



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Caracterização epidemiológica do Carcinoma Colorretal na população da Cova da Beira

Susana Rita de Vasconcelos e Viana

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Dr. Bruno Figueiredo Gonçalves

Coorientador: Dr. Rui Miguel Monteiro Ramos

Covilhã, maio de 2019

Dedicatória

*“A ship is always safe at the shore,
but that is not what it is built for.”*

(Albert Einstein)

Aos que acreditam que podem
mudar o Mundo com pequenos gestos.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, um agradecimento ao meu orientador Dr. Bruno Gonçalves, por toda a disponibilidade e apoio na realização deste trabalho. Um obrigado ao Dr. Rui Ramos, por coorientar este projeto de dissertação.

Agradeço também a atenção prestada pelas professoras Célia Nunes e Arminda do Paço, pelo apoio na revisão do trabalho estatístico desta investigação.

O maior agradecimento será sempre para a minha família e amigos, por me motivarem nos momentos mais difíceis e tolerarem as minhas ausências.

Obrigada.

Resumo

Introdução

O cancro colorretal representa um dos maiores desafios de saúde pública no mundo e é o cancro mais diagnosticado em Portugal, apresentando uma tendência crescente de incidência. É, desta forma, uma prioridade de intervenção na saúde oncológica, tanto a nível nacional como internacional. Existem diferenças no padrão epidemiológico do cancro colorretal ao longo do país, sendo o interior uma região suscetível a um maior impacto da doença. Esta é uma doença heterogénea, sendo que a escolha da abordagem terapêutica a adotar é cada vez mais adaptada às características dos pacientes e do tumor. Desta forma, é imprescindível que cada instituição conheça a realidade regional da doença, no sentido de se adaptar às suas necessidades e prestar os cuidados de maior qualidade possível aos seus doentes.

Objetivos

Este estudo pretende caracterizar o carcinoma colorretal na Cova da Beira ao nível da distribuição por género e idade, estadiamento no momento do diagnóstico, localização do tumor, grau de diferenciação, infiltração linfática, vascular e perineural, local de metastização e presença de mutação RAS. Desta forma, o estudo poderá permitir ao Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira um maior conhecimento da realidade dos seus utentes e da população local com esta patologia, podendo adequar a sua atuação de acordo com as suas características.

Métodos

Estudo epidemiológico observacional retrospectivo dos doentes com carcinoma colorretal da região da Cova da Beira. Os dados foram recolhidos a partir dos registos clínicos dos doentes diagnosticados com cancro colorretal do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira entre 2017 e 2018. Foram recolhidos os dados referentes à idade, género, estadio ao diagnóstico, grau de diferenciação, localização do tumor, infiltrações linfática, vascular e perineural, local de metastização e *status* para a mutação do gene RAS. A análise estatística dos dados foi realizada com recurso ao *software* IBM SPSS 25.0®. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para $p < 0,05$.

Resultados

Na Cova da Beira, a maioria dos casos de carcinoma colorretal foram diagnosticados em pacientes do género masculino e com idades entre os 75 e 85 anos. Os tumores apresentaram-se mais no cólon esquerdo, no estadio III da classificação TNM e com grau de diferenciação G2. A maioria dos casos não apresentou nenhum tipo de infiltração tumoral. Grande parte dos casos em estadio IV apresentou metastização para mais do que um órgão, sendo o fígado o órgão mais frequentemente afetado. Metade dos casos avaliados para a mutação RAS apresentaram esta mutação, não sendo consequentemente suscetíveis às terapêuticas anti-EGFR.

Apenas as relações entre o género e a idade ao diagnóstico, entre a localização do tumor e o seu grau de diferenciação e entre o estadio e as infiltrações linfática, vascular e perineural se mostraram estatisticamente significativas neste estudo. Os doentes do género feminino tiveram um diagnóstico em idade mais avançada comparativamente ao género masculino. O cólon direito foi a localização anatómica mais afetada pelos tumores com grau de diferenciação G3. Foi verificado também um aumento da presença de infiltração linfovascular e perineural para estadios cada vez mais avançados.

Palavras-chave

Cancro; Cólon; Reto; Colorretal; Carcinoma; CHUCB; Cova da Beira

Abstract

Introduction

Colorectal cancer is a major public health challenge in the world, and it is the most diagnosed cancer in Portugal, presenting an increasing trend of incidence. Therefore, it is a priority for intervention in cancer health, both nationally and internationally. There are differences in the epidemiological pattern of colorectal cancer throughout the country and the interior region of it is susceptible to a greater burden of the disease.

Colorectal cancer is a heterogeneous disease and the choice of the therapeutic approach is increasingly individualized and adapted to the characteristics of the patients and the tumor. It is essential that each health institution recognize the regional patterns of the disease, in order to identify its needs and provide the highest possible quality care to its patients.

Goals

This study intends to build a characterization of the colorectal carcinoma in Cova da Beira, regarding gender and age distribution, stage at diagnosis, tumor location, grade of differentiation, lymphatic, vascular and perineural invasion, site of metastasis and status for mutation of gene RAS. Thus, this study may give Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira a better knowledge about the reality of its patients with this disease, allowing it to adapt its performance in accordance with the population characteristics.

Methods

Retrospective observational epidemiological study of the patients with colorectal carcinoma of Cova da Beira region. Data were collected from clinical records of patients diagnosed with colorectal cancer at Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira between 2017 and 2018. The data covers information regarding age, gender, stage at diagnosis, grade of differentiation, tumor location, lymphatic, vascular and perineural invasion, site of metastasis and status for mutation of gene RAS. The statistical analysis was performed using the software IBM SPSS 25.0® and the results were considered statistically significant for $p < 0.05$.

Results

In Cova da Beira, most cases of colorectal carcinoma were diagnosed in males and between ages 75 and 85. The tumors were more frequent in the left colon, stage III of TNM classification and grade G2 of differentiation. The majority of cases did not show any type of tumoral invasion. Most of stage IV cases presented polymetastatic disease and the liver was the organ most frequently affected. Half of the cases evaluated for the gene RAS mutation had this mutation and, therefore, were not susceptible to anti-EGFR therapies.

Only the relations between gender and age at diagnosis, between the tumor location and its grade of differentiation and between the stage and the lymphatic, vascular and perineural invasions were statistically significant in this study. Females were diagnosed at a more advanced age compared to males. The right colon was the anatomical site most affected by G3 tumors. There was also an increase in the presence of lymphovascular and perineural infiltration for more advanced stages at diagnosis.

Keywords

Cancer; Colon; Rectal; Colorectal; Carcinoma; CHUCB; Cova da Beira

Índice

| | |
|--|-----|
| Dedicatória..... | ii |
| Agradecimentos | iii |
| Resumo | iv |
| Abstract..... | vi |
| Lista de Figuras..... | x |
| Lista de Tabelas..... | xi |
| Lista de Acrónimos..... | xii |
| 1. Introdução | 1 |
| 2. Metodologia..... | 3 |
| 2.1 Análise Estatística | 5 |
| 2.2 Comissão de Ética..... | 5 |
| 3. Resultados | 6 |
| 3.1 Género | 6 |
| 3.2 Idade ao diagnóstico..... | 6 |
| 3.3 Localização do tumor | 6 |
| 3.4 Estadio ao diagnóstico | 6 |
| 3.5 Grau de diferenciação tumoral | 8 |
| 3.6 Infiltração linfática, vascular e perineural | 8 |
| 3.7 <i>Status</i> da mutação do gene RAS | 8 |
| 3.8 Local e padrão de metastização..... | 9 |
| 3.9 Idade ao diagnóstico e a sua relação com o género do paciente, estadio e localização anatômica do tumor primário | 9 |
| 3.10 Género e a sua relação com o estadio ao diagnóstico e a localização anatômica do tumor primário | 10 |
| 3.11 Localização do tumor e a sua relação com o estadio ao diagnóstico, grau de diferenciação e infiltração do tumor..... | 11 |
| 3.12 Estadio e a sua relação com os fatores histológicos de mau prognóstico | 13 |
| 3.13 <i>Status</i> para a mutação do gene RAS nos doentes em estadio IV e a sua relação com o local anatómico do tumor primário..... | 14 |

| | |
|---|----|
| 4. Discussão | 16 |
| 4.1 Limitações do estudo | 22 |
| 5. Conclusão | 24 |
| 6. Bibliografia | 26 |
| Anexos | 30 |
| Anexo 1: Sistema de Estadiamento TNM, AJCC/UICC, 7. ^a edição. ^(14,21) | 30 |
| Anexo 2: Autorização do Estudo pelo Conselho de Administração do CHUCB..... | 31 |

Lista de Figuras

Figura 1: Representação esquemática da metodologia de exclusão de dados do estudo4

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Tabela-resumo da distribuição dos casos por género, grupos etários, localização do tumor, estadio ao diagnóstico, grau de diferenciação do tumor e infiltração linfática, vascular e perineural..... | 7 |
| Tabela 2: Distribuição dos casos metastizados relativamente ao seu <i>status</i> para a mutação do gene RAS..... | 9 |
| Tabela 3: Distribuição dos locais e padrão de metastização nos tumores em estadio IV..... | 9 |
| Tabela 4: Idades médias de diagnóstico dos doentes por género, estadio ao diagnóstico e localização do tumor primário..... | 10 |
| Tabela 5: Distribuição dos doentes do género masculino e feminino por estadio ao diagnóstico e localização anatómica do tumor..... | 11 |
| Tabela 6: Distribuição dos tumores do cólon esquerdo e cólon direito por estadio ao momento de diagnóstico..... | 12 |
| Tabela 7: Distribuição dos tumores do cólon esquerdo e cólon direito por grau de diferenciação do tumor e infiltrações linfática, vascular e perineural..... | 12 |
| Tabela 8: Distribuição dos casos dos estadios I, II, III e IV por grau de diferenciação tumoral e infiltrações linfática, vascular e perineural..... | 14 |
| Tabela 9: Distribuição dos casos do estadio IV com RAS mutado e RAS <i>wild-type</i> por género do paciente e localização anatómica do tumor..... | 15 |

