

ARTIGO ORIGINAL

Avaliação das Características Clínicas e Epidemiológicas e Sobrevida Global de Pacientes Portadores de Câncer Colorretal

Review of Epidemiological and Clinical Characteristics and Overall Survival in Patients with Colorectal Cancer

Fabrine Gabriele Huwe¹, Elisandra Maria Anton¹, Michelle Fraga Eisenhardt¹, Eliara Foletto, Sabine Jackisch¹, Barbara Severo¹, Marcelo Luis Dotto², Cátia Severo², Juliana Jornada Fontanella², Andreia Rosane de Moura Valim³, Lia Gonçalves Possuelo³

¹Curso de Farmácia, Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

²Centro de Oncologia Integrado Hospital Ana Nery, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

³Programa de Pós Graduação em Promoção da Saúde, Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

Recebido em: 28/10/2013

Aceito em: 13/12/2013

liapossuelo@unisc.br

RESUMO

Justificativa e Objetivos: O câncer colorretal (CCR) possui elevada incidência sendo frequentemente tratável e curável se diagnosticado precocemente. Este trabalho teve como objetivo identificar as características epidemiológicas, avaliar a sobrevida global em pacientes portadores de CCR atendidos em um centro especializado em oncologia. **Metodologia:** Foram avaliados retrospectivamente 127 prontuários de pacientes portadores de CCR. Características clínicas e epidemiológicas além dos protocolos de tratamento e as reações adversas apresentadas pelos pacientes. A associação de significância foi avaliada pelos testes qui-quadrado e exato de Fischer. As análises de sobrevida foram realizadas utilizando a curva de Kaplan-Meier. O intervalo de confiança utilizado foi de 95% ($p < 0,05$). **Resultados:** A idade média dos pacientes foi de 60,4 anos, sendo os homens os mais afetados pela doença. A taxa de sobrevivência em 5 anos foi de 19,4%, sendo influenciada principalmente pelo protocolo quimioterápico e pela presença de metástases. **Conclusão:** Pacientes com estágio inicial da doença e que não apresentavam metástase mostraram melhor prognóstico em relação à sobrevida. Estes dados evidenciam a importância da realização de exames periódicos principalmente para pacientes com idade acima de 50 anos, visando diagnóstico precoce do CCR e melhor resposta ao tratamento.

DESCRITORES

Câncer colorretal
Epidemiologia
Sobrevida

ABSTRACT

Background and Objectives: Colorectal cancer (CRC) has high incidence, is often treatable and curable if diagnosed early. This study aimed to identify the epidemiological characteristic and assess overall survival in patients with CRC treated at a center specializing in oncology. **Methods:** Medical records of 127 patients with CRC were retrospectively evaluated. Clinical and epidemiological characteristics, in addition to treatment protocols and adverse reactions presented by patients were reviewed. The association of significance was assessed by chi-square and Fisher exact tests. The survival analyses were performed using the Kaplan-Meier method. The confidence interval was of 95% ($p < 0.05$). **Results:** The mean age of patients was 60.4 years, and men were the most often affected by the disease. The survival rate at 5 years was 19.4%, being mainly influenced by the chemotherapy protocol and the presence of metastases. **Conclusion:** Patients with early-stage disease and that had no metastasis showed better survival prognosis. These data emphasize the importance of performing sporadic screenings, mainly in patients older than 50 years, aiming at early diagnosis of CRC and better treatment response.

KEYWORDS

Colorectal cancer
Epidemiology
Survivorship

INTRODUÇÃO

A designação câncer colorretal (CCR), refere-se ao câncer que acomete o cólon, a junção reto sigmoides, o reto, o ânus e o canal anal, e está entre os tumores malignos mais comuns no mundo. É o terceiro tipo mais frequente entre homens no mundo, e o segundo para o sexo feminino, sendo o quarto tipo de neoplasia mais frequente no Brasil. A sobrevida média global para este tipo de câncer se encontra em torno de 59% em países desenvolvidos e 42% em países em desenvolvimento, podendo chegar a 90% se a doença é diagnosticada em estágio inicial.¹⁻⁴

