
ANÁLISE COMPARATIVA DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANATOMO-PATOLÓGICAS E SOBREVIDA ENTRE PACIENTES COM CÂNCER COLO-RETAL ABAIXO E ACIMA DE 40 ANOS DE IDADE

RENATO MICELLI LUPINACCI
FÁBIO GUILHERME C M DE CAMPOS – TSBCP
SÉRGIO EDUARDO A. ARAÚJO – TSBCP
ANTONIO ROCCO IMPERIALE – ASBCP
VICTOR EDMOND SEID – ASBCP
ANGELITA HABR-GAMA – TSBCP
DESIDÉRIO ROBERTO KISS – TSBCP
JOAQUIM J GAMA-RODRIGUES – TSBCP

LUPINACCI RM; CAMPOS FGCM; ARAÚJO SEA; IMPERIALE AR; SEID VE; HABR-GAMA A; KISS DR; GAMA-RODRIGUES JJ. 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 Coloproct*, 2003;23(3):155-162

RESUMO: A possibilidade de que indivíduos portadores de câncer colo-retal (CCR) com idade inferior a 40 anos tenham pior prognóstico ainda suscita controvérsia, havendo a dúvida se este fato resulta de tumores mais agressivos, estadiamento desfavorável ou simples retardo no diagnóstico. **Objetivo:** Avaliar as características clínicas, anátomo-patológicas e a sobrevida de pacientes com CCR diagnosticado antes e após 40 anos de idade. **Pacientes e Métodos:** Estudo retrospectivo tipo caso-controle envolvendo 66 pacientes abaixo de 40 anos de idade (Grupo Jovem), pareados por sexo e localização do CCR com Grupo Controle constituído por pacientes com idade superior a 40 anos. **Resultados:** As médias foram de 33 e 63 anos de idade nos Grupos Jovem e Controle, respectivamente. Em ambos os grupos, 38 pacientes (58%) eram homens. Não houve diferença quanto à duração dos sintomas entre os dois grupos (13,8 meses vs 14,5 meses; $p=0,52$). O tumor localizava-se no reto em 48 pacientes (73%), no cólon direito em 8 (12%), no sigmóide em 7 (11%) e no transversal em 3 (5%). Não houve diferença entre a proporção de carcinomas mucinosos entre os grupos (28,8% vs 16,7%; $p=0,12$). Por outro lado, tumores pouco diferenciados ou indiferenciados foram mais frequentes no Grupo Jovem (18,1% vs. 6,1%; $p=0,05$). Não houve diferença estatística com relação ao estágio (TNM/AJCC-UICC) dos tumores em ambos os grupos. A duração média do seguimento foi de 23 meses para o Grupo Jovem e de 17 meses para o Controle, período em que se detectou recidiva neoplásica em 34% e 32% nestes grupos ($p=0,26$). Não houve diferença de sobrevida entre os dois grupos de estudo (sobrevida global $p=0,83$; sobrevida livre de doença $p=0,24$). **CONCLUSÕES:** Apesar das limitações quanto ao número de pacientes com CCR e quanto à representatividade do seguimento operatório, pode-se concluir que em pacientes com idade inferior a 40 anos: 1) não ocorre retardo no diagnóstico; 2) as características anátomo-patológicas de agressividade biológica não são uniformes, podendo-se achar maior proporção de tumores indiferenciados em contraposição à incidência de tumores mucinosos e estadiamento, que foram similares aos encontrados em pacientes com idade superior a 40 anos; 3) os índices de sobrevida são semelhantes aos observados em portadores de câncer esporádico com maior idade.

Unitermos: câncer colorretal; idade; fator prognóstico

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é a terceira neoplasia maligna mais comum nos Estados Unidos, onde estima-se que serão diagnosticados 131 mil casos novos e que 50 mil americanos irão morrer pela doença em 2003¹. No Brasil, foram diagnosticados 16.165 casos novos e 7.230 morreram pela doença em 2001².

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Gastroenterologia, Disciplina de Coloproctologia.

Embora seja mais prevalente na sexta e sétima décadas da vida, o CCR é também diagnosticado em frequência não desprezível em população com menos de 40 anos de idade. Em pacientes jovens, ressalta-se a necessidade de pesquisar condições que possam estar associadas ao desenvolvimento do CCR, como as doenças genéticas (polipose adenomatosa familiar, HNPCC, síndrome do câncer colo-retal familiar, síndrome de Peutz-Jeghers) ou inflamatórias (RCUI, doença de Crohn, colite actínica) e outras.