Lista de Acrónimos

| | |
|-----------|--|
| AJCC/UICC | <i>American Joint Committee on Cancer and Union for International Cancer Control</i> |
| CCR | Cancro colorretal |
| CHUCB | Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira |
| EGFR | Recetor do fator de crescimento epidérmico |
| KRAS | <i>Kirsten-RAS</i> |
| NRAS | Neuroblastoma-RAS |
| RAS | <i>Rat sarcoma viral oncogene homolog</i> |
| RAS-WT | <i>RAS wild-type</i> |
| RON | Registo Oncológico Nacional |
| SPSS | Software Package for Social Sciences |

1. Introdução

O cancro colorretal (CCR) é o cancro mais comum em Portugal ⁽¹⁾ e o terceiro cancro mais diagnosticado no mundo, representando cerca de 10% de todos os novos casos de cancro. ⁽²⁾

Este está associado a uma grande mortalidade e morbilidade ⁽³⁻⁵⁾ e apresenta uma tendência crescente de incidência, com um aumento expectável de 80% até 2035. ⁽³⁾ Este aumento deve-se principalmente ao crescimento e envelhecimento da população, aliados ao aumento da adoção de hábitos de vida de risco e ao aumento da deteção de casos através de programas de rastreio. ^(3,5,6) Comparativamente à Europa, Portugal tem uma mortalidade por cancro relativamente baixa. No entanto, no caso do CCR, este encontra-se nos quartis mais elevados de mortalidade, principalmente no sexo masculino. ⁽⁷⁾

Desta forma, o CCR representa um dos maiores problemas de saúde pública a nível nacional e internacional. ⁽⁵⁾ Contudo, a abordagem ao CCR tem melhorado nos últimos anos, com a introdução de equipas multidisciplinares, exames de estadiamento mais precisos, novas técnicas cirúrgicas e protocolos terapêuticos mais eficazes, tendo tido um impacto muito positivo nos resultados funcionais e na sobrevida à doença. ^(8,9)

Segundo o relatório Doenças Oncológicas em Números da Direção-Geral de Saúde, existem diferenças entre as taxas de incidência e mortalidade do CCR ao longo do país, havendo um padrão mais desfavorável no interior do continente, com maiores taxas de letalidade. ⁽⁷⁾ Esta poderá dever-se às diferentes características populacionais, com uma maior população envelhecida no interior do país, contudo, este facto não invalida que existam necessidades diferentes e específicas no interior do país.

Na verdade, a região da Cova da Beira apresenta um aumento do índice de envelhecimento, bastante superior ao da região Centro ou de Portugal, acompanhada também de uma maior mortalidade prematura por cancro comparativamente ao global do país. ⁽¹⁰⁾

Apesar do grande peso que o CCR representa para a população portuguesa, o rastreio organizado de base populacional para o CCR apresentava cobertura geográfica nacional de apenas 19% em 2016, ⁽¹¹⁾ e não estava ainda implementado na região da Beira Interior, contanto esta apenas com o rastreio oportunístico para este tumor. ⁽¹²⁾

Sendo o carcinoma colorretal uma doença muito heterogénea, ⁽¹³⁻¹⁵⁾ e tendo em conta as grandes variações regionais das características populacionais, é fundamental que cada instituição conheça a sua própria realidade, para que se possa avaliar internamente e comparar-se com outras instituições, realizar uma melhor gestão dos seus recursos e identificar as suas maiores necessidades, adaptando-se à realidade regional e dos seus doentes, com o fim último a melhoria dos cuidados prestados aos seus pacientes. Com este objetivo, este estudo pretende caracterizar o carcinoma colorretal na população da Cova da Beira.

O estadiamento diagnóstico, categorizado através da classificação TNM, é o parâmetro mais utilizado e amplamente aceite para determinar o prognóstico dos doentes e a estratégia terapêutica a adotar.^(13,14,16,17) Os tumores do estadiamento I têm uma sobrevivência aos 5 anos de 94% e esta vai diminuindo progressivamente em fases mais avançadas da doença, com uma sobrevivência aos 5 anos de 82%, 67% e apenas 11% nos estadiamentos II, III e IV, respetivamente.⁽¹⁴⁾

Adicionalmente, fatores pessoais como a idade do doente e características intrínsecas ao tumor como a sua localização anatómica, grau de diferenciação, padrão de infiltração linfocelular e perineural também são considerados fatores de prognóstico, os quais têm ganho cada vez mais relevância clínica, apoiando o estadiamento TNM nas decisões terapêuticas.⁽⁹⁾ Nos doentes que apresentam doença metastática, os quais provavelmente serão submetidos a terapias sistémicas, o *status* para a mutação do gene RAS também tem grande influência no tratamento, definindo quais são os doentes que poderão ou não beneficiar de terapêuticas anti-EGFR.^(14,15)

Desta forma, este estudo pretende realizar uma caracterização do carcinoma colorretal da Cova da Beira ao nível da distribuição por género e idade, estadiamento ao momento do diagnóstico, localização do tumor, grau de diferenciação, infiltração linfática, vascular e perineural, local de metastização e presença de mutação RAS, estas últimas nos tumores metastizados. Desta forma, o estudo poderá permitir ao Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira (CHUCB) um maior conhecimento da realidade dos seus utentes e da população local com esta patologia, podendo adequar a sua atuação de acordo com as suas características.

2. Metodologia

Este é um estudo epidemiológico observacional retrospectivo dos doentes com carcinoma colorretal da região da Cova da Beira.

A amostra considerada para este estudo foi constituída pelos doentes diagnosticados com carcinoma colorretal no CHUCB entre 2017 e 2018.

Os dados estatísticos foram obtidos através da consulta dos processos clínicos dos doentes diagnosticados com carcinoma colorretal durante os anos de 2017 e 2018 nas consultas de decisão terapêutica multidisciplinar entre as especialidades de oncologia, gastroenterologia e cirurgia, incluindo exames complementares de diagnóstico e relatórios histopatológicos das peças de resseção cirúrgica do tumor.

Para todos os doentes, foram recolhidos os dados relativos aos seguintes fatores:

- Género: categorizado em Feminino ou Masculino;
- Idade no momento do diagnóstico;
- Localização anatómica do tumor: categorizado em Cólon Ascendente, Cólon Transverso, Cólon Descendente, Cólon Sigmóide, Reto e Tumores Síncronos. Os carcinomas localizados na junção retossigmóideia foram categorizados como Cólon Sigmóide, uma vez que a sua abordagem, tratamento e prognóstico são mais semelhantes aos tumores do cólon que do reto. Como em estudos semelhantes,^(18,19) e com o objetivo de facilitar a comparação dos dados obtidos com a literatura atual, as primeiras cinco categorias foram subsequentemente agrupadas em Cólon Direito e Cólon Esquerdo, tendo como local de divisão o ângulo esplénico do cólon.
 - Cólon Direito: inclui as categorias Cólon Ascendente e Cólon Transverso;
 - Cólon Esquerdo: inclui as categorias Cólon Descendente, Cólon Sigmóide e Reto.
- Estadio ao diagnóstico: classificado em estadios I, II, III e IV, segundo o sistema de estadiamento TNM da *American Joint Committee on Cancer* e *Union for International Cancer Control* (AJCC/UICC). (anexo I)

Foi sempre preferido o estadiamento por avaliação anátomo-patológica da peça cirúrgica em detrimento do estadiamento clínico, por este último ser considerado menos fidedigno. No entanto, foi utilizado o estadiamento clínico nos casos em que o doente foi submetido a terapêutica pré-operatória, por este fator influenciar os resultados posteriores do estadiamento na peça cirúrgica.

Em algumas relações foi utilizada a divisão dos estadios em Doença Localizada, que inclui os estadios I, II e III, e Doença Metastática (que inclui o estadio IV), com o objetivo de facilitar a análise.

- Grau de diferenciação do tumor: categorizado em G1 (adenocarcinoma bem diferenciado), G2 (adenocarcinoma moderadamente diferenciado) e G3 (adenocarcinoma mal diferenciado).
- Infiltração linfática, infiltração vascular e infiltração perineural do tumor: categorizadas como Presente ou Ausente.

Para os casos de carcinoma colorretal metastizado ao diagnóstico (estadio IV) foram recolhidos também os dados relativos ao local e padrão de metastização tumoral e ao *status* para a mutação do gene RAS, este último categorizado em Mutado ou RAS *wild-type* (RAS-WT), o último correspondendo aos casos não mutados.

O critério utilizado para a inclusão dos pacientes no estudo foi os doentes terem o diagnóstico de adenocarcinoma colorretal realizado entre 2017 e 2018. Foram considerados critérios de exclusão do estudo os seguintes:

- Diagnóstico histopatológico de carcinoma *in situ* ou de displasia (estadio 0), sem presença de adenocarcinoma invasor.
- Carcinoma não localizado
- Não possuir dados de estadiamento.

Desta forma, obtiveram-se dados de 164 doentes, tendo sido considerados válidos 155 destes (94,5%). (figura 1)

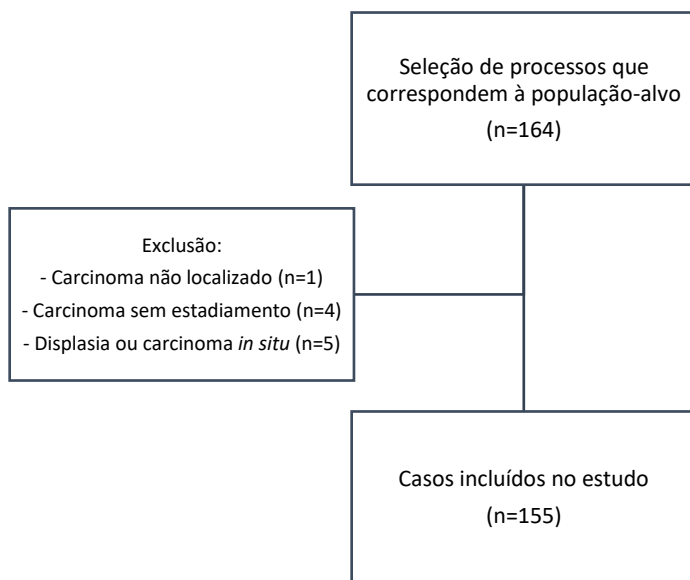


Figura 1: Representação esquemática da metodologia de exclusão de dados do estudo

Como nem todos os doentes foram submetidos a ressecção cirúrgica do tumor para avaliação histopatológica, dos 155 casos incluídos neste estudo, apenas 113 tinham dados relativos ao grau de diferenciação do tumor, 120 tinham dados da infiltração linfática, vascular e perineural. Também nem todos os doentes com carcinoma em estadio IV foram avaliados para a mutação do gene RAS. Os casos não avaliados correspondem a doentes com prognóstico muito reservado, doentes que recusaram o tratamento com quimioterapia ou que continuaram o seguimento em outro hospital.

