

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UnB
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

OSWALDO DE MORAES FILHO

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O CÂNCER DE CÓLON DIREITO E
O DE CÓLON ESQUERDO: APRESENTAÇÃO CLÍNICA, RESULTADOS
OPERATÓRIOS, PATOLÓGICOS E ONCOLÓGICOS**

BRASÍLIA – DF

2022

OSWALDO DE MORAES FILHO

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O CÂNCER DE CÓLON
DIREITO E O DE CÓLON ESQUERDO: APRESENTAÇÃO
CLÍNICA, RESULTADOS OPERATÓRIOS, PATOLÓGICOS E
ONCOLÓGICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas da
Faculdade de Medicina da Universidade
de Brasília como requisito parcial à
obtenção do grau de mestre.

Área de concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. João Batista de
Sousa

**BRASÍLIA – DF
2022**

AGRADECIMENTOS

À minha mãe e *in memoriam* meu pai por terem sempre me incentivado a estudar e seguir a procura da melhora constante, me dando todo apoio e subsídios necessários para que continuasse os meus passos.

À minha amada esposa Vanessa Carayannis Cardeal, por me apoiar incondicionalmente em toda minha trajetória, desde os tempos de acadêmico de medicina até esse momento, com muito amor, compreensão e companheirismo.

À minha amada filha, Helena Cardeal de Moraes, que nasceu e se juntou ao nosso lar durante essa pós-graduação e enche nossos corações de amor e alegria.

Ao professor doutor João Batista de Sousa, por todo seu conhecimento e sabedoria, além de toda sua paciência, compreensão, apoio e confiança no meu trabalho e por servir de inspiração para todos ao seu redor.

Aos colegas do Serviço de Coloproctologia do Hospital Univerisátio de Brasília-DF por terem me acolhido tão bem e por todo apoio e parceria, me ajudando e servindo de exemplo para ser um médico e coloproctologista melhor. Além de todos os cirurgiões e residentes que participaram das operações dos pacientes avaliados nesse trabalho. Em especial ao Prof Romulo Medeiros de Almeida e Dr. Bruno Augusto Alves Martins, por servirem de exemplo profissional e pessoal além de fonte de enorme aprendizado na profissão.

Aos doutores Paulo Gonçalves de Oliveira, Marcelo de Melo Andrade Coura e Andrea Pedrosa Ribeiro Alves Oliveira por aceitarem participar da banca de avaliação dessa dissertação.

À Universidade de Brasília e também à sua Pós-Graduação em Ciências Médicas e todos os profissionais que nela já trabalharam e que trabalham atualmente.

Aos alunos de graduação e da pós-graduação que ajudaram na coleta dos dados utilizados nesse trabalho.

RESUMO

Introdução: O câncer de cólon é uma das neoplasias mais incidentes e com maior mortalidade no Brasil e no mundo. O cólon é dividido do ponto de vista embriológico e anatômico em cólon direito (CD) e cólon esquerdo (CE). Os tumores no CD podem ser diferentes daqueles no CE. Os adenocarcinomas do CD ocorrem com maior frequência em mulheres com idade acima de 60 anos de idade. Eles apresentam também diferenças na apresentação clínica, na oncogênese e nos resultados patológicos. Contudo, ainda persistem dúvidas em relação a influência da lateralidade dos tumores do cólon nos resultados oncológicos, isto é, na sobrevida global e na sobrevida livre de doença.

Objetivo: analisar a influência da localização tumoral no cólon na apresentação clínica, nos resultados operatórios, patológicos e oncológicos em pacientes diagnosticados com adenocarcinoma.

Método: Os prontuários de 264 pacientes, com adenocarcinoma de cólon, tratados no Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário de Brasília, no período de 1º de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2020, foram revisados. A amostra foi categorizada em dois grupos: cólon direito e cólon esquerdo. Os dados epidemiológicos, as características clínicas, o estadiamento patológico, o tratamento cirúrgico, a mortalidade operatória e os resultados oncológicos foram comparados entre os dois grupos.