Em levantamento nacional realizado nos Estados Unidos em 1994, 2,1 a 3,2% dos casos de CCR incidiram em pacientes com idade inferior a 40 anos³. Na literatura, a frequência de CCR em pacientes jovens varia de 0,86% a 14,6%⁴⁻¹⁰.

O diagnóstico de CCR esporádico em jovens tem suscitado a investigação de suas características clínicas, morfológicas e biológicas, obtendo-se resultados controversos^{11,12}. Nos pacientes jovens, há aqueles que acreditam que o CCR esteja associado a estadiamento avançado por ocasião do diagnóstico, maior frequência de metástases linfonodais^{4-7,13-14} e sobrevida menor^{4,6,7,14,15}. Acredita-se também que a não valorização dos sintomas, por parte do doente e do médico, retarde o diagnóstico e determine evolução desfavorável da neoplasia^{4,5}. Assim, não há consenso se a idade precoce é fator prognóstico adverso quando variáveis como localização e estadiamento estão controladas^{16,17}.

Dentro deste contexto, o presente estudo objetivou comparar as características clínicas, anátomo-patológicas, os índices de sobrevida e recidiva em pacientes portadores de CCR com idade abaixo ou acima de 40 anos.

PACIENTES E MÉTODOS

Avaliaram-se retrospectivamente os dados de 132 pacientes com CCR internados na Disciplina de Colo-Proctologia do HC-FMUSP (Departamento de Gastroenterologia). Esses doentes foram separados em 2 grupos de 66 pacientes cada, sendo o primeiro (Grupo

Jovem) constituído por pacientes com idade até 40 anos no momento do diagnóstico, internados entre os anos de 1988 e 1997. O Grupo Controle foi composto por 66 pacientes com idade superior a 40 anos, pareados por sexo e localização do tumor aos pacientes do outro grupo, internados consecutivamente entre 1996 e 1998.

Foram excluídos da pesquisa pacientes com diagnóstico de polipose adenomatosa familiar ou suspeita de HNPCC e aqueles que desenvolveram tumores associados a doenças inflamatórias intestinais.

Do ponto de vista clínico, levantaram-se dados relativos a sexo, idade e cor, duração média dos sintomas e localização dos tumores em ambos os grupos. Quanto às características anátomo-patológicas, obtiveram-se o tipo histológico e grau de diferenciação tumoral, estabelecendo-se, também, o estadiamento anatomo-patológico - TNM (AJCC/UICC)¹⁸. Por fim, catalogou-se a ocorrência de neoplasias sincrônicas nos dois grupos.

Quanto ao seguimento pós operatório, registrou-se a ocorrência de recidivas neoplásicas e determinaram-se as curvas de sobrevida global e livre de doença (Kaplan-Meier).

RESULTADOS

Clínicos

Os dados clínicos relativos à idade, sexo, cor, duração dos sintomas e localização dos tumores estão apresentados na Tabela-1. A média de idade no grupo dos pacientes jovens foi de 32,7 anos (19 a 40) e de 63,2 anos (42 a 87) no Grupo Controle. Para ambos os grupos a raça mais freqüente foi a branca, com 45

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes quanto à média de idade, sexo, cor e duração média dos sintomas.

Dados clínicos	Jovens	Controle	Estatística
Idade média (anos)	32,7 (19-40)	63,2 (42-87)	
Sexo			
Masculino	38 (57,6%)	38 (57,6%)	
Feminino	28 (42,4%)	28 (42,4%)	
Cor			Qui-quadrado p=0,38
Branco	45	52	
Negro	16	11	
Amarelo	5	3	
Sintomas (meses)	13,8 ±5,3	14,5±7,1	Análise de variância p= 0,52
Localização do tumor			
Cólon direito	8 (12,1%)		
Cólon transverso	3 (4,5%)		
Cólon esquerdo	0	0	
Cólon sigmóide	7 (10,6%)		
Reto	48 (72,7%)		

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes conforme o tipo histológico, grau de diferenciação dos tumores e diagnóstico de tumor sincrônico.