O diagnóstico precoce é crucial para que se possa fazer a escolha do tratamento, a escolha deste depende principalmente do tamanho, localização e extensão do tumor. A cirurgia curativa ou paliativa é realizada no momento do diagnóstico em 79% dos pacientes. Em seguida, a radioterapia associada ou não à quimioterapia, é utilizada para diminuir a possibilidade de volta do tumor.^{1,5-7}

A base do tratamento quimioterápico foi por muito tempo constituído por um único agente antineoplásico, o 5-fluoracil (5-FU), com o passar dos anos a inclusão de novos agentes ao tratamento, como ácido folínico-leucovorin (LV) nos anos 80 e o irinotecano nos anos 90, trouxe uma melhora na sobrevida dos pacientes quando comparado à monoterapia.⁸⁻¹²

A inclusão de um outro agente quimioterápico ao tratamento também nos anos 90, a oxaliplatina, trouxe uma melhora significativa na sobrevida dos pacientes portadores de CCR avançado. A associação da oxaliplatina ao esquema 5-FU/LV infusional (FOLFOX) elevou a sobrevida mediana de 14,7 meses para 16,2 meses de acordo com estudos comparativos, sendo este a escolha de tratamento para o CCR avançado.¹³⁻¹⁴

Entretanto a busca por regimes mais ativos que permitam maior resposta tumoral durante o tratamento adjuvante tem sido contínua. Mesmo com o uso de radioterapia associada a esquemas de quimioterapia baseada em oxaliplatina e 5-FU, considerados ativos para doença metastática, o índice de resposta completa ainda não é maior do que 25%.¹⁵⁻¹⁶

A busca de fatores prognósticos que interfira na sobrevida tem sido uma preocupação constante da comunidade científica, que estuda esta linha de pesquisa. É sabido que algumas variáveis como o estadiamento TNM da lesão e o seu grau de diferenciação interferem fortemente na sobrevida do CCR. Com relação a fatores como a idade, sexo e tabagismo existem controvérsias a respeito da influência na sobrevida para o CCR. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo identificar as características epidemiológicas dos pacientes portadores de CCR atendidos em um centro especializado em oncologia em Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul (RS) bem como avaliar a sobrevida global (SG) destes pacientes e os fatores associados à taxa de sobrevivência em 5 anos.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo retrospectivo onde foram incluídos pacientes portadores de CCR confirmado por biópsia tratados no Centro de Oncologia Integrado (COI) do Hospital Ana Nery na cidade de Santa Cruz do Sul, localizada na região central do Rio Grande do Sul.

Os prontuários médicos dos pacientes maiores de 18 anos diagnosticados com CCR no período de março de 2006 a março de 2011 foram avaliados. Durante a revisão dos prontuários mé-

dicos, dados clínicos e epidemiológicos foram avaliados e transcritos para uma ficha de coleta de dados previamente elaborada. Entre os dados sociodemográficos, foram analisados: idade, sexo, profissão, estado civil e cor da pele. Os dados clínicos avaliados foram estágio de desenvolvimento da doença, sítio primário da doença, metástases no diagnóstico, invasão linfonodal, esquema quimioterápico no primotratamento e resposta terapêutica.

O levantamento da ocorrência e das datas de óbitos na população estudada foi realizado junto à Vigilância Epidemiológica de Santa Cruz do Sul. Para análise da SG, foram consideradas as datas data do diagnóstico e de óbito, sendo excluídos aqueles pacientes que não completaram o tempo de observação de 5 anos e aqueles que não foi encontrada a data do óbito. Os dados colhidos foram analisados através da construção da curva de Kaplan-Meier. O mês de outubro de 2011 foi fixado como limite para acompanhamento dos registros de sobrevida.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC) sob protocolo número 2523/10.