Resultados: o grupo CD ficou constituído por 82 (31%) pessoas e o grupo CE por 182 (69%). A média de idade foi semelhante nos dois grupos, CD ($62,20 \pm 11,87$) e CE, ($60,13 \pm 11,67$)- $p=0,1866$. A frequência de sexo feminino foi 52 (63,41) no grupo cólon direito e 97 (53,30) no cólon esquerdo. O índice de massa corpórea (IMC), a classificação da *American Society of Anesthesiology* (ASA), o tabagismo atual ou pregresso, a frequência de hipertensão arterial e de Diabetes mellitus foram semelhantes nos dois grupos. A frequência de sangramento foi maior nos pacientes com tumores do CE (RP: 0,31; IC: 0,18-0,56; $p=0,0001$) e o mesmo ocorreu com a frequência de alteração do hábito intestinal (RP: 0,60; IC: 0,41-0,87; $p=0,0069$). O acesso por laparotomia foi menos utilizado no grupo cólon direito (RP: 0,64; IC: 0,47-0,86; $p=0,0029$). Houve mais tumores indiferenciados no CD (RP: 0,81; IC: 0,70-0,94; $p=0,05$). Após análise multivariada RR 2,04 (IC: 0,91-4,59; $p=0,0814$) e a sobrevida global RR 1,36 (IC 95%: 0,61-3,01 $p=0,4490$) foram semelhantes nos dois grupos.

Conclusão: os pacientes com tumores no cólon esquerdo apresentaram maior frequência de sangramento e alterações de hábitos intestinais. Houve mais tumores indiferenciados no cólon direito e a

localização do câncer de cólon não influenciou a sobrevida livre de doença e a sobrevida global.

Descritores: cólon direito, cólon esquerdo, câncer colorretal, apresentação clínica, estadiamento patológico, resultados oncológicos.

ABSTRACT

Introduction: Colon cancer is one of the most incident and highest mortality in Brazil and worldwide. The colon is embryologically and anatomically divided into a right colon (RC) and a left colon (LC). Tumors in RC may be different from those in LC. RC adenocarcinomas occur more frequently in women over the age of 60 years. They also differ in clinical presentation, oncogenesis, and pathological outcomes. However, doubts still persist regarding the influence of laterality of colon tumors on oncological outcomes, that is, overall survival and disease-free survival. **Objective:** to analyze the influence of tumor location in the colon on clinical presentation, operative, pathological and oncological results in patients diagnosed with colon adenocarcinoma. **Method:** The medical records of 264 patients with colon adenocarcinoma treated at the Coloproctology Service of the University Hospital of Brasília, between January 1, 2010 and December 31, 2020, were reviewed. The sample was categorized into two groups: right colon and left colon. Epidemiological data, clinical characteristics, pathological staging, surgical treatment, operative mortality and oncological results were compared between the two groups. Nominal variables were presented in frequency and percentage and compared using the Chi-square or Fisher's exact test. Continuous variables were expressed as mean and standard deviation and compared by Student's t test or Mann-Whitney test. To assess the influence of tumor location on the studied outcomes, the Poisson regression model with robust variance (log-linear), the linear regression model and the Cox regression model were used. **Results:** the RC group consisted of 82 (31%) people and the LC group by 182 (69%). Mean age was similar in both groups, RC (62.20 ± 11.87) and LC, (60.13 ± 11.67) - $p=0.1866$). the frequency of females was 52 (63.41%) in the right colon group and 97 (53.30%) in the left colon group. Body mass index, American Society of Anesthesiology classification, current or former smoking, frequency of arterial hypertension and Diabetes mellitus were similar in both groups. The frequency of bleeding in patients with left colon cancer was higher (PR: 0.31; CI: 0.18-0.56; $p: 0.0001$) and the same occurred with the frequency of change in bowel habits (PR: 0.60; CI: 0.41-0.87; $p: 0.0069$). Access via laparotomy was less used in the right colon group (PR: 0.64; CI: 0.47-0.86; $p: 0.0029$). There were more undifferentiated tumors in the RC (PR: 0.81; CI: 0.70-0.94; $p: 0.05$). Disease-free survival 2.04 (CI: 0.91-4.59; $p: 0.0814$) and overall survival 1.36 (95% CI: 0.61-3.01 $p: 0.4490$) were similar in both groups. **Conclusion:** patients with tumors in the left colon had a higher frequency of bleeding and changes in

bowel habits. There were more undifferentiated tumors in the right colon and the location of colon cancer did not influence disease-free survival and overall survival.

Descriptors: right colon, left colon, colorectal cancer, clinical presentation, pathological staging, oncological results

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Número estimado de casos em 2020 para o mundo para todas as idades e gêneros.....	12
Figura 2: Estimativa de novos casos no Brasil para 2023.....	13
Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida geral.....	41
Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença.....	42
Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença nos estágios I +II.....	43
Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença no estágio III.....	43
Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global nos estágios I + II.....	44
Figura 8: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global no estágio III.....	44
Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global no estágio IV.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados Demográficos.....	29
Tabela 2: Razões de prevalência não-ajustada para lateralidade e apresentação clínica	30
Tabela 3: Razões de prevalência ajustada por sexo, idade, IMC, tabagismo e DM para lateralidade e apresentação clínica.....	31
Tabela 4: Resultados Operatórios Não-Ajustados.....	33
Tabela 5: Resultados Operatórios Ajustados para sexo, idade, IMC, tabagismo, DM, HAS e ASA.....	34
Tabela 6: Estadiamento Patológico Não-Ajustados.....	36
Tabela 7: Estadiamento Patológico Ajustados para sexo, idade, IMC, Tabagismo, DM, HAS e ASA.....	37
Tabela 8: Razão de Risco não ajustada e ajustada para sobrevida global, por variáveis demográficas e clínicas selecionadas.....	39
Tabela 9: Razão de Risco não ajustada e ajustada para sobrevida livre de doenças, por variáveis demográficas e clínicas selecionadas.....	40