Dados	Jovens	Controle	Estatística
Tipo Histológico			Qui-quadrado $p=0,14$ (análise entre todos os tipos histológicos)
Tubular	38 (57,5%)	44 (66,7%)	
Túbulo-viloso	4 (6%)	9 (13,6%)	
Túbulo-papilífero	5 (7,5%)	2 (3%)	
Mucinoso	19 (29%)	11 (16,7%)	
Diferenciação celular			Qui-quadrado $p=0,05$
Pouco	12 (18,2%)	4 (6,1%)	
Moderado/Bem	54 (81,8%)	64 (94,1%)	
Tumor sincrônico	0	2	

(68,2%) pacientes no grupo dos jovens e 52 (78,8%) no grupo Controle, seguidas por negros e amarelos. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,38$).

No grupo jovem, 38 pacientes (57,6%) eram do sexo masculino e 28 (42,4%) do sexo feminino.

A média de duração dos sintomas foi de 13,8 meses e 14,5 meses nos grupos Jovens e Controle, respectivamente. Não se verificou diferença entre os grupos ($p=0,52$).

Quanto à localização preferencial dos tumores no grupo Jovens, houve predominância no reto, em 48 (72,7%) pacientes. O tumor estava localizado no cólon direito em 8 (12,1%) pacientes, no sigmóide em 7 (10,6%) e no cólon transversal em 3 (4,5%) pacientes.

Características Anátomo-patológicas

A incidência de tumores mucinosos não apresentou diferença estatisticamente significativa (28,8% vs 16,7% ; $p=0,12$). Os tumores tubulares incidiram em 38 (57,5%) pacientes jovens e 44 (66,7%) pacientes do grupo controle, os tumores túbulo-vilosos corresponderam a 4 (6%) pacientes jovens e 9 (13,6%) pacientes do grupo controle, enquanto os tumores túbulo-papilíferos incidiram sobre 5 (7,5%) pacientes jovens e 2 (3%) pacientes do grupo controle, não ocorrendo diferença estatística quanto à frequência dos diferentes tipos histológicos ($p=0,14$) (Tabela-2).

Quanto ao grau de diferenciação celular, no Grupo Jovens houve 54 (81,8%) casos de tumores moderadamente ou bem diferenciados contra 64 casos (94,1%) no grupo controle. Tumores pouco diferenciados ou indiferenciados foram diagnosticados mais frequentemente no grupo Jovens, em 12 (18,2%) pacientes e no grupo Controle em 4 (6,1%) pacientes, achado que teve diferença estatística ($p=0,05$).

Quanto à presença de tumores sincrônicos, estes não ocorreram no grupo de pacientes jovens, e dois pacientes do grupo controle apresentaram lesões sincrônicas, sendo um paciente com lesões no ceco e no sigmóide e outro com lesões no ascendente e reto.

Com relação ao estadiamento anátomo-patológico (TNM – AJCC/UICC)¹⁸, no grupo jovem foram observados 6 (9,1%) tumores no estágio I, 11 (16,7%) tumores no estágio II, 26 (39,4%) tumores no estágio III e 23 (34,8%) tumores no estágio IV. No grupo controle foram observados 6 (8,8%) tumores no estágio I, 23 (33,8%) tumores no estágio II, 24 (35,3%) tumores no estágio III e 15 (22%) tumores no estágio IV. Não houve diferença estatística entre os dois grupos quando analisados todos os estágios ($p=0,15$) (Tabela-3).

Dados do seguimento pós-operatório

Apenas os dados de seguimento relativo a 44 (66,7%) pacientes jovens e a 50 (75,8%) pacientes do grupo controle estavam disponíveis para avaliação. A duração média do seguimento foi maior ($p=0,01$) para os pacientes jovens (23,3 meses) se comparada à dos pacientes com idade superior a 40 anos (17 meses).

Não houve diferença estatística entre os grupos no tocante aos índices de recidiva global (34% vs

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes conforme o estadiamento TNM.

Estágio	Jovens	Controle
I	6 (9,1%)	6 (8,8%)
II	11 (16,7%)	23 (33,8%)
III	26 (39,4%)	24 (35,3%)
IV	23 (34,8%)	15 (22%)

Qui-quadrado $p=0,15$

32% ; p=0,97), recidiva local (20,4% vs 10% ; p=0,26) ou à distância (13,6% vs 22% ; p=0,54). (Tabela-4).

Com relação à sobrevida global determinada pelo método de Kaplan-Meier não houve diferença significativa entre os pacientes dos dois grupos analisados (p=0,83 – teste de Wilcoxon). No entanto, se considerarmos a curta duração do seguimento pós-operatório médio, podemos verificar que há uma tendência em sobrevida global menor para o grupo de pacientes jovens (Gráfico-1).

