

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**Otávio de Carvalho Modaffar Al-Alam**

**Análise Clínico-Demográfica de  
Pacientes com Câncer Colorretal:  
Comparação entre Idades  $<50$  e  $\geq 50$   
Anos em um Hospital de Referência  
no Sul do Brasil**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

Porto Alegre  
2024  
Otávio de Carvalho Modaffar Al-Alam

**Análise Clínico-Demográfica de  
Pacientes com Câncer Colorretal:  
Comparação entre Idades <50 e ! 50  
Anos em um Hospital de Referência  
no Sul do Brasil**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Claudia Giuliano Bica  
Coorientador: Prof. Dr. Rafael José Vargas Alves

**Porto Alegre  
2024**

## Catalogação na Publicação

de Carvalho Modaffar Al-Alam, Otávio  
Análise Clínico-Demográfica de Pacientes com Câncer  
Colorretal: Comparação entre Idades <50 e > 50 Anos em um  
Hospital de Referência no Sul do Brasil / Otávio de  
Carvalho Modaffar Al-Alam. -- 2024.  
47 p. : tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de  
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de  
Pós-Graduação em Patologia, 2024.

Orientador(a): Claudia Giuliano Bica ;  
coorientador(a): Rafael Jose Vargas Alves.

1. Demographic data on CRC patients. 2. Clinical Data.  
I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados  
fornecidos pelo(a) autor(a).

## **Agradecimentos**

A conclusão deste trabalho não seria possível sem o apoio e a presença de pessoas especiais, a quem quero expressar minha mais profunda gratidão.

Primeiramente, à minha esposa Laura, pelo amor, compreensão e suporte incondicional em todos os momentos dessa jornada. Sua parceria foi essencial para que eu pudesse chegar até aqui.

Aos meus pais, Ana Lúcia e Flávio, pela educação, apoio e encorajamento ao longo de toda minha vida. Vocês sempre acreditaram em mim e me deram a base necessária para alcançar meus objetivos.

À minha irmã, Fernanda, pelo carinho, incentivo e por sempre estar ao meu lado nos momentos mais importantes. Sua presença foi fundamental em muitos momentos dessa trajetória.

À minha orientadora, Dra. Claudia, pela orientação, paciência e sabedoria. Sua dedicação e conhecimento foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu co-orientador, Dr. Rafael, que foi meu preceptor na residência e me motivou a seguir a carreira acadêmica. Agradeço profundamente por ter sido um mentor tão importante na minha carreira como oncologista até aqui, compartilhando sua experiência e paixão pela oncologia.

A todos vocês, meu muito obrigado

## Resumo

**Contexto:** O câncer colorretal (CCR) é uma malignidade significativa com alta prevalência e letalidade. Este estudo avalia as diferenças nas características clínicas e prognósticas do CCR em pacientes com menos de 50 anos comparados aos com 50 anos ou mais em um hospital de referência no sul do Brasil. **Métodos:** Este estudo de coorte retrospectivo analisou dados do Registro Hospitalar de Câncer de um hospital de referência em Porto Alegre, RS. Foram inclusos pacientes diagnosticados com adenocarcinoma de cólon ou reto entre janeiro de 2013 e dezembro de 2017. Variáveis como histórico familiar, alcoolismo, tabagismo, estadiamento clínico, lateralidade do tumor, apresentação clínica, níveis de CEA no diagnóstico, quimioterapia adjuvante e relação neutrófilo-linfócito foram coletadas e analisadas. **Resultados:** A coorte incluiu 1.121 pacientes, dos quais 85% tinham 50 anos ou mais e 15% tinham menos de 50 anos. Diferenças significativas foram observadas no *status* de tabagismo e na apresentação clínica, com os pacientes mais jovens assinalando características de doenças mais agressivas. **Conclusões:** A idade e os fatores de estilo de vida, como o tabagismo, impactam significativamente a apresentação clínica e o manejo do câncer colorretal. Esses achados destacaram a necessidade de estratégias de prevenção direcionadas e abordagens de tratamento personalizadas para pacientes mais jovens.

**Palavras-chave:** Câncer colorretal; Adultos jovens; Características clínicas;

Fatores prognósticos; Estudo de coorte retrospectivo.

**Abstract**

**Background:** Colorectal cancer (CRC) is a significant malignancy with high prevalence and lethality. This study evaluates the differences in clinical and prognostic characteristics of CRC in patients aged under 50 years old compared to those aged 50 and above, at a reference hospital in Southern Brazil. **Methods:** This retrospective cohort study analyzed data from the Cancer Hospital Registry of a reference hospital in Porto Alegre, RS. Patients diagnosed with colon or rectal adenocarcinoma between January 2013 and December 2017 were included in the study. Variables such as family history, alcoholism, smoking, clinical staging, tumor laterality, clinical presentation, CEA levels at diagnosis, adjuvant chemotherapy, and neutrophil-to-lymphocyte ratio were collected and analyzed. **Results:** The cohort included 1,121 patients, with 85 % aged 50 years or older, and 15 % younger than 50 years. Significant differences were observed in smoking status and clinical presentation, with younger patients presenting more aggressive disease characteristics. **Conclusions:** Age and lifestyle factors, such as smoking, significantly affected the clinical presentation and management of colorectal cancer. These findings highlight the need for targeted prevention strategies and personalized treatment approaches for younger patients.

**Keywords:** Colorectal cancer; Epidemiology; Clinical characteristics; Age differences; Retrospective cohort study; Southern Brazil.

## SUMÁRIO

<b>1. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>9</b>
1.1 O que é o Câncer Colorretal? .....	9
1.2 Epidemiologia e fatores de risco.....	10
1.3 Aumento da incidência em jovens .....	11
1.4 Diferenças entre jovens e velhos.....	13
<b>2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>15</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>27</b>
<b>4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS.....</b>	<b>28</b>
<b>5. CONCLUSÕES.....</b>	<b>41</b>
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>42</b>
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>43</b>
7.1 Parecer do Comitê de Ética da ISCMPA .....	43

## 1. REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.1 O que é o Câncer Colorretal?

O câncer colorretal (CRC) é uma das principais neoplasias em termos de prevalência e letalidade, sendo o terceiro câncer mais comum em ambos os sexos nos Estados Unidos e em muitas partes do mundo<sup>1</sup>. Originando-se a partir das células que formam o revestimento interno do cólon e do reto, este tipo de câncer geralmente se origina de pólipos, os quais são formações que surgem na mucosa intestinal e, embora a maioria seja benigna, algumas variantes, especialmente os adenomas, possuem o potencial de transformar-se em células malignas com o tempo<sup>2</sup>.

O processo pelo qual um pólipo se desenvolve em câncer colorretal pode ser gradual, oferecendo, portanto, uma oportunidade significativa para a detecção e intervenção precoce<sup>3</sup>. A evolução de um pólipo benigno para uma lesão neoplásica pode levar anos, tornando os exames de rastreamento, como a colonoscopia, ferramentas valiosas na prevenção e detecção precoce desta neoplasia<sup>3</sup>. A partir desses exames é possível identificar e remover pólipos antes que eles se tornem cancerosos, reduzindo substancialmente o risco de desenvolvimento do câncer colorretal<sup>3</sup>.