LISTA DE ABREVIACÕES

PAF: Polipose adenomatosa familiar

CEA: antígeno carinoembrionário

CC: Câncer de cólon

CD: Cólon direito

CE: Cólon esquerdo

EGRF: receptor do fator de crescimento epidermal

VEGF: fator de crescimento vascular endotelial

IMC: índice de massa corpórea

ASA: American Society of Anesthesiology

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

DM: Diabetes mellitus

ITSD: Intervalo de tempo entre o início dos sintomas e sinais e o diagnóstico

UTI: Unidade de terapia intensiva

RR: razão de risco

RP: Razão de prevalência

IC: Intervalo de confiança

SUMÁRIO

Resumo.....	4
Abstract.....	6
Lista de figuras.....	8
Lista de tabelas.....	9
Lista de abreviaturas e siglas.....	10
1. Introdução.....	12
2. Objetivo.....	18
3. Casuística e Método.....	19
3.1 Avaliação dos dados epidemiológicos.....	22
3.2 Avaliação da apresentação clínica.....	23
3.3 Avaliação dos resultados patológicos.....	23
3.4 Avaliação dos resultados operatórios.....	24
3.5 Avaliação dos resultados oncológicos.....	25
4. Análise estatística.....	27
5. Resultados.....	28
5.1 Dados demográficos e classificação ASA.....	28
5.2 Resultados na avaliação clínica.....	29
5.3 Resultados operatórios.....	32
5.4 Resultados patológicos.....	34
5.5 Resultados oncológicos.....	38
5. Discussão.....	46
6. Conclusão.....	52
7. Referência bibliográficas.....	53

1 - INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é um problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Estima-se que em 2020 ocorreram aproximadamente 1.900.000 novos casos no mundo. Isso o fez ser a quarta neoplasia maligna em incidência entre todas, após os tumores de mama, de próstata e de pulmão. Nos homens foi o terceiro mais comum, atrás dos de pulmão e de próstata, já nas mulheres foi a segunda neoplasia mais incidente, ao ficar atrás apenas do câncer de mama (1).

Além de sua alta incidência, o câncer colorretal também é um dos tumores mais letais. Em 2020, ele foi a segunda neoplasia maligna com maior número de mortes no mundo, quando ocorreram aproximadamente 935.000 óbitos, sendo apenas o câncer de pulmão o tumor com número maior (1.796.144). Também tem a terceira maior taxa de mortalidade no mundo, com 13,6/100.000 pessoas, ficando os tumores de pulmão e mama em primeiro e em segundo lugar respectivamente (1).

ICD	Cancer	Number	Uncertainty interval	Crude Rate	ASR (World)	Cum. risk
C00-97/C44	All cancers excl. non-melanoma skin cancer	18 094 716	[17812800.0-18381100.0]	232.1	190.0	36.52
C50	Breast	2 261 419	[2244260.0-2278710.0]	58.5	47.8	7.97
C33-34	Lung	2 206 771	[2176530.0-2237430.0]	28.3	22.4	6.08
C18-21	Colorectum	1 931 590	Not available	24.8	19.5	-
C61	Prostate	1 414 259	[1395310.0-1433460.0]	36.0	30.7	9.27
C16	Stomach	1 089 103	[1066580.0-1112100.0]	14.0	11.1	3.03
C22	Liver	905 677	[884695.0-927157.0]	11.6	9.5	2.20
C53	Cervix uteri	604 127	[582031.0-627062.0]	15.6	13.3	1.82
C15	Oesophagus	604 100	[587111.0-621581.0]	7.8	6.3	1.52
C73	Thyroid	586 202	[579106.0-593385.0]	7.5	6.6	0.87
C67	Bladder	573 278	[557247.0-589770.0]	7.4	5.6	1.88
C82-86, C96	Non-Hodgkin lymphoma	544 352	[536030.0-552803.0]	7.0	5.8	1.35
C25	Pancreas	495 773	[488953.0-502688.0]	6.4	4.9	1.63
C91-95	Leukaemia	474 519	[459843.0-489663.0]	6.1	5.4	1.07
C64-65	Kidney	431 288	[418145.0-444844.0]	5.5	4.6	1.06
C54	Corpus uteri	417 367	[410437.0-424414.0]	10.8	8.7	1.61