Com relação à sobrevida livre de doença, não podemos observar diferença (p=0,24 – teste de Wilcoxon) entre os dois grupos de estudo conforme ilustrado no Gráfico-2.

DISCUSSÃO

Estima-se que a incidência média de CCR em indivíduos com idade inferior a 40 anos oscile entre 2,1 e 14,6%^{3,7}. Muitos creditam pior prognóstico a este grupo de doentes^{4-8,15,16,19}, atribuindo esse achado à maior prevalência de tumores mucinosos^{6,7,13,14} ou com menor grau de diferenciação celular^{8-10,13,16}. Entretanto, grande parte dos autores justificam os piores resultados de sobrevida à maior frequência de tumores em estágio avançado^{4-7,13-16,19}, que resultaria, em parte, da menor importância atribuída aos sintomas tanto pelo médico como pelo paciente, determinando menor esforço diagnóstico dirigido a esses pacientes. Conseqüentemente, verificam-

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes quanto à ocorrência de recidiva.

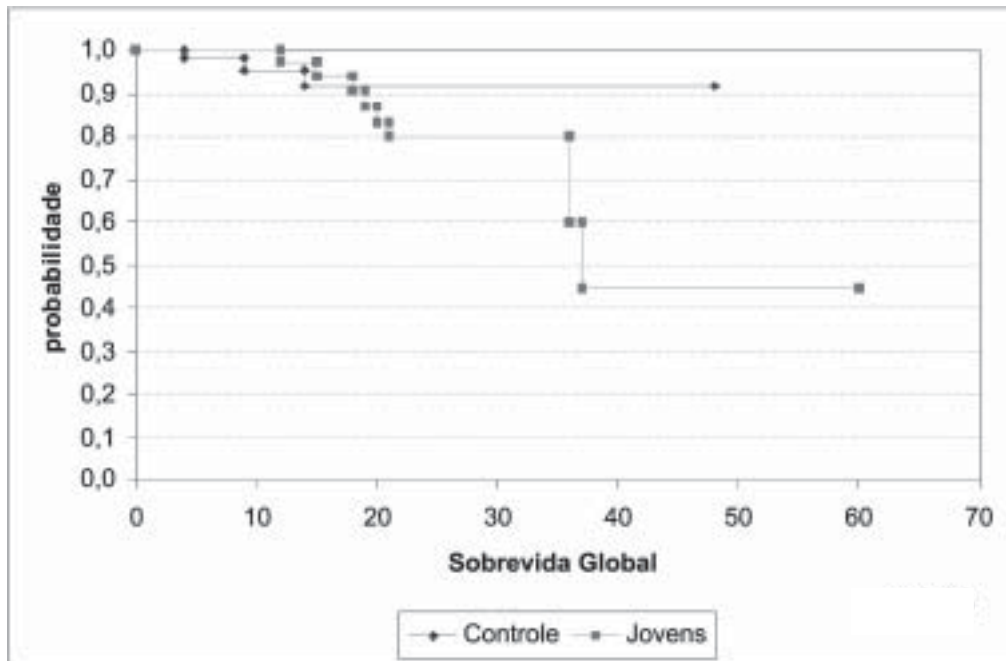
Recidiva	Jovens	Controle
Ausente	29 (65,9%)	34 (68,0%)
Local	9 (20,4%)	5 (10,0%)
À distância	6 (13,6%)	11 (22,0%)

Qui-quadrado p=0,97

se menor sobrevida e maior ocorrência de recidivas em doentes jovens com CCR se comparados àqueles com idade superior a 40 anos^{13,15}.