Análise estatística

Os dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais foram arquivados em um banco de dados criado no software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL), para análise estatística realizada neste mesmo software. A associação de significância foi avaliada pelos testes qui-quadrado e exato de Fischer. Foi utilizado um intervalo de confiança de 95% ($p < 0,05$). Estatísticas descritivas e comparações univariadas foram realizadas.

RESULTADOS

Análise epidemiológica, clínica e sobrevida global

No período do estudo foram diagnosticados 127 pacientes, dos quais 57 eram do sexo feminino (44,9%). A média de idade foi de 60,4 anos, variando entre 31 e 87 anos e 18 pacientes (14,2%) tinham menos de 50 anos. Para a análise de taxa de sobrevida foram incluídos 33 pacientes de acordo o Figura 1.

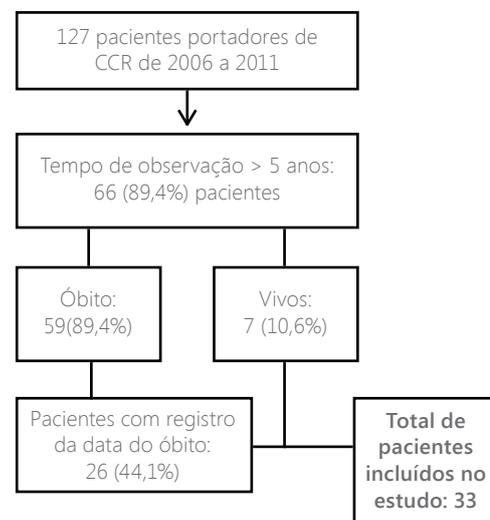


Figura 1. Fluxograma referente à seleção dos pacientes incluídos na análise de sobrevida global.

A média e mediana de SG obtida foi de 25 e 14 meses, respectivamente. A taxa de sobrevivência em 5 anos foi de 19,4%. A idade no diagnóstico não foi associada com a sobrevida dos pacientes ($p = 0,95$). Entretanto, pacientes com idade acima de 70 anos apresentaram uma mediana de sobrevida de 46,5 meses, enquanto para os demais este valor caiu para 14 meses (Figura 2A).

Em relação ao estadiamento tumoral, pacientes diagnosticados com tumor em estágio IV apresentaram uma taxa de sobrevivência em 5 anos menor (7,7%), quando comparados a pacientes em estágio II e III, porém não estatisticamente significativo.

A presença de metástase no diagnóstico apresentou-se como fator prognóstico significativo na sobrevida do paciente com CCR ($p = 0,04$). A mediana encontrada para sobrevida de pacientes sem metástase foi de 45 meses, enquanto que para a sobrevida de pacientes que apresentavam doença metastática esse valor caiu para 13 meses. Além disso, a taxa de sobrevivência em 5 anos no grupo de pacientes sem metástase foi de 33%, enquanto no grupo com metástase essa taxa foi de 5,9%.

A análise de sobrevida de acordo com o protocolo de tratamento mostra uma relação bastante importante entre a terapia de 1ª linha e o tempo de sobrevida dos pacientes ($p = 0,003$). Os pacientes que utilizaram 5-FU/LV como primotratamento apresentaram sobrevida mediana de 45 meses e taxa de sobrevivência de

25% em 5 anos, como mostra a Figura 1D. Para os demais protocolos de tratamento, todos os pacientes tiveram óbito em até 31 meses a contar da data de diagnóstico, apresentando uma sobrevida mediana de 16 meses (FLOX); 14,5 meses (XELOX); 7,5 meses (IFL); 14 meses (Capecitabina) e 0 meses (Imatinib).