Figura 1: Número estimado de casos em 2020 para o mundo para todas as idades e gêneros. GLOBOCAN 2020

No Brasil, os números se assemelham ao resto do mundo. Estima-se que em 2023 ocorrerão aproximadamente 45.000 novos casos de câncer colorretal considerando homens e mulheres. Sua incidência é um pouco maior nos homens (12,43/100.000 habitantes) do que nas mulheres (11,06/100.000 habitantes) e ele será o segundo mais incidente em ambos os sexos, atrás dos tumores de próstata nos homens e de mama nas mulheres (2).

Ainda, a taxa de mortalidade no Brasil em 2020 foi a terceira em números absolutos nos homens, com 9.889 óbitos, sendo pulmão e próstata os dois primeiros. Nas mulheres também foi a terceira neoplasia com maior número absoluto de mortes, com 10.526 óbitos, atrás dos tumores de mama e de pulmão (2).

Localização primária	Casos	%			Localização primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%			Mama feminina	73.610	30,1%
Cólon e Reto	21.970	9,2%	Homens	Mulheres	Cólon e Reto	23.660	9,7%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.020	7,5%			Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	14.540	6,0%
Cavidade Oral	10.900	4,6%			Glândula Tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%			Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%			Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%			Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

Figura 2: Estimativa de novos casos no Brasil para 2023. Fonte: INCA.

Existem fatores de risco relacionados a essa neoplasia, tais como tabagismo, sedentarismo, obesidade, consumo de dieta rica em carnes vermelhas e processadas, alimentação pobre em fibras e ingestão de bebidas alcóolicas; além da idade, sendo mais comum sua ocorrência nas pessoas com 65 anos ou mais, história familiar, doença inflamatória intestinal e doenças hereditárias, como polipose adenomatosa familiar (PAF) e doença de Lynch (2–4).

Seu diagnóstico pode ser feito em indivíduos assintomáticos por meio de exames de rastreamento, principalmente por sangue oculto nas fezes e colonoscopia, indicada a partir dos 50 anos no Brasil. Nos pacientes sintomáticos as queixas mais comuns são sangramento nas fezes, alteração de hábito intestinal, dor abdominal, aumento do volume abdominal, perda de peso e anemia. O exame diagnóstico mais indicado, quando possível, também é o exame endoscópico, capaz de identificar a lesão, estimar a sua localização e realizar biopsias a fim de ter confirmação histopatológica (2,3).

O estadiamento clínico oncológico é feito por exames de imagem. São indicadas a realização de tomografias de tórax e de abdome total com contraste e a dosagem do antígeno carinoembrionário (CEA) para acompanhamento após o tratamento (3).

Quanto à distribuição das lesões no intestino grosso, os tumores do cólon direito são 33% do total, do cólon esquerdo são 29% e os localizados no reto são 38% (5). Os

tumores do cólon direito e esquerdo, em princípio, são identificados como uma só neoplasia. Ambos têm indicação de realização de exame endoscópico para identificação e biopsia das lesões e têm também indicação dos mesmos exames de imagem para estadiamento, contudo, apresentam diferenças.

Eles se diferenciam na origem embriológica e nas suas características anatômicas. O cólon direito, entendido como o ceco, cólon ascendente e dois terços proximais do cólon transverso, tem origem embriológica no intestino médio; já o cólon esquerdo, compreendido como o terço distal do cólon transverso, cólon descendente, cólon sigmóide e transição retossigmoide, no intestino posterior (6). O cólon direito recebe suprimento arterial da artéria mesentérica superior, drenagem linfática que a acompanha e drenagem venosa pela veia mesentérica superior; ao passo que o cólon esquerdo é suprido pela artéria mesentérica inferior, drenagem linfática que a acompanha e drenagem venosa pela veia mesentérica inferior (6,7).

Bufill et al (8), em 1990, mencionaram os aspectos epidemiológicos, histopatológicos, biológicos e diferenças moleculares entre os tumores de cólon direito e esquerdo. De acordo com os resultados obtidos, diferenças de desenvolvimento e biológicas entre o cólon proximal e o distal podem refletir nas suscetibilidades à transformação neoplásica e essas dissemelhanças podem explicar os distintos mecanismos patogênicos entre as doenças (8).

Quando avaliadas as características histopatológicas relacionadas à localização dos tumores no cólon, os do cólon direito apresentam maior frequência do tipo histológico mucinoso, de presença de anel de sinete, de tumores pouco diferenciados e de tumores com maior tamanho (9,10). Na avaliação das lesões precursoras que levaram ao câncer de cólon, no lado direito elas são planas em maior frequência e no lado esquerdo pediculadas (9).