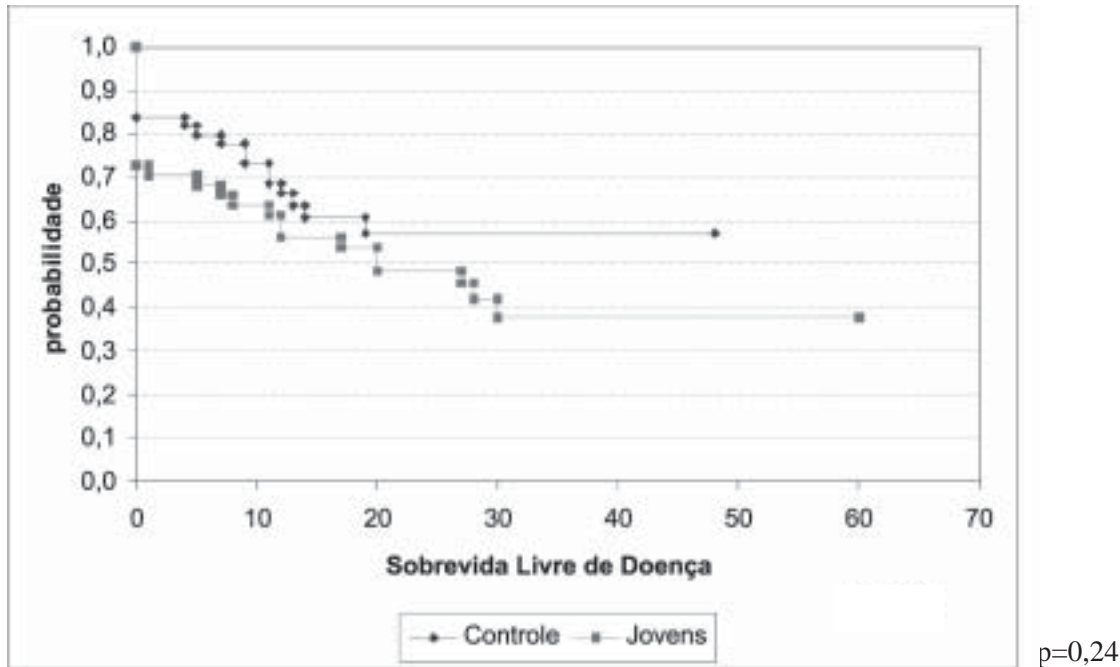
Na presente pesquisa a comparação dos dados propostos foi feita em 2 grupos de pacientes pareados por sexo e localização dos tumores. A opção pelo pareamento deveu-se ao fato de que, apesar do sexo não ser considerado variável de valor prognóstico no CCR^{20,21}, alguns autores encontraram valor prognóstico favorável ao sexo feminino²².

Da mesma forma, o valor prognóstico relacionado à localização dos tumores colo-retais ainda continua indeterminado. Enquanto muitos autores propõem que a localização no reto confere maior risco de morte pela doença²³⁻²⁵, outros não conseguiram demonstrar qualquer diferença atribuível à localização do tumor^{21,26}. Por este motivo, justifica-se, também, o pareamento pela localização na presente série. Em relação à localização dos tumores, esta seguiu o padrão dos



p=0,83

Gráfico 1 - Curvas de sobrevida global (Kaplan-Meier) após tratamento cirúrgico do CCR para pacientes do grupo Jovens e Controle.



p=0,24

Gráfico 2 - Curvas de sobrevida livre de doença (Kaplan-Meier) após tratamento cirúrgico do CCR para pacientes do grupo Jovens e Controle.

CCR esporádicos, com predomínio dos tumores distais. Constatamos também a ausência de tumores sincrônicos neste grupo de pacientes jovens.

A análise comparativa referente à duração dos sintomas mostra que houve semelhança entre os dois grupos, achado que também foi observado por outros autores^{4,6,7,15,16}. Desta forma, este dado sugere que, na presente casuística, não houve retardo no diagnóstico do CCR na população abaixo de 40 anos, evento que é sugerido como uma das possíveis causas de CCR avançado na população jovem⁴.

Isoladamente, o tipo histológico constitui variável de significância controversa na literatura. Alguns autores atribuem pior prognóstico aos adenocarcinomas mucinosos^{27,28}, enquanto outros não confirmaram a presença de mucina como fator prognóstico independente^{21,29}, o que pode ser explicado pelo fato da maioria destes tumores se apresentarem em estágios mais avançados quando comparados aos tumores não-mucinosos³⁰. Os tumores mucinosos representam 10-15% dos adenocarcinomas^{31,32}. Entretanto, em indivíduos jovens esta frequência parece ser maior, atingindo 20 a 64%^{5,8,9,13-15,19}. Na presente casuística, a proporção de tumores mucinosos encontrada (28,8%) é semelhante à observada na literatura e, apesar de ter sido superior à do grupo controle, não se encontrou significância estatística. Isto sugere a hipótese de que uma eventual maior morbi-mortalidade do CCR em pacientes jovens não se relacione à maior incidência de tumores mucinosos.