DISCUSSÃO

O estágio da doença no momento do diagnóstico tem sido considerado por diversos autores um fator determinante na sobrevida dos pacientes. Os pacientes com CCR em estágio II e III avaliados neste estudo apresentaram uma taxa de sobrevida de 50%, maior do que os pacientes com CCR estágio IV, para os quais a sobrevida em 5 anos foi de 7,7%. As taxas de sobrevida encontradas, de um modo geral, situam-se abaixo da média descrita na literatura. Em um estudo realizado por Forones e colaboradores, os pacientes com câncer de cólon e reto em estágio II tiveram maior sobrevida (86% e 71,5%, respectivamente) quando comparados aos pacientes com estágio III (55% e 50%), independente do esquema quimioterápico.¹⁷

Relatos da análise de taxas de sobrevida aos 5 anos encontrados na literatura permitem concluir que quando o diagnóstico

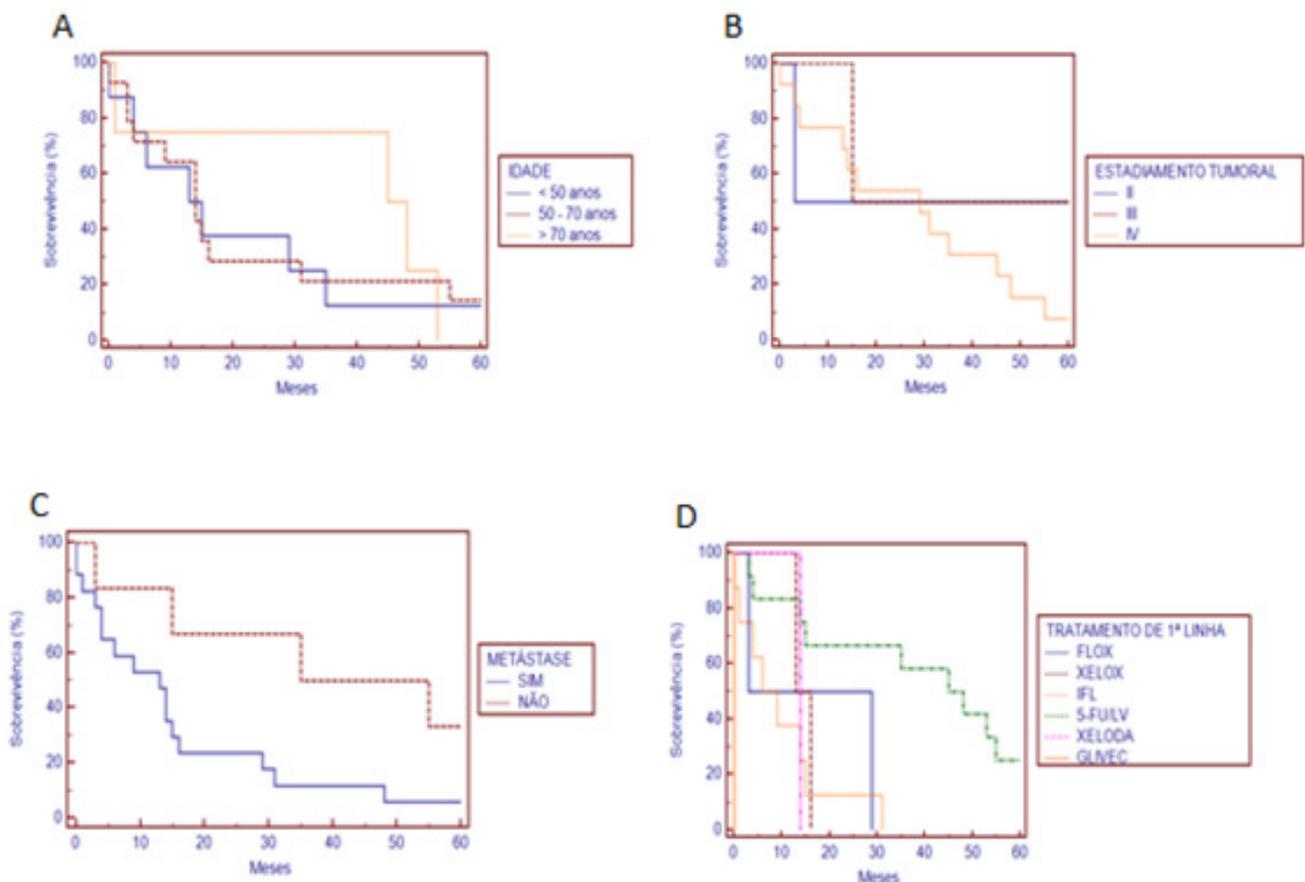


Figura 2. A) Sobrevida global em 5 anos de acordo com a idade no diagnóstico ($p = 0,95$); B) Sobrevida global em 5 anos de acordo com o estadiamento tumoral ($p = 0,53$); C) Sobrevida global em 5 anos de acordo com a presença ou não de metástase à distância ($p = 0,04$); D) Sobrevida global em 5 anos de acordo com o protocolo terapêutico de primeira linha ($p = 0,003$).