Observam-se também diferenças na oncogênese dos tumores do lado direito em relação ao esquerdo. Os tumores do cólon direito estão mais relacionados às mutações nos genes da via RAF, hipermetilação de ilhas CpG e instabilidade de microsatélite. Já os tumores do cólon esquerdo estão mais relacionados a mutações nos genes da via RAS e genes APC, SMAD4 e TP53, além de instabilidade cromossomal (9,11–13).

Também são encontradas outras diferenças potencialmente importantes como na microbiota. Ela parece ter impacto na prevenção e desenvolvimento dos tumores de cólon

(14). Microrganismos específicos, incluindo *F. nucleatum*, *S. bovis/galloyticus*, *E. coli* e *B. fragilis* são abundantes na mucosa colônica e fezes de pessoas com adenoma ou adenocarcinoma. *F. nucleatum* poderia regular positivamente a produção de fatores inflamatórios e ativar vias de sinalização que inibem genes de supressão tumoral. *S. bovis/galloyticus* adeririam a células epiteliais, induziriam danos de radicais livres, regulariam diretamente oncogenes ou genes supressores de tumor, e mediarão a proliferação celular no cólon e reto (15). A microbiota varia ao longo do cólon com maior concentração de bactérias nas porções mais distais, além disso, apresentam diferenças na composição (16). No lado direito são encontrados mais bactérias das espécies *Bifidobacterium* e *Bacterioides* e, do lado esquerdo, espécies *Clostridium* e *Streptococcus* (15,16).

A resposta imunológica também difere entre os dois lados, com a atividade imunológica e presença de células T aumentadas no cólon direito em relação ao esquerdo, o que pode ter influência na oncogênese do câncer de cólon ou em um ambiente propício ao desenvolvimento tumoral (17).

A localização do câncer de cólon impacta também na sua apresentação clínica. No grupo de pacientes com tumores do cólon direito encontram-se mais mulheres com idade acima de 65 anos e com mais comorbidades do que no lado esquerdo (18). Quando avaliados os sinais e os sintomas nos dois grupos, nas pessoas com neoplasias do cólon direito a presença de tumoração abdominal, de anemia e de dor abdominal são mais frequentes, enquanto nas neoplasias do cólon esquerdo o sangramento e a alteração de hábito intestinal são mais comuns (9,19). Além disso, as pessoas com tumores do cólon direito são diagnosticados em estágios mais avançados (19,20).

Todavia, o tratamento inicial no câncer de cólon não sofre impacto em relação à localização no cólon. Tanto os indivíduos com tumores sem metástases à distância localizados no lado direito quanto os lado esquerdo têm na ressecção cirúrgica com intuito curativo o seu principal tratamento (21). A colectomia direita com linfadenectomia é a operação normalmente realizada para tumores do cólon direito enquanto a colectomia esquerda e a retossigmoidectomia, ambas com linfadenectomia, são as operações normalmente realizadas para tumores do cólon esquerdo (7). Esses procedimentos podem ser realizados por diferentes abordagens cirúrgicas, porém preferencialmente por videolaparoscopia ou robótica (2). Posteriormente, pode ser necessário quimioterapia adjuvante de acordo com o estadiamento patológico final (3).

Nesse contexto, a localização tumoral pode influenciar na escolha da quimioterapia. As terapias com drogas receptor do fator de crescimento epidérmico (anti-EGFR) como o cetuximab, são mais eficientes em pessoas com tumores metastáticos com KRAS selvagem localizados no cólon esquerdo e as drogas fator de crescimento vascular endotelial (anti-VEGF), como o bevacizumab, são mais eficientes nas pessoas com tumores metastáticos no cólon direito (22–24).

Quando avaliados os resultados pós-operatório há trabalhos científicos com diferentes achados. Uma diferença normalmente observada foi a incidência de íleo pós-operatório. Observou-se a ocorrência maior dessa complicação nos indivíduos operados por tumores do lado direito. As demais complicações pós-operatório parecem ser semelhantes entre os grupos (20,25). As operações com necessidade de ressecções multiviscerais são mais comuns nos pacientes com tumores do lado esquerdo (20) e o número de linfonodos isolados das peças cirúrgicas é maior do lado direito (10,12,26).

Os dois grupos também apresentam diferenças em relação ao local das recidivas. Os pacientes com tumores do lado direito apresentam mais recidivas locais, retroperitoneais e peritoneais do que os pacientes com tumores do lado esquerdo (27)

A despeito das diferenças identificadas ao longo dos últimos anos, o que ainda não está bem definido na literatura científica é o impacto dessas alterações nos resultados oncológicos como sobrevida livre de doença e sobrevida global. Diversos trabalhos vêm sendo publicados ao longo da última década com resultados controversos.