O grau de diferenciação celular constitui a variável histológica mais frequentemente utilizada em associação ao estadiamento anátomo-patológico³³, atribuindo-se aos adenocarcinomas pouco diferenciados um prognóstico mais reservado³⁴⁻³⁶. Porém, este dado também não está definido^{21,37}, muito embora a frequência de tumores pouco diferenciados seja usualmente maior em indivíduos jovens^{5,13,15}. Na série aqui apresentada, a frequência três vezes maior de tumores pouco diferenciados no grupo jovem alcançou significância estatística, corroborando o achado da maioria dos autores.

O estadiamento anátomo-patológico representa a principal ferramenta a ser utilizada isoladamente para inferir sobre o prognóstico de doentes com CCR^{30,38}. A grande maioria dos trabalhos publicados ressalta a maior frequência de tumores em estágio avançado (Dukes C/D ou TNM III/IV) entre os pacientes jovens^{4,7,13,14,16,40}, sendo em algumas séries a única variável prognóstica independente^{16,17,39}. Em nosso trabalho a distribuição dos tumores no que se refere ao estadiamento foi semelhante entre os grupos. À semelhança do que se observou quanto à prevalência de tumores mucinosos entre jovens, não houve maior frequência de tumores com estadiamento anátomo-patológico avançado entre os indivíduos com idade até 40 anos.

Assim, a única variável de agressividade biológica prevalente nos pacientes jovens foi o grau de diferenciação celular. Eventualmente, a análise de um

número maior de pacientes poderia verificar maior incidência de tumores mucinosos no grupo jovem.

Entre 36% e 50% dos indivíduos com idade até 40 anos evoluem com recidiva neoplásica do CCR^{13,15,39}. No presente estudo, não houve diferença significativa quanto à ocorrência de recidiva entre os dois grupos de estudo, o que era de certa forma esperado, uma vez que os pacientes jovens aparentemente não tiveram retardo no diagnóstico e não apresentaram tumores em estádios mais avançados. Desde a publicação de Ezzo et al⁴⁰, que incriminaram o CCR em jovens como neoplasia de comportamento biológico mais agressivo, apresentando-se mais frequentemente em estágios avançados e determinando pior prognóstico, outros autores também encontraram menor sobrevida nesta faixa etária^{4-6,8,15}. Entretanto, este dado era decorrente, muitas vezes, da maior frequência de tumores em estágio avançado, como apresentado anteriormente.

Nessa casuística não foi observada diferença significativa entre os dois grupos no que se refere à sobrevida global ou livre de doença, o que provavelmente resulta do curto seguimento pós-operatório. A análise da curva de sobrevida global indica que existe uma tendência que, se pudesse ser confirmada, resultaria em menor sobrevida para o grupo de indivíduos jovens com CCR, indicando assim a idade jovem como fator de pior prognóstico em pacientes com CCR.

Estudos recentes, por sua vez, encontraram prognóstico favorável à ocorrência de CCR em indivíduos jovens quando comparados por estadiamento^{9,10,12,41}, evidenciando a importância maior do

estadiamento frente às outras variáveis clínico-patológicas e a menor morbi-mortalidade peri-operatória destes pacientes.

A revisão dos dados da literatura e da presente série indicam que a análise dos fatores relacionados ao comportamento biológico dos tumores colo-retais em pacientes jovens encontra limite na apreciação de séries com pequeno número de pacientes e seguimento não expressivo. Este fato dificulta de maneira importante estimar o impacto da idade jovem como fator prognóstico nesses pacientes. Desta forma, impõe-se a necessidade de realizar novos estudos onde esses limites não dificultem o entendimento completo dos resultados obtidos.

CONCLUSÕES

Apesar das limitações quanto ao número de pacientes com CCR e quanto à representatividade do seguimento operatório, pode-se concluir que em pacientes com idade inferior a 40 anos:

- 1) não ocorre retardo no diagnóstico.
- 2) as características anátomo-patológicas de agressividade biológica não são uniformes, podendo-se achar maior proporção de tumores indiferenciados em contraposição à incidência de tumores mucinosos e estadiamento similares ao de pacientes com idade superior a 40 anos.
- 3) os índices de sobrevida são semelhantes aos observados em portadores de câncer esporádico com maior idade.