é feito precocemente, a sobrevida é maior, decrescendo a medida que o estágio avança. Para o estágio I a sobrevida média é superior a 90%, caindo para 70-85% no estágio II, para 25-80% no estágio III e para menos de 10% no IV.¹⁸⁻²¹

A presença de metástase pode ser considerada um importante fator prognóstico na sobrevida dos pacientes. Conforme a Classificação de Dukes, as metástases representam o fator prognóstico de maior importância no que diz respeito à recorrência e sobrevida no CCR.²² A mediana encontrada para sobrevida de pacientes sem metástase neste estudo foi 3 vezes maior que a sobrevida de pacientes que apresentavam doença metastática. Além disso, a taxa de sobrevivência em 5 anos no grupo de pacientes sem metástase foi de 33%, enquanto no grupo com metástase essa taxa foi de 5,9%.

A associação do protocolo de tratamento quimioterápico e a SG dos pacientes foi significativa, sendo a terapia com 5-FU/LV a que obteve melhores resultados. A sobrevida mediana dos pacientes em tratamento com 5-FU/LV foi de 45 meses, significativamente maior que a sobrevida mediana dos pacientes que utilizaram outros esquemas terapêuticos. Resultados divergentes dos observados neste estudo foram encontrados por Tonon, Cecoli e Caponero (2007), relatando uma SG superior em pacientes tratados com os protocolos IFL (14,8 meses) e FOLFOX (16,2 meses) quando comparados aos pacientes que receberam terapia com 5-FU/LV (11,3 meses).^{11,13}

Possivelmente, os melhores resultados obtidos com o regime contendo apenas 5-FU/LV quando comparado com regimes contendo irinotecano e oxaliplatina, deve-se ao fato que no período em que os pacientes foram tratados (2006 a 2011), estas últimas drogas somente eram contempladas pelo sistema público de saúde, para pacientes com estágio IV, que naturalmente teriam uma evolução mais desfavorável. Por outro lado estágios iniciais (TNM II e III), que tem um maior potencial curativo foram submetidos a tratamento adjuvante apenas com 5-FU/LV, protocolo disponível na época para tratamento desta população. Portanto, a superioridade de um regime quimioterápico deve refletir muito mais a seleção de pacientes que se apresentavam com um prognóstico mais favorável, do que o efeito direto da droga.

Entre os protocolos de tratamento utilizados pelos pacientes, destaca-se o FLOX, sendo adotado por 41,7% dos participantes. Este protocolo quimioterápico é preconizado como terapia de primeira linha para pacientes com estágio III da doença, de acordo com as Diretrizes Clínicas de Saúde Suplementar da Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar.²²

A revisão dos dados da literatura e do presente estudo indica que a análise dos fatores relacionados ao comportamento biológico dos tumores colorretais, bem como sua relação com o prognóstico e sobrevida dos pacientes, encontra barreira na apreciação de séries com número reduzido de pacientes, além da falta de informações claras nos prontuários clínicos e de um acompanhamento criterioso durante e após a terapia antineoplásica.

O perfil epidemiológico dos pacientes observado no presente estudo condiz com o já descrito na literatura. A ausência de metástase no diagnóstico, e a detecção de tumores em estágio inicial indicaram uma melhor SG, estando de acordo com os dados apresentados pelos demais autores. Entretanto, o fator associado ao aumento da taxa de sobrevivência mais significativo foi o protocolo quimioterápico de primeira linha adotado, observando-se uma sobrevida mediana para os pacientes que utilizaram a terapia

com 5-FU/LV altamente superior ao encontrado nos demais estudos publicados.