A importância do câncer colorretal não reside apenas na sua alta incidência e taxa de mortalidade, mas também na possibilidade de prevenção e tratamento, especialmente quando detectado em estágios iniciais<sup>4</sup>. O conhecimento e a compreensão do câncer colorretal são cruciais, não só para a comunidade médica, como também para a população em geral, a fim de promover a conscientização sobre a doença e a adesão aos programas de

rastreamento<sup>4</sup>. Por conseguinte, o câncer colorretal representa um desafio significativo para a saúde pública, bem como uma área com grande potencial para intervenções eficazes que podem salvar vidas<sup>4</sup>.

## 1.2 Epidemiologia e fatores de risco

A epidemiologia do câncer colorretal (CCR) revela uma doença com múltiplas características, influenciada por uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida<sup>5</sup>. Entre os fatores modificáveis, o tabagismo emerge como um componente significativo para o risco de desenvolvimento do CCR, com estudos sugerindo que os compostos carcinogênicos presentes no tabaco podem promover mutações nas células do cólon e do reto<sup>6</sup>. Além disso, dietas ricas em gorduras saturadas e pobres em fibras, bem como o alto consumo de carne vermelha e alimentos ultraprocessados, são conhecidos por aumentar o risco de CCR, provavelmente devido a alterações na microbiota intestinal e na promoção de processos inflamatórios e carcinogênicos no trato gastrointestinal<sup>7,8,9,10,11</sup>.

O consumo excessivo de álcool, outro fator de risco modificável, tem sido associado a um risco aumentado de CCR, possivelmente por causa dos seus efeitos carcinogênicos diretos e da sua contribuição para o desenvolvimento de inflamação crônica no cólon<sup>9</sup>. O sedentarismo e a obesidade, por sua vez, exacerbam o risco de CCR através de mecanismos que incluem resistência à insulina, inflamação crônica e alterações nos níveis de hormônios como a insulina e o IGF-1, que podem promover o crescimento de células cancerosas<sup>5,12,13,14</sup>.

Além desses fatores de risco modificáveis, fatores não modificáveis, como a predisposição genética e a idade, também, desempenham um papel importante na epidemiologia do CCR<sup>15</sup>. Indivíduos com história familiar de CCR ou polipose adenomatosa familiar apresentam um risco significativamente elevado de desenvolver a doença<sup>16,17,18</sup>. Da mesma forma, a incidência de CCR aumenta com a idade, sendo mais comum em indivíduos acima dos 50 anos, conquanto uma tendência crescente em pacientes mais jovens tenha sido observada em anos recentes<sup>15</sup>.

No cenário global, a incidência e a mortalidade por CCR variam significativamente entre diferentes regiões, refletindo diferenças nos fatores de risco ambientais e de estilo de vida, bem como no acesso e na aderência a programas de rastreamento e tratamento<sup>19</sup>. Estratégias de prevenção, incluindo programas de rastreamento eficazes, educação da população sobre a importância de um estilo de vida saudável e a promoção da conscientização sobre os fatores de risco, têm o potencial de reduzir significativamente tanto a incidência quanto a mortalidade associadas ao CCR<sup>19</sup>. A detecção precoce através do rastreamento é fundamental para melhorar os desfechos e a sobrevida, destacando a necessidade de políticas de saúde pública focalizadas na prevenção e na detecção precoce desta doença complexa e multifatorial<sup>19</sup>.

### 1.3 Aumento da incidência em jovens

Nas últimas décadas, um aumento alarmante na incidência de câncer colorretal entre adultos jovens tem sido documentado, especialmente em nações desenvolvidas. Esta tendência inquietante desafia a compreensão tradicional do câncer colorretal como uma doença predominante em idosos, provocando um

exame cuidadoso dos fatores contribuintes e motivando um diálogo robusto dentro da comunidade científica<sup>20,21,22,23,24</sup>.

Uma das principais hipóteses para explicar esse aumento reside nas mudanças significativas no estilo de vida e nos padrões dietéticos observados nas últimas gerações<sup>25,26,27,28</sup>. O consumo elevado de alimentos ultraprocessados – ricos em aditivos, gorduras saturadas e açúcares simples –, e de bebidas açucaradas tem sido associado ao desenvolvimento de processos inflamatórios e carcinogênicos no trato gastrointestinal<sup>29,30</sup>. Adicionalmente, a inatividade física e o conseqüente aumento das taxas de obesidade contribuem para o risco, mediados por processos metabólicos alterados, como resistência à insulina e disfunção hormonal, que podem facilitar a oncogênese<sup>24,31</sup>.

Outro fator de risco emergente é o uso extensivo de antibióticos na infância, que pode alterar, de forma duradoura, a microbiota intestinal<sup>32,33,34</sup>. Essas alterações microbiológicas têm potencial para afetar a função imunológica do hospedeiro e promover um ambiente propício ao desenvolvimento de neoplasias no cólon e no reto<sup>35,36,37,38</sup>.

Além disso, a exposição a poluentes ambientais e o uso crescente de dispositivos tecnológicos, com potencial para alterar os padrões de sono e o ritmo circadiano, têm sido sugeridos como contribuintes indiretos para o risco aumentado de câncer colorretal em populações mais jovens. Embora a pesquisa nessa área ainda esteja em desenvolvimento, a possibilidade de que fatores ambientais e exposições tecnológicas desempenhem um papel na etiologia do câncer colorretal em jovens não pode ser descartada<sup>39,40,41,42</sup>.

O aumento da incidência de câncer colorretal em jovens promove implicações significativas para a prática clínica e para as políticas de saúde pública. Nesse sentido, discute-se muito a reconsideração das diretrizes atuais de rastreamento, que tradicionalmente começa aos 45 anos, para potencialmente incluir populações mais jovens em risco, porém, até o momento, não se tem evidência de melhora de sobrevida para tornar rotina o rastreamento nessa população<sup>43,44,45,46</sup>. Ademais, este fenômeno ressalta a necessidade de estratégias de intervenção preventiva que abordem os fatores de risco modificáveis associados ao estilo de vida e à dieta, bem como a importância da educação pública sobre os sinais e sintomas do câncer colorretal, promovendo diagnósticos precoces e melhorando os desfechos para essa população em mudança.

Desse modo, o aumento da incidência de câncer colorretal entre jovens adultos representa um desafio emergente na oncologia e na saúde pública, portanto, exigindo uma abordagem multidisciplinar para entender, completamente, suas causas e desenvolver estratégias eficazes de prevenção, detecção precoce e tratamento.

#### 1.4 Diferenças entre jovens e velhos

A observação do aumento da incidência de câncer colorretal entre os jovens, com as particularidades na apresentação e progressão da doença nesse grupo, destaca a importância de adaptar as abordagens de prevenção, diagnóstico e tratamento. Estudos têm relatado que o câncer colorretal em indivíduos mais jovens, frequentemente, apresenta-se de maneira distinta quando comparado aos casos em pacientes mais velhos, o que implica desafios

únicos para o manejo clínico e enfatiza a necessidade de estratégias direcionadas<sup>47-53</sup>.

Em primeiro lugar, a biologia e a genética dos tumores em pacientes mais jovens podem diferir significativamente. Tumores em indivíduos jovens tendem a ser mais agressivos e mais propensos a ter características como alta instabilidade microssatélite (MSI) e mutações em genes específicos, o que pode influenciar tanto a progressão da doença quanto a resposta ao tratamento<sup>3,54-56</sup>.