2.1 Análise Estatística

A análise estatística descritiva dos dados obtidos, foi realizada com recurso ao *software* IBM SPSS 25.0®.

O teste de Mann-Whitney foi utilizado para a comparação das médias da idade ao diagnóstico entre os diferentes grupos, por não ter sido verificada a normalidade dos dados.

Para a análise da associação entre as várias variáveis nominais, foram utilizados os testes do Qui-Quadrado e de Fisher, caso os dados cumprissem ou não os critérios para o teste do Qui-Quadrado.

Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para $p < 0,05$.

2.2 Comissão de Ética

O estudo foi submetido à comissão de ética do CHUCB, tendo obtido um parecer positivo. (anexo II)

3. Resultados

Foram diagnosticados 164 novos casos de adenocarcinoma colorretal no CHUCB entre os anos de 2017 e 2018, sendo que 155 destes casos foram incluídos neste estudo. A distribuição das frequências das diferentes variáveis recolhidas está discriminada na tabela 1.

3.1 Género

Dos 155 pacientes incluídos neste estudo, 91 doentes diagnosticados eram do género masculino (58,7%) e 64 do género feminino (41,3%), numa relação masculino/feminino de 1,42:1. (tabela 1)

3.2 Idade ao diagnóstico

A idade média verificada ao diagnóstico foi de $71,69 \pm 10,76$ anos. A maioria dos casos foi diagnosticada após os 55 anos (91%), com a maior percentagem entre os 75 e os 85 anos de idade (36,1%). O número de casos diagnosticados aumentou com a idade, com uma diminuição acentuada após os 85 anos. (tabela 1)

3.3 Localização do tumor

Em relação à localização do tumor, 107 doentes foram diagnosticados com carcinoma do cólon (69%) e 42 doentes com carcinoma do reto (27,1%). Seis doentes apresentaram tumores síncronos ao diagnóstico. A maior parte dos doentes apresentou tumor no cólon ascendente (44 casos) ou no cólon sigmóide (43 casos). Dividindo o cólon pelo ângulo esplénico, a maioria (60,6%) dos tumores localizaram-se no cólon esquerdo (correspondente ao cólon descendente, cólon sigmóide e reto) e 35,5% no cólon direito (correspondente ao cólon ascendente e cólon transversal). (tabela 1)

3.4 Estadio ao diagnóstico

A maioria dos doentes com carcinoma colorretal (54,2%) foram diagnosticados em estadio III ou IV, os estadios mais avançados da doença segundo a classificação TNM, sendo que 33% dos doentes já apresentavam doença metastática ao diagnóstico. Quarenta e cinco por cento dos doentes foram diagnosticados em fases mais iniciais da doença (estadio I e II da classificação TNM). A menor percentagem (16,8%) correspondeu aos doentes diagnosticados em estadio I e a maior ao estadio III (32,9%). (tabela 1)

Tabela 1: Tabela-resumo da distribuição dos casos por género, grupos etários, localização do tumor, estadio, grau de diferenciação do tumor e infiltração linfática, vascular e perineural (n=155).

| | | Frequência Absoluta | Porcentagem |
|--------------------------------|-------------------|---------------------|-------------|
| Género | Masculino | 91 | 58,7 |
| | Feminino | 64 | 41,3 |
| | Total | 155 | 100,0 |
| Idade ao diagnóstico | < 45 | 1 | 0,6 |
| | 45 - 55 | 13 | 8,4 |
| | 55 - 65 | 32 | 20,6 |
| | 65 - 75 | 41 | 26,5 |
| | 75 - 85 | 56 | 36,1 |
| | >85 | 12 | 7,7 |
| | Total | 155 | 100,0 |
| Localização anatómica do tumor | Cólon ascendente | 44 | 28,4 |
| | Cólon transverso | 11 | 7,1 |
| | Cólon descendente | 9 | 5,8 |
| | Cólon sigmóide | 43 | 27,7 |
| | Tumores síncronos | 6 | 3,9 |
| | Reto | 42 | 27,1 |
| | Total | 155 | 100,0 |
| Estadio ao diagnóstico | I | 26 | 16,8 |
| | II | 45 | 29,0 |
| | III | 51 | 32,9 |
| | IV | 33 | 21,3 |
| | Total | 155 | 100,0 |
| Grau de diferenciação tumoral | G1 | 25 | 16,1 |
| | G2 | 79 | 51,0 |
| | G3 | 9 | 5,8 |
| | Omissos | 42 | 27,1 |
| | Total | 155 | 100,0 |
| Infiltração linfática | Presente | 38 | 24,5 |
| | Ausente | 82 | 52,9 |
| | Omissos | 35 | 22,6 |
| | Total | 155 | 100,0 |
| Infiltração vascular | Presente | 24 | 15,5 |
| | Ausente | 96 | 61,9 |
| | Omissos | 35 | 22,6 |
| | Total | 155 | 100,0 |
| Infiltração perineural | Presente | 19 | 12,3 |
| | Ausente | 101 | 65,2 |
| | Omissos | 35 | 22,6 |
| | Total | 155 | 100,0 |

3.5 Grau de diferenciação tumoral

Dos 155 doentes incluídos no estudo, apenas 113 apresentaram dados relativos ao grau de diferenciação do tumor.

Setenta e nove destes doentes apresentaram um tumor G2 (moderadamente diferenciado), correspondendo à maioria dos doentes (69,9% dos doentes que possuem este dado). Vinte e cinco doentes apresentaram tumor G1 (bem diferenciado) e apenas 9 doentes tumor G3 (pouco diferenciado). (tabela 1)

3.6 Infiltração linfática, vascular e perineural

Dos 155 pacientes incluídos neste estudo, apenas 120 tinham dados relativos às infiltrações linfática, vascular e perineural.

A maioria dos doentes avaliados não apresentava infiltração linfática (68,3%), vascular (80%) ou perineural (84,2%) pelo tumor. A infiltração linfática foi mais frequente (38 casos), seguida da infiltração vascular (24 casos). A infiltração perineural foi a menos frequente (19 casos). (tabela 1)

Dezoito doentes apresentaram mais do que um tipo de infiltração tumoral, sendo que 7 apresentaram os três tipos concomitantemente. Nos 50 casos que apresentaram algum tipo de infiltração, o mais comum foi apresentarem apenas infiltração linfática (19 casos). Seis doentes apresentaram infiltrações linfática e vascular, outros 6 doentes infiltrações linfática e perineural e 5 doentes infiltrações vascular e perineural. Seis doentes apresentaram apenas infiltração vascular e só 1 doente apresentou infiltração perineural isoladamente.

3.7 Status da mutação do gene RAS

Foram diagnosticados 33 doentes com doença metastática ao diagnóstico. Nestes, foram recolhidos dados relativos ao seu *status* para a mutação do gene RAS.

Apenas em 18 dos 33 doentes metastizados se encontraram os dados relativos ao seu *status* RAS. Dos casos avaliados, 50% apresentavam a mutação do gene e 50% não apresentavam a mutação, os últimos considerados RAS-WT. (tabela 2)

Dos doentes com mutação, 8 doentes apresentavam a mutação no gene KRAS e apenas 1 doente a mutação no gene NRAS.

Tabela 2: Distribuição dos casos metastizados relativamente ao seu status para a mutação do gene RAS

| | | Frequência Absoluta | Percentagem |
|---------------------|---------|---------------------|-------------|
| Mutação do gene RAS | Mutado | 9 | 27,3 |
| | RAS-WT | 9 | 27,3 |
| | Omissos | 15 | 45,5 |
| | Total | 33 | 100,0 |

3.8 Local e padrão de metastização

Dos 33 casos de cancro colorretal diagnosticados em estadio IV, a maioria (n=25) apresentava metastização hepática. A seguir a este, os locais mais afetados foram o peritoneu e o pulmão, com 12 e 11 doentes, respetivamente. A maioria dos casos apresentou metástases em mais que um órgão (54,5%). Outros órgãos afetados foram os ovários, o cérebro e o mediastino. (tabela 3)

Tabela 3: Distribuição dos locais e padrão de metastização nos tumores em estadio IV

| | | Frequência absoluta | Percentagem |
|------------------------|------------------|---------------------|-------------|
| Local de metastização | Fígado | 25 | 47,2 |
| | Peritoneu | 12 | 22,6 |
| | Pulmão | 11 | 20,8 |
| | Outros | 5 | 9,4 |
| | Total | 53 | 100,0 |
| Padrão de metastização | Oligometastático | 15 | 45,5 |
| | Polimetastático | 18 | 54,5 |
| | Total | 33 | 100,0 |

3.9 Idade ao diagnóstico e a sua relação com o género do paciente, estadio e localização anatómica do tumor primário

A média da idade do diagnóstico varia consoante os vários fatores avaliados neste estudo. (tabela 4)

O diagnóstico nos doentes do género masculino foi realizado em média aos 70,53 anos, enquanto que no género feminino este foi feito aos 73,34 anos. Esta diferença de aproximadamente 3 anos foi estatisticamente significativa ($p=0,021$).

Em relação ao estadio do tumor, o estadio IV apresentou uma menor média de idade de diagnóstico (69,3 anos) relativamente à doença localizada (estádios I, II e III). Contudo, não foi verificada significância estatística para esta diferença ($p=0,268$).

A localização do tumor também não revelou significância estatística na diferença entre as médias de idade ao diagnóstico ($p=0,440$). No entanto, parece existir um diagnóstico em idade mais avançada nos tumores do cólon direito (cólon ascendente e cólon transversal) do que nos tumores do cólon esquerdo (cólon descendente, cólon sigmóide e reto), com uma diferença aproximada de 3 anos entre eles.