Desta forma, justificam-se novos estudos de fatores diagnósticos e prognósticos para o CCR, além de campanhas e projetos que incentivem e promovam o diagnóstico precoce dessa neoplasia.

AGRADECIMENTOS

A equipe de enfermagem, médicos e os demais funcionários do Centro de Oncologia do Hospital Ana Nery e a Vigilância Epidemiológica de Santa Cruz do Sul pelo auxílio na coleta de dados utilizados neste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2013: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2013.
2. Liu XQ, Rajput A, Geng L, et al. Restoration of TGFβ type II receptor expression in colon cancer cells with microsatellite instability increases metastatic potential in vivo. *J. Biol. Chem.* 2011;286:16082-90.
3. Elferink MA, Steenberg LNV, Krijnen P, et al. Marked improvements in survival of patients with rectal cancer in the Netherlands following changes in therapy. *Eur J Cancer.* 2010;46(8):1421-9.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Câncer. Rio de Janeiro: INCA; 2013.
5. Golofinopoulos V, Penetheroudakis G, Pavlidis N. Treatment of colorectal cancer in the elderly: A review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(1):1-8.
6. Nadal LRM, Adach T, Nunes AA, et al. Evolução do carcinoma colorretal: comparando doentes com idades acima e abaixo de 40 Anos, quanto à diferenciação tumoral e ao estágio do tumor. *Rev. bras. colo-proctol.* 2009;29(3):351-357.
7. Parkin DM, Ferlay J, Pisani PA. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
8. Mulder SA, van Soest EM, Dieleman JP, et al. Exposure to colorectal examinations before a colorectal cancer diagnosis: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(4):437-43.
9. Tonon LM, Secoli SR, Caponero R. Câncer colorretal: uma revisão da abordagem terapêutica com bevacizumabe. *RBC.* 2007;53(2):173-82.
10. Kuramochi H, Hayashi K, Uchida K, et al. 5-Fluorouracil-related gene expression levels in primary colorectal cancer and corresponding liver metastasis. *Int J Cancer.* 2006;119(3):522-6.
11. Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2005;10(4):250-61.
12. Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):2938-47.
13. Ishii Y, Hasegawa H, Endo T, et al. Medium-term results of neoadjuvant systemic chemotherapy using irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with locally advanced rectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(11):1061-1065.
14. Ryan DP, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Phase I/II study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam

- radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: Cancer and Leukemia Group B 89901. *J Clin Oncol.* 2006;24(16):2557-62.
15. Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(4):668-74.
 16. Monteiro EP, Salem JB, Taglietti, EM, et al. Neoplasia colorretal até 40 anos – experiência em cinco anos. *Rev. bras. colo-proctol.* 2006;26(2):156-161.
 17. Buera G, Santomaggio A, Cannita K, et al. "Poker" association of weekly alternating 5-fluorouracil, irinotecan, bevacizumab and oxaliplatin (Flr-B/FOx) in first line treatment of metastatic colorectal cancer: a phase II study. *BMC Cancer.* 2010;10:567-576.
 18. Lupinacci RM, Campos FG, Araújo SE, et al. Análise comparativa das características clínicas, anátomo-patológicas e sobrevida entre pacientes com câncer colo-retal abaixo e acima de 40 anos de idade. *Rev. bras. colo-proctol.* 2003;23(3):155-162.
 19. O'Neil BH, Goldberg, RM. Innovations in chemotherapy for metastatic colorectal cancer: an update of recent clinical trials. *Oncologist.* 2008;13(10):1074-83.
 20. Forones NM, Tanaka, M, Giovanoni M, et al. Tratamento adjuvante no câncer colorretal. *Rev. bras. colo-proctol.* 2000;20(3):162-167.
 21. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar. Câncer de Cólon: Tratamento Quimioterápico. Sociedade Brasileira de Cancerologia; 2013.