Do ponto de vista clínico, alguns estudos apontam que pacientes mais jovens, muitas vezes, apresentam a doença em estágios mais avançados. Isso é parcialmente atribuído à falta de conscientização sobre o risco de câncer colorretal nessa faixa etária, tanto por parte dos pacientes quanto dos profissionais de saúde, o que atrasa o diagnóstico e a intervenção precoce. A sintomatologia, que pode incluir dor abdominal, sangramento retal e mudanças nos hábitos intestinais, comumente, é atribuída a condições benignas em jovens, retardando a realização de exames diagnósticos apropriados<sup>57-59</sup>.

Quanto ao tratamento, à resposta e aos efeitos colaterais, esses podem variar entre jovens e idosos, por isso, demandando uma abordagem personalizada. Jovens adultos podem tolerar regimes de tratamento mais intensivos, porém estão sujeitos, a longo prazo, aos efeitos adversos desses tratamentos, afetando a qualidade de vida. Portanto, é crucial equilibrar a eficácia do tratamento com a minimização dos efeitos colaterais e o impacto na fertilidade, saúde mental e qualidade de vida<sup>60,61</sup>.

Essas diferenças ressaltam a necessidade de pesquisas aprofundadas específicas para a população mais jovem, com isso, visando entender melhor as

características do CCR neste grupo. É essencial desenvolver diretrizes de rastreamento, de diagnóstico e de tratamento adaptadas que considerem a biologia específica do tumor, as necessidades clínicas e os desafios enfrentados pelos jovens pacientes com CCR. Além disso, aumentar a conscientização sobre a possibilidade de CCR em jovens é fundamental para promover o diagnóstico precoce e melhorar os desfechos.

Nessa perspectiva, uma abordagem multidisciplinar envolvendo oncologistas, cirurgiões, geneticistas e outros profissionais de saúde é indispensável para otimizar o cuidado e o manejo clínico dos pacientes jovens com CCR, buscando não apenas a cura, mas também a preservação da qualidade de vida.

O estudo atual foi desenhado com o objetivo de entender as diferenças entre os fatores prognósticos e fatores de riscos entre os pacientes com idade menor de 50 anos e maior ou igual a 50 anos em um Hospital Filantrópico de referência do Sul do Brasil, assim contribuindo para um melhor entendimento das características desta neoplasia, principalmente, na população mais jovem.

## **2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(3):233-54. doi: 10.3322/caac.21772. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36856579.
2. Fessler E, Medema JP. Colorectal Cancer Subtypes: Developmental Origin and Microenvironmental Regulation. *Trends Cancer.* 2016;2(9):505-18. doi: 10.1016/j.trecan.2016.07.008. Epub 2016 Sep 3. PMID: 28741479.

3. Venugopal A, Carethers JM. Epidemiology and biology of early onset colorectal cancer. *EXCLI J.* 2022;21:162-82. doi: 10.17179/excli20214456. PMID: 35221839; PMCID: PMC8859644.
4. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(12):713-32. doi: 10.1038/s41575-019-0189-8. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31455888.
5. Gausman V, Dornblaser D, Anand S, Hayes RB, O'Connell K, Du M, Liang PS. Risk Factors Associated With Early-Onset Colorectal Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(12):2752-9.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.10.009. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31622737; PMCID: PMC7153971.
6. Gong J, Hutter C, Baron JA, Berndt S, Caan B, Campbell PT, Casey G, Chan AT, Cotterchio M, Fuchs CS, Gallinger S, Giovannucci E, Harrison T, Hayes R, Hsu L, Jiao S, Lin Y, Lindor NM, Newcomb P, Pflugeisen B, Phipps AI, Rohan T, Schoen R, Seminara D, Slattery ML, Stelling D, Thomas F, Warnick G, White E, Potter J, Peters U. A pooled analysis of smoking and colorectal cancer: timing of exposure and interactions with environmental factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:1974-85.
7. Vieira AR, Abar L, Chan DSM, Vingeliene S, Polemiti E, Stevens C, Greenwood D, Norat T. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Ann Oncol.* 2017;28:1788-802.

8. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, Knüppel S, Laure Preterre A, Iqbal K, Bechthold A, De Henauw S, Michels N, Devleesschauwer B, Boeing H, Schlesinger S. Food groups and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2018;142:1748-58.
9. Tabung FK, Liu L, Wang W, Fung TT, Wu K, Smith-Warner SA, Cao Y, Hu FB, Ogino S, Fuchs CS, Giovannucci EL. Association of dietary inflammatory potential with colorectal cancer risk in men and women. *JAMA Oncol*. 2018;4:366-73.
10. Zheng X, Hur J, Nguyen LH, Liu J, Song M, Wu K, Smith-Warner SA, Ogino S, Willett WC, Chan AT, Giovannucci E, Cao Y. Comprehensive assessment of diet quality and risk of precursors of early-onset colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113:543-52.
11. Mehta RS, Nishihara R, Cao Y, Song M, Mima K, Qian ZR, Nowak JA, Kosumi K, Hamada T, Masugi Y, Bullman S, Drew DA, Kostic AD, Fung TT, Garrett WS, Huttenhower C, Wu K, Meyerhardt JA, Zhang X, Willett WC, Giovannucci EL, Fuchs CS, Chan AT, Ogino S. Association of dietary patterns with risk of colorectal cancer subtypes classified by *Fusobacterium nucleatum* in tumor tissue. *JAMA Oncol*. 2017;3:921-7.
12. Hur J, Smith-Warner SA, Rimm EB, Willett WC, Wu K, Cao Y, Giovannucci E. Alcohol intake in early adulthood and risk of colorectal cancer: three large prospective cohort studies of men and women in the United States. *Eur J Epidemiol*. 2021;36(3):325-33. doi: 10.1007/s10654-021-00723-x. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33586078; PMCID: PMC8168576.
13. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018. NCHS Data

- Brief, no. 360. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2020.
14. Gausman V, Dornblaser D, Anand S, Hayes RB, O'Connell K, Du M, Liang PS. Modifiable and non-modifiable risk factors associated with early-onset colorectal cancer: Analysis of the National Health Interview Survey. *J Clin Oncol*. 2022;40.
  15. Gupta S, Provenzale D, Llor X, Halverson AL, Grady W, Chung DC, Haraldsdottir S, Markowitz AJ, Slavin TP Jr, Hampel H; CGC; Ness RM, Weiss JM, Ahnen DJ, Chen LM, Cooper G, Early DS, Giardiello FM, Hall MJ, Hamilton SR, Kanth P, Klapman JB, Lazenby AJ, Lynch PM, Mayer RJ, Mikkelsen J; CGC; Peter S, Regenbogen SE, Dwyer MA; CGC; Ogba N. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: colorectal, version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17:1032-41.
  16. Stoffel EM, Koeppe E, Everett J, Ulintz P, Kiel M, Osborne J, Williams L, Hanson K, Gruber SB, Rozek LS. Germline genetic features of young individuals with colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2018;154(4):897905.e1.
  17. Gupta S, Bharti B, Ahnen DJ, Buchanan DD, Cheng IC, Cotterchio M, Figueiredo JC, Gallinger SJ, Haile RW, Jenkins MA, Lindor NM, Macrae FA, Le Marchand L, Newcomb PA, Thibodeau SN, Win AK, Martinez ME. Potential impact of family history-based screening guidelines on the detection of early-onset colorectal cancer. *Cancer*. 2020;126:3013-20.
  18. Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, Lansdorp-Vogelaar I, Dinis-Ribeiro M, Bento MJ, Zadnik V, Pellisé M, Esteban L, Kaminski MF, Suchanek S, Ngo O, Májek O, Leja M, Kuipers EJ, Spaander MC. Increasing

- incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut*. 2019;68:1820-6.
19. Sriphanlop P, Hennelly MO, Sperling D, Villagra C, Jandorf L. Increasing referral rate for screening colonoscopy through patient education and activation at a primary care clinic in New York City. *Patient Educ Couns*. 2016;99(8):1427-31. doi: 10.1016/j.pec.2016.03.005. Epub 2016 Mar 7. PMID: 26996052.
20. Loomans-Kropp HA, Umar A. Increasing Incidence of Colorectal Cancer in Young Adults. *J Cancer Epidemiol*. 2019;2019:9841295. doi: 10.1155/2019/9841295. PMID: 31827515; PMCID: PMC6885269.
21. Meyer JE, Narang T, Schnoll-Sussman FH, Pochapin MB, Christos PJ, Sherr DL. Increasing incidence of rectal cancer in patients aged younger than 40 years: an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2010;116:4354-9.
22. You YN, Xing Y, Feig BW, Chang GJ, Cormier JN. Young-onset colorectal cancer: is it time to pay attention? *Arch Intern Med*. 2012;172:287-9.
23. Campos FG, Figueiredo MN, Monteiro M, Nahas SC, Cecconello I. Incidence of colorectal cancer in young patients. *Rev Col Bras Cir*. 2017;44(2):208-15. doi: 10.1590/0100-69912017002004. PMID: 28658341.
24. Nguyen LH, Liu PH, Zheng X, Keum N, Zong X, Li X, Wu K, Fuchs CS, Ogino S, Ng K, Willett WC, Chan AT, Giovannucci EL, Cao Y. Sedentary behaviors, TV viewing time, and risk of young-onset colorectal cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2

25. Dozois EJ, Boardman LA, Suwanthanma W, Limburg PJ, Cima RR, Bakken JL, Vierkant RA, Aakre JA, Larson DW.. Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome? *Medicine* 2008;87:259-63.
26. Siegel RL, Jakubowski CD, Fedewa SA, Davis A, Azad NS. Colorectal cancer in the young: epidemiology, prevention, management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2020;40:1-14.
27. Patel SG, Ahnen DJ. Colorectal cancer in the young. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20:15.
28. Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: metaanalysis of prospective studies. *PLoS One.* 2011;6(6).
29. Hur J, Otegbeye E, Joh HK, Nimptsch K, Ng K, Ogino S, Meyerhardt JA, Chan AT, Willett WC, Wu K, Giovannucci E, Cao Y. Sugar-sweetened beverage intake in adulthood and adolescence and risk of early-onset colorectal cancer among women. *Gut.* 2021;70:2330-6.
30. Aleksandrova K, Jenab M, Leitzmann M, Bueno-de-Mesquita B, Kaaks R, Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, Rinaldi S, Freisling H, Carayol M, Pischon T, Drogan D, Weiderpass E, Jakszyn P, Overvad K, Dahm CC, Tjønneland A, Bouton-Ruault MC, Kühn T, Peppas E, Valanou E, La Vecchia C, Palli D, Panico S, Sacerdote C, Agnoli C, Tumino R, May A, van Vulpen J, Benjaminsen Borch K, Oluwafemi Oyeyemi S, Quirós JR, Bonet C, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Navarro C, Barricarte A, van Gulpen B, Wennberg P, Key TJ, Khaw KT, Wareham N, Assi N, Ward HA, Aune D, Riboli E, Boeing H. . Physical activity, mediating factors and

- risk of colon cancer: insights into adiposity and circulating biomarkers from the EPIC cohort. *Int J Epidemiol.* 2017;46:1823-35.
31. Cao Y, Wu K, Mehta R, Drew DA, Song M, Lochhead P, Nguyen LH, Izard J, Fuchs CS, Garrett WS, Huttenhower C, Ogino S, Giovannucci EL, Chan AT. Long-term use of antibiotics and risk of colorectal adenoma. *Gut.* 2018;67:672-8.
32. Kilkkinen A, Rissanen H, Klaukka T, Pukkala E, Heliövaara M, Huovinen P, Männistö S, Aromaa A, Knekt P. Antibiotic use predicts an increased risk of cancer. *Int J Cancer.* 2008;123:2152-5.
33. Zhang J, Haines C, Watson AJM, Hart AR, Platt MJ, Pardoll DM, Cosgrove SE, Gebo KA, Sears CL. Oral antibiotic use and risk of colorectal cancer in the United Kingdom, 1989–2012: a matched casecontrol study. *Gut.* 2019;68:1971-8.
34. Garrett WS. The gut microbiota and colon cancer. *Science.* 2019;364:1133-5.
35. Flemer B, Lynch DB, Brown JM, Jeffery IB, Ryan FJ, Claesson MJ, O'Riordain M, Shanahan F, O'Toole PW.. Tumour-associated and nontumour-associated microbiota in colorectal cancer. *Gut.* 2017;66:633-43.
36. Ghosh TS, Das M, Jeffery IB, O'Toole PW. Adjusting for age improves identification of gut microbiome alterations in multiple diseases. *Elife.* 2020;9.
37. Yang Y, Du L, Shi D, Kong C, Liu J, Liu G, Li X, Ma Y. Dysbiosis of human gut microbiome in young-onset colorectal cancer. *Nat Commun.* 2021;12:6757.

38. Lin CL, Liu TC, Wang YN, Chung CH, Chien WC. The association between sleep disorders and the risk of colorectal cancer in patients: A population-based nested case-control study. *In Vivo* 2019;33(2):573-9. doi: 10.21873/invivo.11513. PMID: 30804144; PMCID: PMC6506283.
39. Savvidis C, Koutsilieris M. Circadian rhythm disruption in cancer biology. *Mol Med*. 2012;18(1):1249-60. doi: 10.2119/molmed.2012.00077. PMID: 22811066; PMCID: PMC3521792.
40. Jenwitheesuk K, Peansukwech U, Jenwitheesuk K. Accumulated ambient air pollution and colon cancer incidence in Thailand. *Sci Rep*. 2020;10:17765. doi: 10.1038/s41598-020-74669-7.
41. Ou JY, Hanson HA, Ramsay JM, Kaddas HK, Pope CA 3rd, Leiser CL, VanDerslice J, Kirchhoff AC. Fine particulate matter air pollution and mortality among pediatric, adolescent, and young adult cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020. doi: 10.1158/1055-9965.EPI19-1363.
42. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(6):366-78. doi: 10.3322/caac.20038. PMID: 19897840.
43. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K, Rupinski M, Dekker E, Spaander M, Bugajski M, Holme Ø, Zauber AG, Pilonis ND, Mroz A, Kuipers EJ, Shi J, Hernán MA, Adami HO, Regula J, Hoff G, Kaminski MF; Effect of colonoscopy screening on risks of colorectal cancer and related death. *N Engl J Med*. 2022;387(17):1547-56. doi: 10.1056/NEJMoa2208375. Epub 2022 Oct 9. PMID: 36214590.
44. Araghi M, Soerjomataram I, Bardot A, Ferlay J, Cabasag CJ, Morrison