Tabela 4: Idades médias de diagnóstico dos doentes por género, estadio ao diagnóstico e localização do tumor primário. *Teste de Mann-Whitney

| | | Média ± desvio-padrão | Intervalo de confiança | Valor-p |
|-----------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|---------|
| Género | Masculino | 70,53 ± 9,53 | 68,55 - 72,51 | 0,021* |
| | Feminino | 73,34 ± 12,21 | 70,29 - 76,39 | |
| Estadio | Doença localizada | 72,34 ± 10,33 | 70,48 - 74,19 | 0,268* |
| | Doença metastática | 69,30 ± 12,08 | 65,02 - 73,59 | |
| Localização anatómica | Cólon direito | 73,89 ± 9,80 | 71,24 - 76,54 | 0,063* |
| | Cólon esquerdo | 70,23 ± 11,12 | 67,94 - 72,53 | |

3.10 Género e a sua relação com o estadio ao diagnóstico e a localização anatómica do tumor primário

No género masculino, a distribuição dos casos pelos diferentes estádios foi bastante homogénea, com a menor proporção de casos diagnosticados no estadio IV (22%) e a maior proporção no estadio III (28,6%). No género feminino, houve uma maior diferença na distribuição dos casos, com 39,1% dos doentes diagnosticados no estadio III e apenas 5 doentes (7,8%) no estadio I. Em ambos os géneros, o estadio onde se verificou maior número de diagnósticos foi o estadio III. Verificou-se uma maior diferença entre os dois géneros no estadio I, no qual a grande maioria dos casos (21 dos 26 doentes) eram homens, e apenas 5 eram mulheres. (tabela 5)

Tabela 5: Distribuição dos doentes do género masculino e feminino por estadio ao diagnóstico e localização anatómica do tumor. *Teste do Qui-Quadrado

| | | Género do Doente | | | Valor-p |
|------------------------|----------------|------------------|---------------|---------------|---------|
| | | Masculino | Feminino | Total | |
| Estadio ao Diagnóstico | I | 21 (23,1%) | 5 (7,8%) | 26 (16,8%) | 0,069* |
| | II | 24 (26,4%) | 21 (32,8%) | 45 (29,0%) | |
| | III | 26 (28,6%) | 25 (39,1%) | 51 (32,9%) | |
| | IV | 20 (22%) | 13 (20,3%) | 33 (21,3%) | |
| | Total | 91 (100%) | 64 (100%) | 155 (100%) | |
| Localização Anatómica | Cólon Direito | 30 (34,9%) | 25 (39,7%) | 55 (36,9%) | 0,608* |
| | Cólon Esquerdo | 56 (65,1%) | 38 (60,3%) | 94 (63,1%) | |
| | Total | 86 (100%) | 63 (100%) | 149 (100%) | |

Em ambos os géneros, o carcinoma colorretal foi mais frequente no cólon esquerdo do que no cólon direito, com uma proporção de 65,1% no género masculino e 60,3% no género feminino. Por outro lado, foram as mulheres que apresentaram uma maior proporção de tumores no cólon direito, em 39,7% dos casos. A relação entre o género do paciente e a localização do tumor não foi estatisticamente significativa. (tabela 5)

3.11 Localização do tumor e a sua relação com o estadio ao diagnóstico, grau de diferenciação e infiltração do tumor

Tanto os tumores do cólon direito como do esquerdo foram mais diagnosticados no estadio II e III. Não existiram diferenças marcadas na distribuição dos casos pelos estadios entre os dois locais, contudo o cólon direito apresentou uma proporção ligeiramente maior de tumores diagnosticados no estadio IV (21,8%) em relação ao cólon esquerdo (19,1%). Esta relação entre a localização do tumor primário e o estadio ao diagnóstico não foi estatisticamente significativa. (tabela 6)

Tabela 6: Distribuição dos tumores do cólon esquerdo e cólon direito por estadio ao diagnóstico. *Teste do Qui-Quadrado

| | | Localização do Tumor Primário | | | Valor-p |
|------------------------|-------|-------------------------------|----------------|---------------|---------|
| | | Cólon Direito | Cólon Esquerdo | Total | |
| Estadio ao Diagnóstico | I | 10 (18,2%) | 15 (16,0%) | 25 (16,8%) | 0,949* |
| | II | 16 (29,1%) | 29 (30,9%) | 45 (30,2%) | |
| | III | 17 (30,9%) | 32 (34,0%) | 49 (32,9%) | |
| | IV | 12 (21,8%) | 18 (19,1%) | 30 (20,1%) | |
| | Total | 55 (100%) | 94 (100%) | 149 (100%) | |

Tabela 7: Distribuição dos tumores do cólon esquerdo e cólon direito por grau de diferenciação do tumor e infiltrações linfática, vascular e perineural. * Teste do Qui-Quadrado **Teste de Fisher

| | | Localização do Tumor Primário | | | Valor-p |
|------------------------|----------|-------------------------------|----------------|---------------|---------|
| | | Cólon Direito | Cólon Esquerdo | Total | |
| Grau de Diferenciação | G1 | 10 (23,3%) | 14 (22,2%) | 24 (22,6%) | 0,016** |
| | G2 | 26 (60,5%) | 48 (76,2%) | 74 (69,8%) | |
| | G3 | 7 (16,3%) | 1 (1,6%) | 8 (7,5%) | |
| | Total | 43 (100%) | 63 (100%) | 106 (100%) | |
| Infiltração Linfática | Presente | 13 (30,2%) | 18 (28,6%) | 31 (29,2%) | 1,000* |
| | Ausente | 30 (69,8%) | 45 (71,4%) | 75 (70,8%) | |
| | Total | 43 (100%) | 63 (100%) | 106 (100%) | |
| Infiltração Vascular | Presente | 6 (14,0%) | 16 (25,4%) | 22 (20,8%) | 0,223* |
| | Ausente | 37 (86%) | 47 (74,6%) | 84 (79,2%) | |
| | Total | 43 (100%) | 63 (100%) | 106 (100%) | |
| Infiltração Perineural | Presente | 5 (11,6%) | 11 (17,5%) | 16 (15,1%) | 0,582* |
| | Ausente | 38 (88,4%) | 52 (82,5%) | 90 (84,9%) | |
| | Total | 43 (100%) | 63 (100%) | 106 (100%) | |

Para qualquer uma das localizações, a maioria dos tumores apresentaram-se em grau 2 de diferenciação, com percentagens entre os 60,5%, no cólon direito e 76,2% no cólon esquerdo. Nos tumores mal diferenciados (n=8), apenas 1 foi localizado no cólon esquerdo, com os restantes 7 no cólon direito. Desta forma, 87,5% dos tumores G3 localizaram-se no cólon direito. A relação entre a localização e o grau de diferenciação do tumor obteve significância estatística (p=0,016). (tabela 7)

A maioria dos tumores colorretais não apresentaram infiltração linfática, vascular ou perineural pelo tumor. A presença de infiltração linfática apresentou maior proporção no cólon direito (30,2%), contudo as infiltrações vascular e perineural apresentaram maiores proporções no cólon esquerdo, correspondendo a 25,4% e 17,5%, respetivamente. A relação entre a infiltração linfática, vascular ou perineural e a localização do tumor não foi estatisticamente significativa. (tabela 7)

3.12 Estadio e a sua relação com os fatores histológicos de mau prognóstico

A relação entre o grau de diferenciação do tumor e o estadio ao diagnóstico não demonstrou ser estatisticamente significativa. Para qualquer estadio ao diagnóstico, a maioria dos tumores apresentaram grau 2 de diferenciação (adenocarcinomas moderadamente diferenciados). Nenhum tumor do estadio I apresentou grau 3 de diferenciação, sendo que a proporção de tumores G3 foi aumentando em estadios mais avançados, com 7,9%, 10,8% e 13,3% dos casos nos estadios II, III e IV respetivamente. (tabela 8)

A infiltração tumoral, tanto linfática, vascular ou perineural, demonstrou ter uma relação estatisticamente significativa com o estadio ao diagnóstico. (tabela 8)

As proporções da presença de infiltração tumoral foram cada vez maiores para estadios cada vez mais avançados da doença. Entre o estadio I e o estadio IV, as proporções de infiltração positiva variaram de 13,6% para 53,3% na infiltração linfática, de 4,5% para 60% na infiltração vascular e de 0% para 46,7% na infiltração perineural.

No estadio II, 7,9% dos tumores apresentaram grau de diferenciação G3, 15,8% apresentaram infiltração linfática, 10,5% infiltração vascular e 5,3% infiltração perineural. Estes fatores de mau prognóstico histológico têm um grande papel na decisão terapêutica nos tumores em estadio II, ajudando na determinação dos doentes de maior risco, que poderão beneficiar de terapias sistémicas.