SUMMARY: There is considerable debate whether patients with colorectal cancer (CRC) under 40 years exhibit a worse prognosis compared to their elder counterparts and, if so, whether this is due to an inherently more virulent disease, a worse staging or a delay in diagnosis. **OBJECTIVES:** Evaluate clinical, histological and survival patterns of CRC in patients under 40 years old and in patients over 40 years old. **PATIENTS AND METHODS:** A retrospective case-control study involving 66 patients under 40 years of age (Young Group) in parity for sex and CRC localization to Control Group with 66 patients more than 40 years old. **RESULTS:** The mean ages in the young and control groups were 33 and 63 years old, respectively. In both groups 38 (58%) patients were men. There wasn't any difference regarding symptom duration of the groups (13,8 months vs 14,8 months; p=0,52). Seventy-three percent of the lesions were found in the rectum, 12% in the right colon, 11% in the sigmoid and 5% in the transverse. The proportion of mucinous carcinomas was similar for both groups (28,8% vs 16,7% ; p=0,12). However, poorly differentiated or undifferentiated lesions were more common in the young group (18,1% vs 6,1% ; p=0,05). There wasn't any statistical difference concerning the staging distribution (TNM/AJCC-UICC) among the groups. Mean duration of follow-up was 23 months for the younger group and 17 months for the control group, when recurrence was detected in 34% of the younger group and in 32% of the control group (p=0,26). There was no significant difference in survival among the two groups (global survival p=0,83; free-disease survival p=0,24). **CONCLUSIONS:** Despite the limitations regarding the number of patients and duration of the follow-up, we raise the following conclusions about young patients with CRC: 1) there is delay in diagnosis; 2) the histopathological patterns of biological aggressiveness are not uniform, expressed by a greater proportion of undifferentiated tumors but an equal incidence of mucinous tumors and the same staging distribution compared to patients over 40 years old; 3) survival rates are similar to those observed in elder sporadic CRC patients.