- DS, De P, Tervonen H, Walsh PM, Bucher O, Engholm G, Jackson C, McClure C, Woods RR, Saint-Jacques N, Morgan E, Ransom D, Thursfield V, Møller B, Leonfellner S, Guren MG, Bray F, Arnold M. Changes in colorectal cancer incidence in seven high-income countries: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:511-8.
45. Murphy CC. Colorectal cancer in the young: Does screening make sense? *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(7):28. doi: 10.1007/s11894019-0695-4. PMID: 31098760.
46. Holowatyj AN, Lewis MA, Pannier ST, Kirchhoff AC, Hardikar S, Figueiredo JC, Huang LC, Shibata D, Schmit SL, Ulrich CM. Clinicopathologic and racial/ethnic differences of colorectal cancer among adolescents and young adults. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(7).
47. Chang DT, Pai RK, Rybicki LA, Dimaio MA, Limaye M, Jayachandran P, Koong AC, Kunz PA, Fisher GA, Ford JM, Welton M, Shelton A, Ma L, Arber DA, Pai RK. Clinicopathologic and molecular features of sporadic early-onset colorectal adenocarcinoma: an adenocarcinoma with frequent signet ring cell differentiation, rectal and sigmoid involvement, and adverse morphologic features. *Mod Pathol*. 2012;25:1128-39.
48. Ben-Ishay O, Brauner E, Peled Z, Othman A, Person B, Kluger Y. Diagnosis of colon cancer differs in younger versus older patients despite similar complaints. *Isr Med Assoc J*. 2013;15:284-7.
49. Saraste D, Järås J, Martling A. Population-based analysis of outcomes with early-age colorectal cancer. *Br J Surg*. 2020;107:301-9.
50. Scott RB, Rangel LE, Osler TM, Hyman NH. Rectal cancer in patients under the age of 50 years: the delayed diagnosis. *Am J Surg*. 2016;211:1014-8.

51. Cercek A, Chatila WK, Yaeger R, Walch H, Fernandes GDS, Krishnan A, Palmaira L, Maio A, Kemel Y, Srinivasan P, Bandlamudi C, Salo-Mullen E, Tejada PR, Belanfanti K, Galle J, Joseph V, Segal N, Varghese A, Reidy-Lagunes D, Shia J, Vakiani E, Mondaca S, Mendelsohn R, Lumish MA, Steinruecke F, Kemeny N, Connell L, Ganesh K, Markowitz A, Nash G, Guillem J, Smith JJ, Paty PB, Zhang L, Mandelker D, Birsoy O, Robson M, Offit K, Taylor B, Berger M, Solit D, Weiser M, Saltz LB, Aguilar JG, Schultz N, Diaz LA, Stadler ZK. A comprehensive comparison of early-onset and average-onset colorectal cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113:1683-92.
52. Yeo H, Betel D, Abelson JS, Zheng XE, Yantiss R, Shah MA. Early-onset colorectal cancer is distinct from traditional colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2017;16(4):293-9.e6.
53. Buchler T. Microsatellite instability and metastatic colorectal cancer - A clinical perspective. *Front Oncol.* 2022;12:888181. doi: 10.3389/fonc.2022.888181. PMID: 35574322; PMCID: PMC9097548.
54. Benatti P, Gafà R, Barana D, Marino M, Scarselli A, Pedroni M, Maestri I, Guerzoni L, Roncucci L, Menigatti M, Roncari B, Maffei S, Rossi G, Ponti G, Santini A, Losi L, Di Gregorio C, Oliani C, Ponz de Leon M, Lanza G. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin Cancer Res.* 2005;11(23):8332-40. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1030. PMID: 16322293.
55. Battaglin F, Naseem M, Lenz HJ, Salem ME. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel

- perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018;16(11):735-45. PMID: 30543589; PMCID: PMC7493692.
56. Constantinou V, Constantinou C. Focusing on colorectal cancer in young adults (Review). *Mol Clin Oncol*. 2023;20(1):8. doi: 10.3892/mco.2023.2706. PMID: 38125745; PMCID: PMC10729308.
57. Akimoto N, Ugai T, Zhong R, Hamada T, Fujiyoshi K, Giannakis M, Wu K, Cao Y, Ng K, Ogino S. Rising incidence of early-onset colorectal cancer - a call to action. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(4):230-43. doi: 10.1038/s41571-020-00445-1. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33219329; PMCID: PMC7994182.
58. You YN, Xing Y, Feig BW, Chang GJ, Cormier JN. Young-onset colorectal cancer: is it time to pay attention? *Arch Intern Med*. 2012;172:287-9.
59. Mendelsohn R, Palmaira RL, Lumish M, Bacani J, Krishnan A, Weiss J, Semler R, Casson A, Arkema A, Carter J, Nelson C, Mulhall J, GarciaAguilar J, Stadler Z, Maya H, Cercek A. A coordinated clinical center for young onset colorectal cancer. *Oncologist*. 2021;26(8):625-9. doi: 10.1002/onco.13849. Epub 2021 Jun 17. PMID: 34096669; PMCID: PMC8342573.
60. Constantinou V, Constantinou C. Focusing on colorectal cancer in young adults (Review). *Mol Clin Oncol*. 2023 Dec 6;20(1):8. doi: 10.3892/mco.2023.2706. PMID: 38125745; PMCID: PMC10729308.
61. Akimoto N, Ugai T, Zhong R, Hamada T, Fujiyoshi K, Giannakis M, Wu K, Cao Y, Ng K, Ogino S. Rising incidence of early-onset colorectal cancer - a call to action. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Apr;18(4):230-43. doi: 10.1038/s41571-020-00445-1. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33219329; PMCID: PMC7994182.

62. You YN, Xing Y, Feig BW, Chang GJ, Cormier JN. Young-onset colorectal cancer: is it time to pay attention? *Arch Intern Med.* 2012;172:287-9.
63. Mendelsohn R, Palmaira RL, Lumish M, Bacani J, Krishnan A, Weiss J, Semler R, Casson A, Arkema A, Carter J, Nelson C, Mulhall J, GarciaAguilar J, Stadler Z, Maya H, Cercek A. A Coordinated Clinical Center for Young Onset Colorectal Cancer. *Oncologist.* 2021 Aug;26(8):625-9. doi: 10.1002/onco.13849. Epub 2021 Jun 17. PMID: 34096669; PMCID: PMC8342573.
64. Aranda E, Viéitez JM, Gómez-España A, Gil Calle S, Salud-Salvia A, Graña B, Garcia-Alfonso P, Rivera F, Quintero-Aldana GA, Reina-Zoilo JJ, González-Flores E, Salgado Fernández M, Guillén-Ponce C, GarciaCarbonero R, Safont MJ, La Casta Munoa A, García-Paredes B, López López R, Sastre J, Díaz-Rubio E. Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors (TTD). FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFOX plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer and  $\geq 3$  circulating tumour cells: the randomised phase III VISNÚ1 trial. *ESMO Open.* 2020 Nov;5(6). doi: 10.1136/esmoopen-2020-000944. PMID: 33148620; PMCID: PMC7640586.