Há publicações em que os autores pesquisaram as sobrevidas global e livre de doença e não identificaram impacto da lateralidade, inclusive em todos os estágios I a IV (18,26). Outros ao compararem os dois grupos identificaram diferença de sobrevidas na análise não ajustada, mas quando ajustada pelas variáveis confundidoras passaram a ter resultados semelhantes (28).

Alguns pesquisadores não encontraram diferenças estatisticamente significantes na sobrevida, mas ao estratificar por estágio final foi encontrado benefício do lado direito nas sobrevidas no estágio II e benefício do lado esquerdo no estágio III (12,29). Mesmo nas pessoas com tumores de cólon metastáticos existem estudos que não identificaram diferenças estatisticamente significantes no resultado de sobrevida (30).

Em contrapartida, outros pesquisadores encontraram impacto da lateralidade na sobrevida geral e sobrevida livre de doença na análise não ajustada e também após ajuste pelas variáveis confundidoras, nos quais pacientes com tumores do cólon direito apresentaram pior sobrevida em relação ao cólon esquerdo, em todos os estágios finais de I a IV (20). Resultados semelhantes foram encontrados em meta-análise publicada em 2017 (31).

Finalmente, os resultados de outra meta-análise publicada em 2015 demonstraram o cólon direito como fator de pior prognóstico para sobrevida geral, porém não na sobrevida livre de doença mesmo após ajuste de covariáveis e estratificação por estágios I-III (32).

Observa-se, portanto, que existem resultados conflitantes quando avaliados os resultados oncológicos.

Esse estudo tem o intuito de estudar em uma população brasileira se os pacientes com tumores no cólon direito têm piores resultados oncológicos quando comparados aos pacientes com tumores no cólon esquerdo, além de outras possíveis diferenças na apresentação clínica, estadiamento patológico e resultados operatórios.

2. OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar o impacto da localização do tumor no cólon nas sobrevidas livres de doença e sobrevida geral entre indivíduos operados por adenocarcinoma de cólon direito e de cólon esquerdo.

2.1 Objetivos secundários

- 1) Comparar a apresentação clínica nos indivíduos com adenocarcinoma de cólon direito e de cólon esquerdo.
- 2) Comparar os resultados operatórios entre os indivíduos com adenocarcinoma de cólon direito e de cólon esquerdo.
- 3) Comparar o estadiamento patológico do adenocarcinoma de cólon direito e de cólon esquerdo.

3.0 CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 População estudada

Trata-se de um estudo comparativo e retrospectivo realizado no Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário de Brasília-DF em que os dados dos pacientes com adenocarcinomas de cólon operados no período entre 1º de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2020 foram coletados de um banco de dados e as informações que faltaram foram buscadas nos prontuários físicos.

3.2 Aprovação do comitê de ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB)(CEP-FM/UnB no 009/2012).

3.3 Critérios de inclusão

- Pacientes com diagnóstico histológico de adenocarcinoma localizados nos cólons direito e esquerdo
- Pacientes maiores de 18 anos

3.4 Critérios de exclusão:

- Pacientes com diagnóstico de polipose adenomatosa familiar, síndrome de Lynch ou outra síndrome hereditária
- Pacientes que preencham critérios de Amsterdã II e/ou Bethesda
- Pacientes com ressecções intestinais prévias
- Pacientes com tumores sincrônicos
- Pacientes com doença inflamatória intestinal,

3.5 DADOS COLETADOS

Os pacientes foram categorizados em dois grupos de acordo com a localização do tumor. Aqueles em que a lesão era localizada no ceco, cólon ascendente e nos dois terços proximais do cólon transversal foram chamados de tumores do cólon direito e aqueles em que a lesão estava localizada no terço distal do cólon transversal, cólon descendente, cólon sigmóide e reto superior/transição retossigmóidiana foram chamados de tumores do cólon esquerdo.