Tabela 8: Distribuição dos casos dos estádios I, II, III e IV por grau de diferenciação tumoral e infiltrações linfática, vascular e perineural. *Teste do Qui-Quadrado **Teste de Fisher

| | | Estadio ao Diagnóstico | | | | | Valor-p |
|------------------------|----------|------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------|
| | | I | II | III | IV | Total | |
| Grau de Diferenciação | G1 | 6 (27,3%) | 8 (21,1%) | 8 (21,6%) | 2 (13,3%) | 24 (21,4%) | 0,733** |
| | G2 | 16 (72,7%) | 27 (71,1%) | 25 (67,6%) | 11 (73,3%) | 79 (70,5%) | |
| | G3 | 0 (0%) | 3 (7,9%) | 4 (10,8%) | 2 (13,3%) | 9 (8%) | |
| | Total | 22 (100%) | 38 (100%) | 37 (110%) | 15 (100%) | 112 (100%) | |
| Infiltração Linfática | Presente | 3 (13,6%) | 6 (15,8%) | 19 (51,4%) | 8 (53,3%) | 36 (32,1%) | 0,000* |
| | Ausente | 19 (86,4%) | 32 (84,2%) | 18 (48,6%) | 7 (46,7%) | 76 (67,9%) | |
| | Total | 22 (100%) | 38 (100%) | 37 (100%) | 15 (100%) | 112 (100%) | |
| Infiltração Vascular | Presente | 1 (4,5%) | 4 (10,5%) | 10 (27,0%) | 9 (60,0%) | 24 (21,4%) | 0,000** |
| | Ausente | 21 (95,5%) | 34 (89,5%) | 27 (73%) | 6 (40,0%) | 88 (78,6%) | |
| | Total | 22 (100%) | 38 (100%) | 37 (100%) | 15 (100%) | 112 (100%) | |
| Infiltração Perineural | Presente | 0 (0,0%) | 2 (5,3%) | 9 (24,3%) | 7 (46,7%) | 18 (16,1%) | 0,000** |
| | Ausente | 22 (100%) | 36 (94,7%) | 28 (75,7%) | 8 (53,3%) | 94 (83,9%) | |
| | Total | 22 (100%) | 38 (100%) | 37 (100%) | 15 (100%) | 112 (100%) | |

3.13 Status para a mutação do gene RAS nos doentes em estadio IV e a sua relação com o local anatómico do tumor primário

Dos 33 casos diagnosticados em estadio IV, 18 foram avaliados para a mutação do gene RAS. Nestes, metade dos tumores do cólon direito em estadio IV apresentaram mutação do gene RAS, enquanto a outra metade foram RAS-WT. Os tumores RAS-WT foram ligeiramente mais frequentes no cólon esquerdo (5 dos 7 casos). A relação entre a localização do tumor e o *status* para a mutação do gene RAS não foi estatisticamente significativa.

Tabela 9: Distribuição dos casos com RAS mutado e RAS wild-type por género do paciente e localização anatómica do tumor. *Teste de Fisher

| | | Status para a mutação do gene RAS | | | Valor-p |
|---|----------------|-----------------------------------|--------------|--------------|---------|
| | | Mutado | RAS-WT | Total | |
| Localização anatómica do tumor primário | Cólon direito | 3 (50%) | 3 (50%) | 6 (100%) | 1,000* |
| | Cólon esquerdo | 4 (44,4%) | 5 (55,6%) | 9 (100%) | |
| | Total | 8 (53,3%) | 7 (46,7%) | 15 (100%) | |

4. Discussão

O CCR de um modo geral atinge mais o género masculino, tanto em Portugal como no resto do mundo.^(3,5,7,20-22) Segundo *Siegel et al* a incidência e a mortalidade são 30 a 40% maiores em homens que em mulheres, embora o risco de vir a desenvolver a doença durante a vida seja similar, uma vez que as mulheres têm maior esperança de vida.⁽²⁰⁾ O Registo Oncológico Nacional (RON) também refere taxas de incidência, padronizadas para a população mundial e europeia, que são aproximadamente o dobro nos homens que nas mulheres, tanto para o cancro do cólon como do reto.⁽²³⁾ Desta forma, este estudo está de acordo com o panorama nacional e internacional demonstrando uma maior incidência do CCR no género masculino nos doentes da Cova da Beira. Contudo, a razão masculino:feminino é ligeiramente menor que a apresentada pelo RON.⁽²³⁾

Os motivos para as diferenças entre as incidências entre géneros não foram ainda completamente esclarecidas, contudo o efeito protetor dos estrogénios nas mulheres e uma maior exposição a fatores de risco e menor adesão aos programas de rastreio pelo género masculino são alguns dos fatores considerados, interagindo entre si.^(5,8,20,22,24)

A probabilidade de ter CCR aumenta com a idade,^(4,5) facto também verificado neste estudo, no qual o número de casos diagnosticados aumentou com a idade, com 70,3% dos casos diagnosticados após os 65 anos e 91% após os 55 anos. Os dados estão de acordo com a realidade internacional, em que entre 60-70% dos casos são diagnosticados a partir dos 65 anos e mais de 90% acima dos 50 anos.^(3,20,21) Contudo, foi verificada neste estudo uma diminuição da incidência acentuada a partir dos 85 anos.

Atualmente existe cada vez mais a preocupação com o aumento do número de casos de CCR diagnosticados em pessoas mais jovens.^(3,4) Neste estudo, apenas 9% dos doentes tiveram idade inferior a 55 anos, contudo, a população da Cova da Beira é uma população envelhecida.⁽¹⁰⁾ Os mais jovens normalmente apresentam sobrevidas maiores, apesar de poderem apresentar tumores mais agressivos.^(7,20,25) Apesar disso, cada vez mais a idade é defendida não como sendo um fator importante no prognóstico por si só, mas sim em conjunto com o estado fisiológico do paciente e a mortalidade e morbilidade perioperatórias.⁽²⁵⁾

O CCR é cada vez menos visto como apenas uma entidade.⁽¹⁸⁾ Sabe-se que, dependendo da localização anatómica do tumor, este apresenta características distintas a nível epidemiológico, genético, molecular, clínico e prognóstico. Desta forma, é consenso comum que o local anatómico do tumor é um fator muito importante na abordagem ao CCR.^(3,15,18,19)

Na União Europeia, a incidência de cancro do reto representa 35% da incidência do CCR.⁽²⁶⁾ Este estudo vai de encontro a esse facto, com uma proporção de doentes com cancro do cólon e do reto de 69% e 27,1%, respetivamente. Os cancros do cólon e do reto, apesar de muitas vezes

serem abordados conjuntamente, são entidades distintas e com abordagens terapêuticas bastante diferentes.⁽²⁶⁾

Na Cova da Beira, a maioria (60,6%) dos tumores localizaram-se no cólon esquerdo (cólon descendente, cólon sigmóide e reto). Contudo, ao avaliar os tumores do cólon isoladamente, excluindo os do reto, os tumores já são ligeiramente mais frequentes no cólon direito (35,5%). Globalmente, os dados variam um pouco, tanto apresentando maior incidência no cólon direito⁽²⁰⁾ como no cólon esquerdo,^(19,25) uma vez que, apesar de os tumores cólon esquerdo serem historicamente os mais comuns, os tumores do cólon direito têm aumentado rapidamente a sua incidência.^(3,5,18,25) Este aumento poderá ser devido ao aumento dos programas de rastreio, que passaram a diagnosticar tumores do cólon direito que antes não eram detetados devido à sua clínica mais subtil.^(5,18) Devido a esse facto, o prognóstico dos tumores mais proximais é normalmente mais desfavorável.^(3,15)

O estadió ao diagnóstico é o parâmetro mais utilizado para determinar o prognóstico dos doentes e determinar a estratégia terapêutica.^(13,14,16,17) Os doentes são estratificados em estadios através do sistema de classificação TNM, criado pela *American Joint Committee on Cancer* e *Union for International Cancer Control* (AJCC/UICC) e amplamente aceite globalmente. Este descreve a profundidade de invasão tumoral através da parede do cólon (T), o número de gânglios linfáticos regionais afetados (N) e a presença de metástases à distância (M), e, baseado nestes três critérios, os tumores são divididos em quatro estadios associados a diferentes prognósticos e estratégias terapêuticas.^(13,14) A sobrevida diminui drasticamente na doença metastática, sendo a sobrevida inferior a 13% aos 5 anos, comparativamente a mais de 90% na doença em estadios iniciais.^(5,14) As terapêuticas também se tornam mais agressivas ao longo dos estadios e menos eficazes: em estadios mais precoces a cirurgia é a base do tratamento, podendo ser curativa mesmo quando utilizada isoladamente, mas em estadios mais avançados ou com doença metastática, a quimioterapia é fundamental.^(13,14) Infelizmente, apenas 39% dos doentes são diagnosticados nos estadios mais iniciais da doença.^(5,20)

Neste estudo, a distribuição dos casos pelos estadios é semelhante a vários estudos nacionais e internacionais^(17,27,28), nos quais os casos metastizados variam entre 12,3%⁽²⁸⁾ e 24,9%⁽²⁷⁾. Uma grande proporção dos doentes na Cova da Beira foi diagnosticada em estadios mais avançados, com a maioria (32,9%) dos doentes diagnosticados no estadió III e 21,3% dos doentes já a apresentarem doença metastática ao diagnóstico. Estes dados, apesar de estarem de acordo com outros estudos, não deixam de ser preocupantes, sendo imprescindível investir em cada vez mais formas de detetar a doença em estadios mais precoces, e consequentemente, com melhor prognóstico.

O grau de diferenciação é rotineiramente avaliado através da análise histopatológica da peça cirúrgica dos doentes com CCR que foram submetidos a tratamento cirúrgico. Os adenocarcinomas são classificados em G1 (bem diferenciados), G2 (moderadamente diferenciados), G3 (mal diferenciados) e G4 (indiferenciado), consoante a sua percentagem de

estruturas glandulares.^(14,28) Os adenocarcinomas mal diferenciados estão associados a uma menor sobrevida, sendo este considerado um fator de mau prognóstico,^(9,14) que cada vez mais é utilizado como um apoio e complemento à classificação TNM nas decisões terapêuticas.⁽²⁸⁾

A grande maioria dos doentes da Cova da Beira apresentaram tumores com grau de diferenciação G2, estando de acordo com a maioria dos estudos realizados amplamente.^(19,28-30) Os tumores mal diferenciados são incomuns neste estudo. Contudo, apenas os doentes submetidos a ressecção cirúrgica é que têm informação sobre este dado, logo, os doentes com pior prognóstico, na qual é preferida a terapia sistémica em detrimento do tratamento cirúrgico numa primeira abordagem, poderão ter tumores menos diferenciados que não foram quantificados. É também frequentemente referida a subjetividade do operador inerente à avaliação do grau de diferenciação e a própria heterogeneidade do tumor como uma limitação para este fator.⁽²⁸⁾

A presença de infiltração linfática e vascular é um marcador de mau prognóstico,^(9,14) definido pela presença de células tumorais no sistema linfático e estruturas vasculares. Estas são consideradas como uma fase inicial predisponente para o envolvimento de gânglios linfáticos e a formação de metástases à distância na maioria dos estudos.^(14,29,31) A infiltração perineural é, por sua vez, definida pela invasão tumoral de estruturas nervosas, que se propaga através das bainhas nervosas.⁽³⁰⁾ É ainda recente o reconhecimento deste fator como relevante para o prognóstico dos pacientes com CCR, pois os nervos eram historicamente considerados como uma estrutura inerte na patogénese do tumor,^(30,31) não sendo obrigatoriamente descrito nos relatórios anatomopatológicos anteriormente.⁽³⁰⁾ Contudo, cada vez mais estudos defendem a sua importância prognóstica e a sua utilização como um complemento à classificação TNM nas decisões terapêuticas,^(30,31) sendo atualmente considerado um fator de prognóstico estabelecido do CCR.⁽⁹⁾

Na população estudada da Cova da Beira, apenas 20% a 30% dos casos apresentavam infiltração linfática, vascular ou perineural, sendo a infiltração perineural a menos comum. Outros estudos realizados demonstram proporções semelhantes, nos quais a presença de infiltração é pouco frequente, contudo quando presente está associada a pior prognóstico.⁽²⁹⁻³¹⁾ A avaliação das infiltrações também é muito dependente da subjetividade do observador e apenas os doentes submetidos a ressecção cirúrgica é que obtém uma avaliação fidedigna deste parâmetro, sendo estas também limitações frequentemente referidas em outros estudos realizados,^(29,30) podendo causar variabilidade entre resultados.