### 3. OBJETIVOS

#### GERAL:

Comparar o perfil clínico e demográfico da neoplasia colorretal entre os pacientes com idade maior ou igual a 50 anos e com menos de 50 anos em um serviço de referência no sul do Brasil.

#### ESPECÍFICO:

Identificar fatores clínicos prognósticos da neoplasia colorretal em adultos jovens.

#### **4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS**

**“Clinical and Demographic Analysis of Patients with Colorectal Cancer  
Screened at a Reference Hospital in Southern Brazil: Comparative Study  
Based on age (Retrospective Cohort Study)”**

Otávio de Carvalho Modaffar Al-Alam;

Adele Lanziani Faé;

Camile Neves Cardoso;

Jamille Rizzardi Lava;

Joanna Palmeira Castro;

Julia Signori;

Larissa Grazziotin Claudino;

Tales Barros Cassal Wandscheer;

Victor Viecceli Villarinho;

Rafael José Vargas Alves;

Claudia Giuliano Bica

Enviado para publicação na Revista “BMC GASTROENTEROLOGY”

**Clinical and Demographic Analysis of Patients with Colorectal Cancer**

**Screened at a Reference Hospital in Southern Brazil: Comparative Study****Based on age (Retrospective Cohort Study)**

**Otávio de Carvalho Modaffar Al-Alam**

---

**Adele Lanziani Faé**

**Camile Neves Cardoso**

**Jamille Rizzardi Lava**

**Joanna Palmeira Castro**

**Julia Signori**

**Larissa Grazziotin Claudino**

**Tales Barros Cassal Wandscheer**

**Victor Viecceli Villarinho**

**Rafael José Vargas Alves**

**Claudia Giuliano Bica**

---

**Background**

Colorectal cancer (CRC) ranks among the most prevalent and lethal neoplasms globally, being the third most common cancer in both sexes in the

United States of America and many other parts of the world<sup>1-3</sup>. Understanding the characteristics of CRC is crucial for effective prevention and early treatment.

Numerous risk factors, including genetic, environmental, and lifestyle factors, influence the development of CRC. Greater knowledge about modifiable risk factors is essential for public awareness and lifestyle changes that can aid in CRC prevention<sup>4-10</sup>. In recent decades, an alarming increase in CRC incidence among young adults has been documented, particularly in developed countries, prompting discussions on the causes of this epidemiological shift<sup>11-17</sup>. Lifestyle changes, such as increased consumption of ultra-processed foods, saturated fats, simple sugars, and sugary drinks, as well as physical inactivity and rising obesity rates, are key factors in this trend<sup>4-8,10</sup>.

Furthermore, younger patients often present more aggressive clinical features compared to older patients, raising concerns about the need for changes in screening policies and public education on lifestyle modifications to prevent CRC.<sup>16,17</sup> This study aims to evaluate the differences in clinical and prognostic characteristics of CRC in patients aged under 50 years old compared to those aged 50 years old and above at a philanthropic reference hospital in Southern Brazil.

## **Methods**

### **Study Design and Setting**

This retrospective cohort study analyzed clinical and demographic data from the Cancer Hospital Registry (CHR) of a Philanthropic Reference Hospital in Porto Alegre, RS. Patients who were diagnosed with colon or rectal adenocarcinoma between January 2013 and December 2017 were included.

### **Participants**

Patients diagnosed with colorectal adenocarcinoma confirmed by pathological examination and who, at some point, had a medical appointment at this Hospital, were included in the study. Those with other histological subtypes were excluded.

### **Data Collection**

Data were retrieved from medical records and included variables such as family history, alcoholism, smoking, clinical staging, tumor laterality, clinical presentation, CEA levels at diagnosis, adjuvant chemotherapy, and neutrophil-to-lymphocyte ratio.

### **Statistical Analysis**

Results were presented as absolute and relative frequencies, and the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) was presented as median and

interquartile range (IQR). Normality was assessed using the KolmogorovSmirnov (K-S) test. To assess the association between age group and the variables, Chi-Square tests with adjusted standardized residuals and MannWhitney tests were applied. The significance level adopted was 0.05, and analyses were performed using the SPSS statistical software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Ethical approval for this study was obtained from the Research Ethics Committee of Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (Approval No. 4.488.237, January 4, 2021).

## **Results**

The cohort included 1,121 patients, of whom 85% were aged 50 or older and 15% younger than 50. Among patients aged 50 or older, 50.6% were male, while among younger patients, 47.6% were male and 52.4% were female.

Regarding clinical staging among patients aged 50 or older, the stages were distributed as follows: stage I at 5.2%, stage II at 27.5%, stage III at 31.3%, and stage IV at 36.1%. For patients younger than age 50, the distribution was: stage I at 5.4%, stage II at 22.2%, stage III at 28.7%, and stage IV at 43.7%.

Table 1. Demographic data on CRC patients

Variables	Total	$\geq 50$ years	$< 50$ years	<i>p</i>
<b>Number of patients</b>	1,121	953 (85 %)	168 (15 %)	
<b>Sex (Male)</b>	562 (50.1 %)	482 (50.6 %)	80 (47.6 %)	0.533
<hr/>				
<b>Ethnic group</b>				0.516
White	934 (92.2 %)	800 (92.5 %)	134 (90.5 %)	
Black	45 (4.4 %)	37 (4.3 %)	8 (5.4 %)	
Yellow	4 (0.4 %)	4 (0.5 %)	0 (0 %)	
Mixed	30 (3 %)	24 (2.8 %)	6 (4.1%)	
<hr/>				
<b>HF</b>	183(68.8 %)	147(68.7 %)	36(69.2 %)	1.000
<hr/>				
<b>Alcoholism</b>				0.369
Never	234(69.4 %)	198 (68 %)	36 (78.3 %)	
Ex- Alcoholism	48(14.2 %)	43 (14.8 %)	5 (10.9 %)	
Active Alcoholism	55 (16.3 %)	50 (17.2 %)	5 (10.9 %)	
<hr/>				
<b>Smoking</b>				$<0.001$
Never	247(43.7 %)	199(43.2 %)	48 (46.2 %)	
Ex-smoker	200(35.4 %)	186(40.3 %)	14 (13.5 %)	
Active smoker	118(20.9 %)	76 (16.5 %)	42 (40.4 %)	

Table 1 shows the demographic data of the patients included in the study. It indicates that the majority of patients were aged 50 or older, and there were no significant differences in sex or ethnic group distribution between the age groups.

Tumor laterality showed that among patients aged 50 or older, 23.1% had right-sided colon cancer and 76.9% had left-sided colon cancer. Among those under 50 years old, 19.3% had right-sided colon cancer and 80.7% had left-sided colon cancer.

The clinical presentation varies by age. Among patients aged 50 or older, 92.1% presented bleeding, 2.3% showed obstruction/subocclusion, and 5.6% reported pain. Among patients younger than 50 years, 85.3% presented bleeding and 14.7% showed obstruction/subocclusion. This difference was statistically significant ( $p < 0.001$ ).