3.5.1 Os dados coletados foram:

-Epidemiológicos:

- Idade na data da operação
- Sexo
- Índice de massa corpórea (IMC)
- Classificação de morbidade de acordo com a Associação Americana de Anestesiologia (*American Society of Anesthesiology - ASA*)
- Lateralidade do câncer de cólon (esquerdo ou direito)
- Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)
- Diabetes mellitus (DM)
- Tabagismo

– Apresentação clínica:

- Intervalo de tempo entre o início dos sintomas e sinais e o diagnóstico (ITSD)
- História de dor abdominal na apresentação clínica inicial
- História de perda ponderal na apresentação clínica inicial
- História de sangramento na apresentação clínica inicial
- História de alteração de hábito intestinal na apresentação clínica inicial

– Operatórios

- Tempo de internação hospitalar
- Via de acesso cirúrgico (videolaparoscópico ou laparotomia)
- Conversão cirúrgica
- Internação em leito de UTI no pós-operatório
- Mortalidade operatória
- Necessidade de reoperação

– Estadiamento patológico:

- Estadiamento clínico
- Estadiamento patológico
- Estadiamento oncológico final
- Número de linfonodos coletados
- Presença de invasão angiolinfática e perineural
- Quimioterapia adjuvante
- Nível sérico do antígeno carinoembrionário (CEA) no pré-operatório

– **Oncológicos:**

- Sobrevida global
- Sobrevida livre de doença

3.6 Avaliação dos dados epidemiológicos

Os pacientes foram categorizados em dois grupos e avaliado o impacto da lateralidade nos dados epidemiológicos dos pacientes diagnosticados com adenocarcinoma de cólon. A variável independente foi a localização do tumor no cólon: direito ou esquerdo.

As variáveis dependentes comparadas entre os dois grupos foram:

- Idade
- Sexo
- Tabagismo
- Hipertensão arterial sistêmica
- Diabetes mellitus
- Classificação de risco da *American Society of Anesthesiology* - ASA
- Índice de massa corpórea - IMC

A idade foi avaliada em média e desvio padrão e nas análises de sobrevida global foram dicotomizadas em <65 anos e ≥ 65 anos.

O tabagismo, a hipertensão arterial e o diabetes mellitus avaliados como presente ou ausente

A classificação de ASA foi dicotomizada em I + II e III + IV.

O IMC foi descrito em média e desvio padrão e nas análises de sobrevida foi dicotomizado em <25 e ≥ 25 .

3.7 Avaliação na apresentação clínica

Os pacientes foram categorizados em dois grupos e avaliado o impacto da lateralidade na apresentação clínica dos pacientes diagnosticados com adenocarcinoma de cólon. A variável independente foi cólon direito x cólon esquerdo.

As variáveis dependentes comparadas entre os dois grupos foram:

- Intervalo de tempo entre o início dos sintomas e sinais e o diagnóstico (ITSD)
- História de dor abdominal na apresentação clínica inicial
- História de perda ponderal na apresentação clínica inicial
- História de sangramento na apresentação clínica inicial
- História de alteração de hábito intestinal na apresentação clínica inicial

Intervalo de tempo entre o início dos sintomas e sinais e o diagnóstico (ITSD) foi o tempo desde o início de qualquer sinal ou sintoma relacionado ao câncer colorretal até o diagnóstico. Nas regressões de Poisson o ITSD foi dicotomizado em <6 meses e ≥ 6 meses e ainda <8 meses e ≥ 8 meses.

Na variável sangramento foi considerado a queixa de sangramento visível nas fezes e avaliado como presente ou ausente.

Na análise multivariada a idade (dividido entre dois grupos, < 65 anos x ≥ 65 anos), IMC, sexo, tabagismo, HAS e DM foram avaliadas como variáveis confundidoras.

3.8 Avaliação dos resultados operatórios

Os pacientes foram categorizados em dois grupos e avaliado o impacto da lateralidade nos resultados operatórios. A variável independente foi cólon direito x cólon esquerdo.

As variáveis dependentes comparadas entre os dois grupos foram:

- Via de acesso
- Conversão
- Necessidade de reoperação
- Necessidade de UTI no pós-operatório

- Tempo de internação
- Mortalidade operatória

A variável via de acesso foi dividida em videolaparoscopia ou laparotomia (aberta).

A variável conversão foi a mudança da via de acesso da videolaparoscopia para laparotomia não planejada inicialmente e avaliada como ausente ou presente.

O tempo de internação foi o tempo entre a admissão do paciente no hospital até a sua alta e a média em dias foi usada para comparar os grupos.

A variável mortalidade operatória foi a morte por qualquer causa nos primeiros 30 dias após a operação e naqueles com reoperação considerou-se 30 dias da primeira operação.

Na análise multivariada a idade (dividido entre dois grupos, < 65 anos x ≥ 65 anos), IMC, sexo, tabagismo, HAS e DM foram avaliadas como variáveis confundidoras.

3.9 Avaliação do estadiamento patológico

Os pacientes foram categorizados em dois grupos e avaliado o impacto da lateralidade nos estadiamento patológico. A variável independente foi cólon direito x cólon esquerdo.