Cerca de 21% dos doentes com CCR da Cova da Beira apresentaram-se com doença metastática no momento do diagnóstico, sendo o local mais comum de metastização o fígado. Estes resultados são semelhantes ao relatado na bibliografia internacional, na qual entre 20-25% dos doentes apresentam-se com doença metastática ao diagnóstico.^(9,13)

A doença metastática apresenta um prognóstico reservado, com uma taxa de sobrevida aos 5 anos de cerca de 11%.^(5,14) Felizmente, os resultados clínicos da doença metastática têm vindo

a melhorar progressivamente, devido principalmente a uma evolução da estratégia terapêutica nestes doentes.⁽³²⁾ Os doentes são geridos por equipas multidisciplinares, sendo cada vez maior o número de doentes que é tratado com o objetivo de permitir a ressecabilidade das metástases, com a possibilidade eventual de cura.⁽³²⁾ A maior eficácia das terapias sistémicas e a utilização de biomarcadores como o RAS para a melhor adequação dos tratamentos administrados também contribuíram muito para a melhoria da sobrevida nestes doentes.⁽³²⁾

Nos doentes diagnosticados com doença metastizada, são rotineiramente avaliadas as mutações dos genes RAS, uma vez que estas têm implicações terapêuticas importantes.^(14,15) Nos pacientes que foram avaliados para a mutação RAS na Cova da Beira, 50% apresentou o gene RAS mutado, sendo na sua grande maioria o KRAS o gene afetado. Na verdade, sabe-se que a mutação mais frequente é a mutação do gene KRAS, presente em 40 a 45% dos doentes. A mutação NRAS é muito mais rara, presente em 1-3% dos casos de CCR, sendo mutuamente exclusiva com a mutação KRAS. Os doentes que não apresentam mutação são considerados RAS *wild-type* (RAS-WT).⁽¹⁴⁾

Os genes RAS, os quais incluem o KRAS, NRAS, entre outros, pertencem a uma família de proto-oncogenes que têm função reguladora negativa do EGFR, regulando o crescimento, proliferação, migração e diferenciação celular.⁽¹⁴⁾ Quando estes genes estão mutados, ocorre uma ativação anormal da via de sinalização EGFR que induz a transformação maligna da célula.⁽¹⁴⁾ Consequentemente, os doentes que apresentam a mutação RAS têm uma resposta fraca às terapias anti-EGFR, como o *cetuximab* e o *panitumumab*, frequentemente utilizadas em doentes com CCR metastizado.^(14,15) Desta forma, estas terapias não estão indicadas para doentes que possuam a mutação RAS, sendo apenas utilizadas atualmente em doentes RAS-WT.^(14,15) Este biomarcador permite assim evitar a exposição desnecessária dos doentes aos efeitos tóxicos de tratamentos que não serão eficazes. Contudo, a mutação RAS é apenas um marcador preditivo positivo, ou seja, a presença de mutação RAS prediz a falta de resposta, mas a sua ausência (status RAS-WT) não garante a resposta ao tratamento.⁽¹⁵⁾

Contudo, existiram muitos doentes que apresentaram carcinoma no estadio IV que não foram avaliados para a mutação RAS, por terem um prognóstico muito reservado, por recusarem o tratamento ou por realizarem o seguimento em outra instituição hospitalar. Este facto constitui uma limitação à interpretação dos dados obtidos neste estudo.

As mulheres apresentam geralmente idade ao diagnóstico mais avançada tanto a nível nacional como internacional,^(23,24,33) acreditando-se que estas tenham um atraso no início do desenvolvimento do CCR, que chega a dez anos em alguns estudos.⁽²⁴⁾ Este estudo também demonstrou essa realidade nos doentes da Cova da Beira, contudo, a diferença entre homens e mulheres foi menor, de cerca de três anos ($p=0,021$).

A relação entre a idade e o estadio ao diagnóstico é complexa e existem algumas incongruências entre a bibliografia disponível, não existindo uma relação linear entre estes dois fatores. Apesar de alguns trabalhos defenderem que a idade mais avançada está associada a estadios também

mais avançados ao diagnóstico,⁽⁸⁾ a maioria demonstra que a idade mais jovem está associada a doença mais avançada.^(3,16,34) Neste estudo as diferenças entre as idades médias em cada estadió não se mostraram estatisticamente significativa ($p=0,268$), contudo foi verificada uma menor idade média para o estadió IV comparativamente à doença localizada, de acordo com a maioria dos estudos.

Nos doentes da Cova da Beira parece existir um diagnóstico em idade mais avançada dos tumores do cólon direito em relação ao cólon esquerdo, com uma diferença aproximada de 3 anos entre eles, apesar de não ser estatisticamente significativa ($p=0,063$). *Gervaz et al* revelou esta mesma associação com uma diferença na idade média de 3,5 anos entre o cólon direito e o esquerdo,⁽¹⁹⁾ compatível também com as estatísticas internacionais.^(18,20)

Muitos dos estudos até agora realizados não têm conseguido demonstrar uma relação significativa entre o estadió do tumor e o género do doente, com diferenças entre géneros na distribuição por estádios relativamente pequenas.^(17,22) Desta forma, na bibliografia atual, se o género é um fator predisponente para o diagnóstico em estádios mais avançados é um assunto controverso. Enquanto alguns estudos defendem que as taxas de incidência de tumores mais avançados são maiores nos homens,⁽³⁵⁾ cada vez mais estudos defendem que o género feminino está associado a estádios mais avançados de doença, devido às características dos tumores mais comuns nas mulheres, que o tornam mais agressivo e mais difícil de diagnosticar através dos métodos de rastreio.⁽²⁹⁾

Neste estudo, houve uma maior disparidade entre as proporções dos diferentes estádios entre o género masculino e feminino comparativamente a outros estudos,^(17,22) contudo esta não foi estatisticamente significativa ($p=0,069$) e é difícil de interpretar. Foi demonstrada principalmente uma grande diferença entre os casos diagnosticados no estadió I entre os dois géneros, com apenas 5 doentes do género feminino a serem diagnosticados em estadió I. Este facto já foi demonstrado em outros estudos,^(17,22) e poderá ser devido a uma menor adesão ao rastreio pelos doentes do género feminino na Cova da Beira, ou também pela maior dificuldade de deteção por rastreio de lesões precoces neste género, devido às características morfológicas das lesões. Apesar de estudos defenderem um maior risco de tumores em estadió mais avançado nas mulheres,^(22,33) na Cova da Beira isto não se verifica, com uma maior proporção de casos em estadió IV no género masculino (22% vs 20,3%). Em ambos os géneros, a maioria dos tumores foram diagnosticados no estadió III, facto que está de acordo com outros estudos.^(17,22)

Segundo a maioria da bibliografia internacional, as mulheres desenvolvem mais frequentemente tumores localizados no cólon direito do que os homens, sendo que estes últimos desenvolvem tumores mais distais.^(18,19,22,24,33) Nos doentes da Cova da Beira, o carcinoma colorretal foi mais frequente no cólon esquerdo do que no cólon direito em ambos os géneros. Contudo, houve uma proporção ligeiramente maior de tumores no cólon direito no género feminino relativamente ao masculino (39,7% vs 34,9%), não estatisticamente significativa ($p=0,608$).

Os tumores do cólon direito são mais frequentemente diagnosticados em estadios mais avançados.^(18,19,22,33) A relação entre a localização anatómica do tumor e o estadio ao diagnóstico neste estudo não foi estatisticamente significativa ($p=0,949$), e não foram verificadas grandes diferenças na distribuição dos casos pelos estadios entre os dois locais, contudo o cólon direito apresentou uma proporção ligeiramente maior de tumores diagnosticados no estadio IV (21,8%) em relação ao cólon esquerdo (19,1%). Este facto poderá dever-se à sintomatologia mais fruste dos tumores localizados no cólon direito, que muitas vezes se manifestam apenas com anemia, fadiga e perda de peso, sem hemorragia visível ou alteração dos hábitos intestinais,^(5,18) não motivando a rápida procura de cuidados médicos pelo doente ou a deteção precoce da doença.

Nos doentes da Cova da Beira, verificou-se que a maioria dos tumores, em qualquer localização anatómica, eram moderadamente diferenciados (G2). Os tumores do cólon direito apresentaram menor diferenciação que os do cólon esquerdo, com 16,3% e 1,6% dos tumores em G3, respetivamente ($p=0,016$). Os resultados obtidos estão de acordo com as estatísticas obtidas a nível internacional, nas quais também os tumores mais proximais se apresentam com maiores graus de diferenciação.^(18,19)

A maioria dos tumores na Cova da Beira, tanto do cólon direito como esquerdo, não apresentaram infiltração linfovascular ou perineural, facto que vai de encontro aos resultados de outros estudos.⁽²⁹⁻³¹⁾ *Lee et al*, numa revisão sistemática, refere que os tumores do cólon direito apresentam com maior frequência infiltração vascular.⁽¹⁸⁾ Este facto não se verificou neste estudo, no qual os tumores do cólon esquerdo apresentaram maiores proporções de infiltrações vascular e perineural que o cólon direito. Por outro lado, a infiltração linfática foi mais comum no cólon direito que no esquerdo, contudo, estas relações não foram estatisticamente significativas.