**Table 2.** Clinical Data

Variables	Total	$\geq 50$ years	$< 50$ years	<i>p</i>
<b>Tumor side</b>				0.324
Right	243 (22.5 %)	211 (23.1 %)	32 (19.3 %)	
Left	836 (77.5 %)	702 (76.9 %)	134 (80.7 %)	
<b>Clinical presentation</b>				$< 0.001$
Bleeding	930 (91.1 %)	802 (92.1 %)	128 (85.3 %)	
Obstruction/ Subocclusion	42 (4.1 %)	20 (2.3 %)	22 (14.7 %)	
Pain	49 (4.8 %)	49 (5.6 %)	0 (0.0 %)	
<b>Clinical stage</b>				0.282
I	45 (5.3 %)	36 (5.2 %)	9 (5.4%)	
II	227 (26.5%)	190 (27.5 %)	37 (22.2 %)	
III	263 (30.7 %)	215 (31.2 %)	48 (28.7 %)	
	322 (37.6 %)	249 (36.1%)	73 (43.7 %)	

<b>Base CEA</b>				0.069
>10	311	267	44	
<10	316	253	63	
<b>Adjuvant treatment</b>				0.758
Yes	73 (50.3 %)	6 (42.9 %)	67 (51.1 %)	
No	72 (49.7 %)	8 (57.1 %)	64 (48.9 %)	
<b>Neutrophil-tolymphocyte ratio</b>				0.247
!!!!!!!"!#\$%	396 (50.6 %)	331 (49.7 %)	65 (56,0 %)	
< 3.0	386 (49.4 %)	335 (50.3 %)	51 (44.0 %)	

Table 2 summarizes the clinical data of the patients, highlighting the differences in clinical presentation and tumor laterality between the age groups.

Baseline CEA levels in patients aged 50 or older showed that 51.3% had values greater than 10, while 48.7% had values less than 10. Among patients younger than 50, 41.1% had values greater than 10, and 58.9% had values less than 10.

Regarding adjuvant chemotherapy among patients aged 50 or older, 40% received treatment, and 53.3% did not. Among patients younger than 50, 51.1% were treated with adjuvant chemotherapy, while 48.9% were not.

The neutrophil-to-lymphocyte ratio showed that among patients aged 50 or older, 49.6% had a ratio of 3 or higher, while 50.4% had a ratio of less than 3. Among patients younger than 50 years, 56% had a ratio of 3 or higher, while 49.4% had a ratio of less than 3.

## **Discussion**

This study evaluated the influence of multiple variables, including age, sex, race, smoking status, alcoholism, clinical staging, tumor laterality, clinical presentation, CEA levels, adjuvant chemotherapy, and the neutrophil-to-lymphocyte ratio in 1,121 patients diagnosed with colorectal cancer. The analyses revealed significant statistical differences, especially concerning smoking and clinical presentation, providing important insights into the pathogenesis and management of the disease in young patients.

Our study showed that a larger portion of young patients (<50 years) are active smokers (40.4%) compared to older patients (16.5%). This finding confirms the information that smoking is a particularly relevant risk factor for the early development of colorectal cancer. This aligns with the literature indicating smoking as a significant modifiable risk factor for colorectal carcinogenesis<sup>4</sup>.

A significant difference in clinical presentation between age groups was observed. Younger patients had a higher incidence of obstructive or subocclusive disease at diagnosis (14.7%) compared to older patients (2.3%). This difference suggests that the disease presents itself more aggressively in younger patients. Previous studies have also reported similar findings, indicating that younger patients often present with more advanced stages and aggressive forms of colorectal cancer<sup>16,17</sup>.

Other variables provided important insights, despite not showing significant differences. The clinical staging distribution showed a slightly higher proportion of younger patients diagnosed at stage IV, similar to findings in previous studies<sup>18</sup>. Additionally, no significant differences were observed in terms of sex, ethnicity, or tumor laterality that would alter current approaches to colorectal cancer<sup>12</sup>.

One observed limitation in this study was the significant loss of data, a common challenge in retrospective cohort studies relying on medical records<sup>10</sup>. Additionally, the inability to perform survival analysis, due to many patients not completing diagnosis and following the treatment to an end within the institution, represented another major constraint of this study.

## Conclusions

The results of this study reinforce the importance of considering variables such as age and lifestyle habits, like smoking, in the diagnosis and treatment of colorectal cancer. The increased prevalence of obstructive symptoms in younger patients suggests the need for a differentiated diagnostic approach for this group. Moreover, the findings show that the disease appears to present more aggressively in younger patients, aligning with existing literature. These findings can guide future research to explore personalized treatments and prevention strategies focused on high-risk populations. Additionally, longitudinal studies can be useful in better understanding the disease progression in different population subgroups.

## References

1. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(3):233-54. doi: 10.3322/caac.21772.
2. Fessler E, Medema JP. Colorectal Cancer Subtypes: Developmental Origin and Microenvironmental Regulation. *Trends Cancer.* 2016;2(9):505-18. doi: 10.1016/j.trecan.2016.07.008.
3. Venugopal A, Carethers JM. Epidemiology and biology of early onset colorectal cancer. *EXCLI J.* 2022;21:162-82. doi: 10.17179/excli20214456.

4. Gong J, Hutter C, Baron JA, Berndt S, Caan B, Campbell PT, Casey G, Chan AT, Cotterchio M, Fuchs CS, Gallinger S, Giovannucci E, Harrison T, Hayes R, Hsu L, Jiao S, Lin Y, Lindor NM, Newcomb P, Pflugeisen B, Phipps AI, Rohan T, Schoen R, Seminara D, Slattery ML, Stelling D, Thomas F, Warnick G, White E, Potter J, Peters U. A pooled analysis of smoking and colorectal cancer: timing of exposure and interactions with environmental factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:1974-85.
5. Vieira AR, Abar L, Chan DSM, Vingeliene S, Polemiti E, Stevens C, Greenwood D, Norat T. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Ann Oncol.* 2017;28:1788-802.
6. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, Knüppel S, Laure Preterre A, Iqbal K, Bechthold A, De Henauw S, Michels N, Devleeschauwer B, Boeing H, Schlesinger S. Food groups and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2018;142:1748-58.
7. Tabung FK, Liu L, Wang W, Fung TT, Wu K, Smith-Warner SA, Cao Y, Hu FB, Ogino S, Fuchs CS, Giovannucci EL. Association of dietary inflammatory potential with colorectal cancer risk in men and women. *JAMA Oncol.* 2018;4:366-73.
8. Zheng X, Hur J, Nguyen LH, Liu J, Song M, Wu K, Smith-Warner SA, Ogino S, Willett WC, Chan AT, Giovannucci E, Cao Y. Comprehensive assessment of diet quality and risk of precursors of early-onset colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113:543-52.
9. Mehta RS, Nishihara R, Cao Y, Song M, Mima K, Qian ZR, Nowak JA,