Key words: colorectal cancer; age; prognostic factor

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 The American Gastroenterological Association. <http://www.gastro.org/phys-sci/fact-cc.html>
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de assistência à saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. <http://www.inca.org.br/epidemiologia/estimativa2002/sintese.html>
- 3 Steele GD. The national cancer data base report on colorectal cancer. **Cancer** 1994; 74: 1979-89.
- 4 Simstein WL, Kovalcik PJ, Cross GH. Colorectal carcinoma in patients less than 40 years old. **Dis Colon Rectum** 1978; 21: 169-71
- 5 Pitluk H, Poticha SM. Carcinoma of the colon and rectum in patients less than 40 years of age. **Surg Gynecol Obstet** 1983; 157: 335-7
- 6 Okuno M, Ikehara T, Nagayana M, Sakamoto K, Kato Y, Umeyana K. Colorectal carcinoma in young adults. **Am J Surg** 1987; 154: 264-8.
- 7 Safford KL, Spebar MJ, Rosenthal D. Review of colorectal cancer in patients under 40 years. **Am J Surg** 1981; 142: 767-9.
- 8 Miller FE, Liechty RD. Adenocarcinoma of the colon and rectum in persons under 30 years of age. **Am J Surg** 1967; 113: 507-10.
- 9 Adloff M, Arnaud J-P, Schloegel M, Thibaud D, Bergamaschi R. Colorectal cancer in patients under 40 years of age. **Dis Colon Rectum** 1986; 29: 322-5.
- 10 Martin EW, Joyce S, Lucas J, Clausen K, Cooperman M. Colorectal carcinoma in patients less than 40 years of age. **Dis Colon Rectum** 1981; 24: 25-8.
- 11 Heys SD, Sherif A, Bagley JS, et al. Prognostic factors and survival of patients aged less than 45 years with colorectal cancer. **Br J Surg** 1994; 81: 685-8.
- 12 Isbister WH, Fraser J. Large-Bowel cancer in the young: A national survival study. **Dis Colon Rectum** 1990; 33: 363-6.
- 13 Rodrigues MAM, Brein LC, Mendes EF, et al. Adenocarcinoma colorretal em pacientes com idade inferior a 40 anos: relato de 11 casos. **AMB rev. Assoc. Méd. Bras** 1985; 31(11/12):223-6
- 14 Simoes, Dasio Lopes; Ramos, Jose Reinan; Pinheiro, Rene Ramos; Baptista, Audir Santana. Cancer colorretal em pacientes jovens. **Rev. bras. colo-proctol**;7(4):139-41, out-dez. 1987
- 15 Moore PA, Dilawari RA, Fidler WJ. Adenocarcinoma of the colon and rectum in patients less than 40 years of age. **Am Surg** 1984; 50: 10-4
- 16 Domergue J, Ismail M, Astre C, et al. Colorectal carcinoma in patients younger than 40 years of age. **Cancer** 1988; 61: 835-40.
- 17 Gardner B, Dotan J, Shaikh L, et al. The influence of age upon the survival of adult patients with carcinoma of the colon. **Surg Gynecol Obstet** 1981; 153: 366-8.
- 18 American Joint Committee on Cancer. Colon and rectum. In: **AJCC Cancer Staging Manual**. Philadelphia; Lippincott-Raven Publishers, 1997:83
- 19 Odone V, Chang L, Caces J, George SL, Pratt CB. The natural history of colorectal carcinoma in adolescents. **Cancer** 1982; 49: 1716-20.
- 20 Stahle E, Glimelius B, Bergström R, Pahlman L. Preoperative clinical and pathological variables in prognostic evaluation of patients with rectal cancer. **Acta Chir Scand** 1988; 154: 231-9.
- 21 Michelassi F, ayala J, Balestracci T, et al. Verification of a new clinicopathologic staging system for colorectal adenocarcinoma. **Ann Surg** 1991; 214: 11-8.
- 22 Griffin MP, Bergstrahl EJ, Beart RW Jr, Melton LJ. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. **Cancer** 1987; 60: 2318-24.
- 23 Halvorsen TB, Johannesen E. DNA ploidy, tumor site and prognosis in colorectal cancer. **Scand J Gastroenterol** 1990; 25: 141-8.
- 24 Dwight RH, Higgins GA, Keehn RJ. Factors influencing survival after resection in cancer of the colon and rectum. **Am J Surg** 1969; 117: 512-22.
- 25 Coco C, Magistrelli P, Vecchio FM, et al. The prognostic role of anatomic-pathological factors in colorectal cancer; an univariate analysis. **Ann Ital Chir** 1991; 62: 355-62.
- 26 Wood DA, Robbins GF, Zippin C, et al. Staging of cancer of the colon and rectum. **Cancer** 1979; 43: 961-8
- 27 Pihl E, Nairn RC, Hughes ESR, et al. Mucinous colorectal carcinoma: immunopathology and prognosis. **Pathology** 1980; 12: 439-47.
- 28 Shepherd NA, Saraga EP, Love SB, Jass JR. Prognostic factors in colonic cancer. **Histopathology** 1989; 14: 613-20.
- 29 Sasaki O, Atkin WS, Jass JR. Mucinous carcinoma of the rectum. **Histopathology** 1987; 11: 259
- 30 Rawet V. Carcinoma colorretal: estadiamento e parâmetros prognósticos. São Paulo 1998. **Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo** Vickery AL, Symonds DA. Mucinous carcinoma of the colon and rectum. **Cancer** 1976; 7: 1891-1900.
- 31 Green JB, Timmcke AE, Mitchell WT, et al. Mucinous carcinoma: just another colon cancer? **Dis Colon Rectum** 1993; 36: 49-54.
- 32 Morson BC, Sobin, LH. Histological typing of intestinal tumors: international histological classification of tumors. Geneva, **World Health Organization** 1976; 1-70.
- 33 Phillips RKS, Hittinger R, Blesovsky L, et al. Large bowel cancer: surgical pathology and its relationship to survival. **Br J Surg** 1984; 71: 604.
- 34 Chapuis Ph, Dent OF, Fisher R, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel carcinoma. **Br J Surg** 1985; 72: 698-702
- 35 Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, et al. Factors affecting survival after excision of the rectum for cancer: a multivariate analysis. **Dis Colon Rectum** 1997; 40: 3-10.
- 36 Horn A, Dahl O, Morild I. Venopus and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma. **Dis Colon Rectum** 1991; 34: 798-804.

- 37 Wiggers T, Arends J, Schutte B, et al. A multivariate analysis of pathologic prognostic indicators in large bowel cancer. **Cancer** 1988; 61: 386-95
- 38 Bülow S. Colorectal cancer in patients less than 40 years of age in Denmark, 1943-1967. **Dis Colon Rectum** 1980; 23: 327-36.
- 39 Ezzo JA, Sullivan JF, Mack RE. Carcinoma of the colon under the age of 40. **Ann Intern Med** 1958; 49: 321-5.
- 40 Fante R, Benatti P, Di Gregorio C, et al. Colorectal carcinoma in different age groups: a population-based investigation. **Am J Gastroenterol** 1997; 92: 1505-9.

Endereço para correspondência:

Renato Micelli Lupinacci
Rua Graúna, 104 apto 12 - Moema
04.514-000 – São Paulo (SP)
E-mail: rmlupinacci@hotmail.com