Tem sido verificado por vários investigadores uma correlação entre o estadio do tumor e o seu grau de diferenciação, com uma proporção crescente de tumores em estadio IV em tumores cada vez menos diferenciados.⁽²⁸⁾ Neste estudo, esta relação não se mostrou significativa ($p=0,733$), contudo, parece existir um aumento das proporções de casos em estadio IV e uma diminuição dos casos em estadio I à medida que a diferenciação tumoral diminui, de G1 a G3. Apesar disso, o grau de diferenciação mais frequente em qualquer estadio foi o G2, facto também verificado noutros estudos.⁽²⁸⁾

A relação entre o estadio e a presença de infiltração linfática, vascular e perineural mostrou-se significativa neste estudo ($p=0,000$). Noutros estudos, foi verificado que à medida que o estadio aumenta, a probabilidade de os tumores apresentarem infiltração linfática, vascular e perineural é cada vez maior.^(29,30) Esse padrão também foi verificado nos doentes da Cova da Beira para as infiltrações linfática, vascular e perineural, respetivamente com um aumento de 13,6,% para 53,3%, de 4,5% para 60% e de 0% para 46,7% do estadio I para o IV.

Os fatores de prognóstico histológicos, ou seja, o grau de diferenciação e as infiltrações linfovascular e perineural, assumem um papel de particular relevância nos tumores em estadio II, pelas implicações que estes têm na decisão terapêutica. Os doentes em estadio II podem ser considerados de alto risco quando cumprem um dos seguintes critérios: não terem sido avaliados mais que 12 gânglios regionais na avaliação histopatológica da peça cirúrgica, possuir um tumor com profundidade de invasão T4, tumor mal diferenciado (G3), presença de infiltração linfovascular ou perineural, ou apresentar-se clinicamente com um quadro de obstrução ou perfuração.^(9,15) Apesar de os doentes em estadio II não realizarem terapias adjuvantes rotineira e indiscriminadamente, os doentes em estadio II de alto risco têm indicação para a realização de quimioterapia adjuvante.⁽⁹⁾

Dos 38 doentes em estadio II neste estudo, apenas uma minoria apresenta fatores de mau prognóstico, com 7,9% dos tumores apresentaram grau de diferenciação G3, 15,8% apresentaram infiltração linfática, 10,5% infiltração vascular e 5,3% infiltração perineural.

Segundo a maioria da bibliografia disponível, a mutação do gene RAS é mais comum nos tumores do cólon esquerdo, enquanto que a instabilidade microssatélite é mais característica do cólon direito.^(18,33) Os dados deste estudo não foram de encontro a esse facto, uma vez que a maioria dos tumores do cólon esquerdo foram RAS-WT (5 dos 9 casos avaliados). Contudo, neste estudo apenas foram avaliados para a mutação dos genes RAS os doentes com tumores em estadio IV, e apenas alguns destes tinham a informação para este dado, sendo o número de casos muito reduzido para se obter alguma significância estatística.

4.1 Limitações do estudo

Todos os resultados obtidos devem ser interpretados à luz das limitações inerentes a este estudo.

Uma primeira limitação é a amostra deste estudo ser reduzida face à população da Cova da Beira, podendo-se admitir que não seja representativa dessa mesma população.

Embora a maioria dos resultados desta investigação esteja de acordo com as estatísticas atuais sobre a doença, é necessária alguma cautela na comparação com os dados observados por outros na população nacional, europeia ou internacional.

Não foi encontrado nenhum trabalho a nível nacional que avaliasse simultaneamente todas as variáveis incluídas neste estudo, para que fosse possível uma comparação mais próxima dos dados, e facilitasse a eventual análise das disparidades notadas no CCR no país. Desta forma, a literatura utilizada neste trabalho descreve populações com características muito díspares.

A maioria das relações entre as diferentes variáveis neste estudo não se mostrou estatisticamente significativa. Contudo, estas mostraram-se maioritariamente de acordo com

a literatura nacional e internacional e foi possível reconhecer vários padrões sugestivos entre elas.

Existe também uma significativa heterogeneidade nos dados obtidos. A abordagem ao doente com carcinoma colorretal, apesar de ser padronizada através de normas nacionais, europeias e internacionais, é realizada de forma individualizada, tendo em conta muitos fatores dependentes do paciente, das características biológicas do tumor e dos tratamentos disponíveis. Desta forma, os doentes incluídos neste estudo apresentaram estratégias diagnósticas e abordagens terapêuticas diferentes, que poderão condicionar alguma variabilidade nos dados obtidos. Também a variabilidade inerente à própria descrição anatomopatológica das peças cirúrgicas dependentes do operador e dos registos clínicos também é um fator importante para essa heterogeneidade.

5. Conclusão

Apesar de existirem diferenças no padrão epidemiológico do CCR ao longo do país, com o interior sendo uma região suscetível a um maior impacto da doença, seja tanto pelas características populacionais propícias, apresentando uma população mais envelhecida, como pela ausência de programas de rastreio organizados de base populacional para o CCR, os resultados obtidos neste estudo estiveram no geral de acordo com as estatísticas nacionais e internacionais.

Na Cova da Beira, a maioria dos casos de carcinoma colorretal no CHUCB foram diagnosticados em pacientes do género masculino e em doentes com idades entre os 75 e 85 anos. Os tumores apresentaram-se mais no cólon esquerdo, no estadio III da classificação TNM e com grau de diferenciação G2. A maioria dos casos não apresentou nenhum tipo de infiltração tumoral, contudo a infiltração linfática foi o tipo mais frequente. Grande parte dos casos em estadio IV apresentou metastização para mais do que um órgão, sendo o fígado o órgão mais frequentemente afetado. Metade dos casos avaliados para a mutação RAS apresentaram esta mutação, não sendo consequentemente suscetíveis às terapêuticas anti-EGFR.

Em relação à idade ao diagnóstico, os doentes do género feminino ou com tumores no cólon direito tiveram um diagnóstico em idade mais avançada comparativamente ao género masculino e aos tumores do cólon esquerdo. Os tumores metastizados tiveram uma idade média ao diagnóstico mais baixa, de cerca de 69 anos.

Fatores de mau prognóstico como o grau de diferenciação G3 e a presença de infiltração linfática estão mais presentes nos tumores localizados no cólon direito. Estes são mais frequentes no género feminino e são mais diagnosticados em estadio IV que os tumores do cólon esquerdo. De salientar que as mulheres apresentaram muito menos diagnósticos no estadio I que os homens, podendo demonstrar uma menor adesão ao rastreio por estas. Foi demonstrado também um aumento evidente dos adenocarcinomas mal diferenciados e da presença de infiltração linfovascular e perineural positiva para estadios cada vez mais avançados.

Apesar de apenas as relações entre o género e a idade ao diagnóstico, entre o grau e a localização anatómica do tumor e entre o estadio e as infiltrações linfática, vascular e perineural se mostrarem estatisticamente significativas, este estudo permitiu conhecer melhor a realidade do carcinoma colorretal assistida na região da Cova da Beira, nomeadamente nos doentes do CHUCB.

Desta forma, será possível ao CHUCB adequar a sua atuação de acordo com as características dos seus doentes, sendo de extrema relevância que a instituição de saúde conheça a realidade regional da doença, para que se possa adaptar às suas necessidades e prestar os cuidados de maior qualidade possível aos seus doentes. É necessário existir um esforço futuro para tentar

explicar os diferentes resultados obtidos neste trabalho e criar medidas para o diagnóstico mais precoce da doença, especialmente no género feminino.

Mesmo com as suas limitações, espera-se que este estudo motive e que sirva como base para estudos futuros, incorporando também o seguimento destes doentes em relação à realização de rastreio, fatores de risco, abordagem terapêutica realizada e a sua sobrevivência, podendo desta forma fazer alguma inferência em relação aos dados apenas descritivos deste estudo.

6. Bibliografia

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018 Portugal [Internet]. The Global Cancer Observatory: WHO, 2019 Mar [acedido a 2019 Mai 11]. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>.
2. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018 Colorectal Cancer [Internet]. The Global Cancer Observatory: WHO, 2019 Fev [acedido a 2019 Mai 11]. Disponível em: http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf
3. Douaiher J, Ravipati A, Grams B, Chowdhury S, Alatis O, Are C. Colorectal cancer-global burden, trends, and geographical variations. J Surg Oncol [Internet]. 2017 Abr [acedido a 2019 Jan 5];115(5):619-30. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.24578>
4. Haggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. Clin Colon Rectal Surg [Internet]. 2009 Nov [acedido a 2019 Jan 13];22(4):191-7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21037809>
5. Favoriti P, Carbone G, Greco M, Pirozzi F, Pirozzi REM, Corcione F. Worldwide burden of colorectal cancer: a review. Updates Surg [Internet]. 2016 Mar [acedido a 2019 Jan 13];68(1):7-11. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s13304-016-0359-y>
6. Pinto CG, Paquete AT, Pissarra I. Colorectal cancer in Portugal. Eur J Health Econ [Internet]. 2010 Jan [acedido a 2019 Jan 3];10(S1):65-73. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10198-009-0187-9>
7. Miranda N, Portugal C, Nogueira PJ, Farinha CS, Oliveira AL, Alves MI, et al. Portugal - Doenças Oncológicas em números - 2015 [Internet]. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2016 Fev [acedido a 2018 Dez 28]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/em-destaque/portugal-doencas-oncologicas-em-numeros-201511.aspx>
8. Ouakrim DA, Pizot C, Boniol M, Malvezzi M, Boniol M, Negri E, et al. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database. BMJ [Internet]. 2015 Out [acedido a 2019 Jan 13];351:h4970. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/351/bmj.h4970.full>
9. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol [Internet]. 2012 Oct [acedido a 2018 Dez 28];23(10):2479-516. Disponível em: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mds236>