- Kosumi K, Hamada T, Masugi Y, Bullman S, Drew DA, Kostic AD, Fung TT, Garrett WS, Huttenhower C, Wu K, Meyerhardt JA, Zhang X, Willett WC, Giovannucci EL, Fuchs CS, Chan AT, Ogino S. Association of dietary patterns with risk of colorectal cancer subtypes classified by *Fusobacterium nucleatum* in tumor tissue. *JAMA Oncol.* 2017;3:921-7.
10. Hur J, Smith-Warner SA, Rimm EB, Willett WC, Wu K, Cao Y, Giovannucci E. Alcohol intake in early adulthood and risk of colorectal cancer: Three large prospective cohort studies of men and women in the United States. *Eur J Epidemiol.* 2021;36(3):325-33. doi: 10.1007/s10654021-00723-x.
11. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2020. NCHS Data Brief, no. 360.
12. Ben-Ishay O, Brauner E, Peled Z, Othman A, Person B, Kluger Y. Diagnosis of colon cancer differs in younger versus older patients despite similar complaints. *Isr Med Assoc J.* 2013;15:284-7.
13. Saraste D, Järås J, Martling A. Population-based analysis of outcomes with early-age colorectal cancer. *Br J Surg.* 2020;107:301-9.
14. Scott RB, Rangel LE, Osler TM, Hyman NH. Rectal cancer in patients under the age of 50 years: The delayed diagnosis. *Am J Surg.* 2016;211:1014-8.
15. Cercek A, Chatila WK, Yaeger R, Walch H, Fernandes GDS, Krishnan A, Palmaira L, Maio A, Kemel Y, Srinivasan P, Bandlamudi C, Salo-Mullen E, Tejada PR, Belanfanti K, Galle J, Joseph V, Segal N, Varghese A, Reidy-Lagunes D, Shia J, Vakiani E, Mondaca S, Mendelsohn R, Lumish

- MA, Steinruecke F, Kemeny N, Connell L, Ganesh K, Markowitz A, Nash G, Guillem J, Smith JJ, Paty PB, Zhang L, Mandelker D, Birsoy O, Robson M, Offit K, Taylor B, Berger M, Solit D, Weiser M, Saltz LB, Aguilar JG, Schultz N, Diaz LA, Stadler ZK. A comprehensive comparison of early-onset and average-onset colorectal cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113:1683-92.
16. Yeo H, Betel D, Abelson JS, Zheng XE, Yantiss R, Shah MA. Early-onset colorectal cancer is distinct from traditional colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2017;16(4):293-9.e6.
17. Constantinou V, Constantinou C. Focusing on colorectal cancer in young adults (Review). *Mol Clin Oncol.* 2023;20(1):8. doi: 10.3892/mco.2023.2706.
18. Akimoto N, Ugai T, Zhong R, Hamada T, Fujiyoshi K, Giannakis M, Wu K, Cao Y, Ng K, Ogino S. Rising incidence of early-onset colorectal cancer - a call to action. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(4):230-43. doi: 10.1038/s41571-020-00445-1.

## **5. CONCLUSÕES**

Com esta pesquisa, avaliou-se uma situação mundialmente estudada, focalizando-se nas características do câncer colorretal em pacientes jovens e nas diferenças das características da doença em pacientes com menos de 50 anos e com mais ou igual a 50 anos de idade no Brasil.

Apesar das limitações inerentes ao desenho retrospectivo e análise de prontuário, os resultados corroboraram informações importantes como a relação significativa entre o tabagismo e o câncer de cólon em jovens, bem como uma apresentação clínica mais grave da doença nesta faixa etária. Além disso,

identificou-se uma tendência de diagnósticos em estágios mais avançados em pacientes jovens, embora essa última variável não tenha mostrado evidência estatística significativa.

Este estudo é essencial para entender a dinâmica do câncer colorretal em populações subdesenvolvidas e reforça a necessidade de estratégias de prevenção e triagem específicas para pacientes jovens.

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Inicialmente, o objetivo deste estudo era acessar blocos de parafina de pacientes com câncer de cólon para realizar uma análise da enzima SOD2 em pacientes jovens e idosos. No entanto, devido às restrições de acesso ao laboratório – impostas pela pandemia –, o projeto foi adaptado para realizar um estudo de coorte retrospectiva, então, focalizando-se na análise de prontuários médicos. Esta abordagem permitiu a identificação de variáveis clínicas e demográficas importantes, revelando características que podem ser cruciais para a prevenção e o diagnóstico precoce do câncer colorretal em pacientes jovens.

Apesar das limitações, os achados deste estudo fornecem uma base valiosa para futuras pesquisas e estratégias de saúde pública voltadas para esta população.

## 7. ANEXOS

### 7.1 Parecer do Comitê de Ética da ISCMPA

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** A EXPRESSÃO DA ENZIMA SUPERÓXIDO DISMUTASE EM PACIENTES COM NEOPLASIA COLORRETAL

**Pesquisador:** Rafael José Vargas Alves

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 40188420.7.0000.5335

**Instituição Proponente:** Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.488.237

##### Apresentação do Projeto:

Estudo clínico retrospectivo, a ser realizado com pacientes atendidos na Santa Casa de Porto Alegre, divididos em dois grupos de inferior a 50 anos e superior a 50 anos, para avaliar a expressão de marcador tumoral em pacientes com diagnóstico de neoplasia colorretal.

##### Objetivo da Pesquisa:

Já referido em parecer anteriormente emitido.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já referido em parecer anteriormente emitido.

##### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Solicitado a seguinte adequação:

Rever o nº de pacientes que serão vinculados a esta pesquisa, no documento "Folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos" refere 600 pacientes e nesta Plataforma Brasil e no projeto 300 pacientes.

##### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados e adequados.

##### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

**Endereço:** R. Profº Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

**IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA**



Continuação do Parecer: 4.488.237

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Após reavaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1661233.pdf	12/12/2020 13:03:29		Aceito
Outros	carta_ao_CEP.docx	12/12/2020 13:00:23	OTAVIO DE CARVALHO MODAFFAR AL ALAM	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_atualizado.docx	12/12/2020 12:38:22	OTAVIO DE CARVALHO MODAFFAR AL ALAM	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_1_1.docx	12/12/2020 12:37:40	OTAVIO DE CARVALHO MODAFFAR AL ALAM	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	18/11/2020 15:05:36	OTAVIO DE CARVALHO MODAFFAR AL ALAM	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	inscricao.pdf	18/11/2020 14:23:32	OTAVIO DE CARVALHO MODAFFAR AL ALAM	Aceito

**Endereço:** R. Profº Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 4.488.237

Outros	confidencialidade.docx	18/11/2020 14:21:59	OTAVIO DE CARVALHO MODAFFAR AL ALAM	Aceito
Outros	prontuario.docx	18/11/2020 14:20:32	OTAVIO DE CARVALHO MODAFFAR AL ALAM	Aceito
Outros	autorizacao.pdf	18/11/2020 14:18:37	OTAVIO DE CARVALHO MODAFFAR AL ALAM	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	material.docx	18/11/2020 14:17:47	OTAVIO DE CARVALHO MODAFFAR AL ALAM	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	instituicao.docx	18/11/2020 14:17:14	OTAVIO DE CARVALHO MODAFFAR AL ALAM	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	18/11/2020 14:16:13	OTAVIO DE CARVALHO MODAFFAR AL ALAM	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	18/11/2020 14:11:24	OTAVIO DE CARVALHO MODAFFAR AL ALAM	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 04 de Janeiro de 2021

Assinado por:  
**Claudio Marcel Berdún Stadnik**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** R. Profª Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br