10. Administração Regional de Saúde do Centro. Perfil Local de Saúde 2017 - ACeS Cova da Beira [Internet]. 2017 [acedido a 2018 Dez 28]. Disponível em: <http://www.arscentro.min-saude.pt/SaudePublica/PlaneamentoSaude/Paginas/Diagnostico.aspx>
11. Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas - 2017 [Internet]. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2017 [acedido a 2018 Dez 28]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.26/22531>
12. Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. Relatório de Monitorização e Avaliação dos Rastreamentos Oncológicos - 2016 [Internet]. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2017 [acedido a 2018 Dez 28]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/em-destaque/relatorio-do-programa-nacional-para-as-doencas-oncologicas-2017.aspx>
13. De Rosa M, Pace U, Rega D, Costabile V, Duraturo F, Izzo P, et al. Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer (Review). *Oncol Rep* [Internet]. 2015 Set [acedido a 2019 Jan 13];34(3):1087-96. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2015.4108>
14. Sagaert X, Vanstapel A, Verbeek S. Tumor Heterogeneity in Colorectal Cancer: What Do We Know So Far? *Pathobiology* [Internet]. 2018 Jul [acedido a 2019 Jan 5];85(1-2):72-84. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29414818>
15. Punt CJA, Koopman M, Vermeulen L. From tumour heterogeneity to advances in precision treatment of colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2017 Abr [acedido a 2019 Jan 13];14(4):235-46. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2016.171>
16. Maringe C, Walters S, Rachet B, Butler J, Fields T, Finan P, et al. Stage at diagnosis and colorectal cancer survival in six high-income countries: A population-based study of patients diagnosed during 2000-2007. *Acta Oncol* [Internet]. 2013 Jun [acedido a 2019 Jan 5];52(5):919-32. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0284186X.2013.764008>
17. McPhail S, Johnson S, Greenberg D, Peake M, Rous B. Stage at diagnosis and early mortality from cancer in England. *Br J Cancer* [Internet]. 2015 Mar [acedido a 2019 Jan 7]; 112(S1):S108-15. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/bjc201549>
18. Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? - A systematic review. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2015 Mar [acedido a 2019 Jan 13];41(3):300-8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798314011998>

19. Gervaz P, Usel M, Rapiti E, Chappuis P, Neyroud-Kaspar I, Bouchardy C. Right colon cancer: Left behind. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2016 Set [acedido a 2019 Jan 13];42(9):1343-9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798316300579>
20. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Mai [acedido a 2019 Jan 13];67(3):177-93. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28248415>
21. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandala M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2013 Out [acedido a 2018 Dez 28];24(suppl 6):vi64-vi72. Disponível em: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdt354>
22. White A, Ironmonger L, Steele RJC, Ormiston-Smith N, Crawford C, Seims A. A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Dez [acedido a 2019 Jan 5];18(1):906. Disponível em: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4786-7>
23. RORENO. Registo Oncológico Nacional 2010 [Internet]. Porto: Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE, 2016 [acedido a 2018 Dez 30]. Disponível em: http://www.roreno.com.pt/images/stories/pdfs/ro_nacional_2010.pdf
24. Koo JH, Leong RW. Sex differences in epidemiological, clinical and pathological characteristics of colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010 Jan [acedido a 2019 Jan 5];25(1):33-42. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1746.2009.05992.x>
25. Farhoud S, Bromberg SH, Barreto E, Godoy AC. Variáveis Clínicas e Macroscópicas que Influenciam o Prognóstico do Carcinoma Colorretal. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2002 Jul [acedido a 2019 Jan 3];39(3):163-72. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ag/v39n3/15643.pdf>
26. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rodol C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 Ago [acedido a 2018 Mar 27];28(suppl 4):iv22-iv40. Disponível em: <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Rectal-Cancer>
27. Correia CMFFV. Análise de sobrevivência ao cancro colo-retal nos períodos 2000-2001 e 2007-2008 na região norte de Portugal [Dissertação de Mestrado]. Universidade Aberta; 2016 [acedido a 2019 Jan 3]; Disponível em: <https://repositorioaberto.uab.pt/handle/10400.2/5632>

28. Derwinger K, Kodeda K, Bexe-Lindskog E, Taflin H. Tumour differentiation grade is associated with TNM staging and the risk of node metastasis in colorectal cancer. *Acta Oncol* [Internet]. 2010 Jan [acedido a 2019 Abr 27];49(1):57-62. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02841860903334411>
29. Lim S-B, Yu CS, Jang SJ, Kim TW, Kim JH, Kim JC. Prognostic Significance of Lymphovascular Invasion in Sporadic Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2010 Abr [acedido a 2019 Abr 28];53(4):377-84. Disponível em: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003453-201004000-00002>
30. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Nov [acedido a 2019 Abr 28];27(31):5131-7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738119>
31. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Lymphovascular or Perineural Invasion May Predict Lymph Node Metastasis in Patients With T1 and T2 Colorectal Cancer. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2010 Jul [acedido a 2019 Abr 28];14(7):1074-80. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-010-1206-y>
32. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2016 Ago [acedido a 2018 Dez 28];27(8):1386-422. Disponível em: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdw235>
33. Kim S, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung M. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Mai [acedido a 2019 Jan 5];21(17):5167-75. Disponível em: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i17/5167.htm>
34. Andrew AS, Parker S, Anderson JC, Rees JR, Robinson C, Riddle B, et al. Risk Factors for Diagnosis of Colorectal Cancer at a Late Stage: a Population-Based Study. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2018 Dez [acedido a 2019 Jan 13];33(12):2100-5. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11606-018-4648-7>
35. Nguyen SP, Bent S, Chen Y-H, Terdiman JP. Gender as a Risk Factor for Advanced Neoplasia and Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2009 Jun [acedido a 2019 Jan 5];7(6):676-681e3. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356509000500>

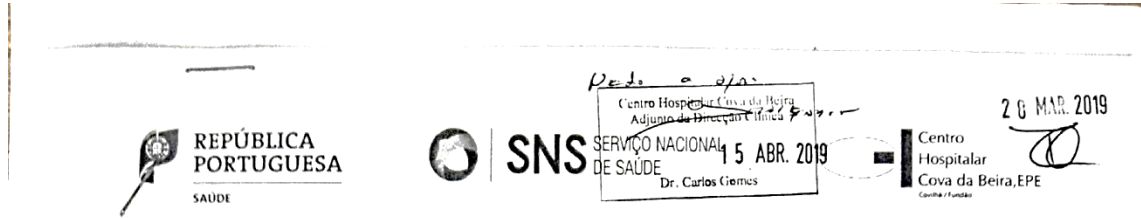
Anexos

Anexo 1: Sistema de Estadiamento TNM, AJCC/UICC, 7.^a edição. ^(14,21)

| Estadio | Definição |
|--------------|---|
| 0 | Tis N0 M0 |
| I | T1 N0 M0 T2 N0 M0 |
| II A | T3 N0 M0 |
| II B | T4a N0 M0 |
| II C | T4b N0 M0 |
| III A | T1/T2 N1 M0 T1 N2a M0 |
| III B | T3/T4a N1 M0 T2/T3 N2a M0 T1/T2 N2b M0 |
| III C | T4a N2a M0 T3/T4a N2b M0 T4b N1 M0 T4b N2 M0 |
| IV A | M1a (qualquer T e N) |
| IV B | M1b (qualquer T e N) |
| IV C | M1c (qualquer T e N) |

| Tumor Primário (T) | |
|-----------------------------------|--|
| Tis | Carcinoma <i>in situ</i> : intra-epitelial ou invasão confinada à lâmina própria |
| T1 | Invasão da submucosa |
| T2 | Invasão da <i>muscularis propria</i> |
| T3 | Invasão através da <i>muscularis propria</i> , atingindo tecidos pericólicos |
| T4a | Invasão do peritoneu visceral |
| T4b | Invasão de outros órgãos e estruturas adjacentes |
| Gânglios Linfáticos Regionais (N) | |
| N0 | Sem metástases ganglionares regionais |
| N1a | Metástases em um gânglio linfático regional |
| N1b | Metástases em dois ou três gânglios linfáticos regionais |
| N1c | Depósitos tumorais na subserosa mesentérica ou em tecidos não-peritonizados |
| N2a | Metástases em quatro a seis gânglios linfáticos regionais |
| N2b | Metástases em sete ou mais gânglios linfáticos regionais |
| Metástases à Distância (M) | |
| M0 | Sem metástases à distância |
| M1a | Metástases à distância em apenas um local |
| M1b | Metástases à distância em mais do que um local |
| M1c | Metástases no peritoneu |

Anexo 2: Autorização do Estudo pelo Conselho de Administração do CHUCB



| | |
|--|------------------|
| Assunto: Projecto de Investigação n.º 08/2019-"Caracterização epidemiológica do carcinoma coloreta | |
| Para: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração | Nº: 23/2019 |
| De: Gabinete de Investigação e Inovação | Data: 28-03-2019 |

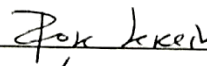
Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de Susana Rita de Vasconcelos e Viana, aluna de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Caracterização epidemiológica do carcinoma colorretal na população da Cova da Beira", a realizar no Serviço de Oncologia deste Centro Hospitalar.

Envio ainda o parecer nº 08/2019, emitido pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Cova da Beira.

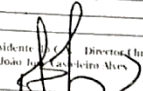
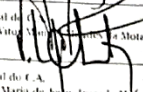
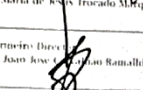
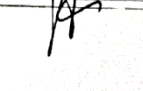
Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.

Com os melhores cumprimentos,

A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,


(Dr.ª Rosa Saraiva)

RS/MA

| | |
|--|---|
| Centro Hospitalar Cova da Beira Presidente em reunião de C.A. | |
| 18 ABR. 2019 | |
| Despacho | |
| Autorizado | |
| Presidente de C.A. Director Único Dr. João de Castilho Alves |  |
| Vogal de C.A. Dr. Vítor Mendes Mota |  |
| Vogal de C.A. Dr.ª Maria de Jesus Tróvão Marques |  |
| Enfermeiro Direc. Inf. João José Ramalhão |  |