As variáveis dependentes comparadas entre os dois grupos foram:

- Estágio patológico T (T1, T2, T3 e T4)
- Estágio patológico N (N0, N1 e N2)
- Número de linfonodos isolados
- Presença de doença metastática no diagnóstico(M1)
- Invasão perineural
- Invasão angiolinfática
- Estágio patológico final (I, II, III, IV)
- Grau de diferenciação tumoral (bem, moderadamente e mal)

- CEA pré-operatório

A avaliação TNM foi realizada de acordo com a *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 9ª edição.

A variável T foi categorizada em dois grupos, o primeiro incluindo os T1 + T2 e o segundo grupo incluindo T3 + T4.

A variável N foi categorizada em dois grupos, N0 e N1 + N2 e a variável M em doença metastática ao diagnóstico ou não.

A variável estadiamento final foi categorizada em 3 grupos, o primeiro inclui os estágios I + II, o segundo o III e o terceiro o estágio IV.

A variável tipo histológico foi categorizada em dois grupos, o primeiro inclui os tipos bem diferenciado + moderadamente diferenciado e o segundo o tipo pouco diferenciado.

As variáveis invasão angiolinfática e invasão perineural foram divididos em presente ou ausente.

Na análise multivariada a idade (dividido entre dois grupos, < 65 anos x ≥65 anos), IMC, sexo, tabagismo, HAS e DM foram avaliadas como variáveis confundidoras.

3.10 Avaliação dos resultados oncológicos

Sobrevida livre de doença

Definida como período após o tratamento em que nenhum tipo de recidiva foi diagnosticada. O tempo de seguimento foi definido como o período desde a data da operação até a data do diagnóstico da recidiva para pacientes que recidivaram, e como período desde a data da operação até a data do último seguimento ou data do óbito para pacientes que não apresentaram recidiva.

Sobrevida global

Definida como o período após o tratamento e o último seguimento ou óbito. O tempo de seguimento foi definido como o período desde a data da operação até a data do último seguimento ou data do óbito.

A sobrevida livre de doença e sobrevida global foram calculadas em meses e foram as analisadas como variáveis independentes.

As variáveis dependentes comparadas entre os dois grupos foram:

- Lateralidade (cólon direito x cólon esquerdo)
- Idade (dividido entre dois grupos, < 65 anos x ≥ 65 anos)
- Sexo
- Tabagismo
- IMC
- Intervalo de tempo entre o início dos sintomas e sinais e o diagnóstico (ITSD)
- ASA
- Via de acesso cirúrgica
- CEA pré-operatório
- Número de linfonodos ressecados
- Grau de diferenciação
- Estágio final
- Quimioterapia adjuvante

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A população de estudo foi categorizada, de acordo com a localização tumoral nos cólons, em dois grupos: cólon direito vs. cólon esquerdo.

As variáveis demográficas, patológicas, de apresentação clínica e cirúrgicas foram comparadas com a lateralidade de ocorrência do tumor empregando-se o teste Qui-quadrado ou exato de Fisher, para aquelas apresentadas em frequência e porcentagem e o teste t de Student ou Mann-Whitney para aquelas expressas em média e desvio padrão.

Modelos de regressão de Poisson com variância robusta (log-linear) foram empregados e razões de prevalências com intervalo de 95 % foram calculadas para se analisar a intensidade da associação entre a lateralidade e a apresentação clínica, os resultados patológicos e os resultados operatórios, controlando-se os efeitos das covariáveis sexo, idade, IMC, Tabagismo, DM, HAS e ASA.

Modelos de regressão linear foram empregados para se verificar a correlação entre a lateralidade com o tempo de internação, com o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico e com linfonodos coletados controlando-se os efeitos das covariáveis sexo, idade, IMC, Tabagismo, DM, HAS e ASA. Os resultados foram expressos através do coeficiente de correlação parcial de Pearson com seus respectivos intervalos de 95 % de confiança.

Modelos de regressão de Cox foram empregados e razões de risco com intervalo de 95 % foram calculadas para se analisar a intensidade da associação entre a lateralidade e as sobrevidas global e livre de doenças, ajustadas por um conjunto de covariáveis clínicas. Inicialmente, modelos de regressão de Cox simples foram ajustados para cada covariável. E aquelas em que o valor de p foi menor que 0,25 foram incluídos na análise de regressão de Cox múltipla. Procedeu-se posteriormente, ajustes dessas variáveis através de um processo de retirada/inclusão de variáveis. Permaneceram no modelo final apenas aquelas covariáveis com $p < 0,05$. Posteriormente, inclui-se a variável independente de interesse lateralidade para verificar o grau de associação entre ela e o tempo até a ocorrência de morte ou de recidiva após o ajuste de possíveis confundidores. No final foram calculadas as razões de riscos (HR) e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança

Curvas de sobrevida geral e livre de doenças para pacientes com câncer no cólon esquerdo e direito foram construídas e comparadas empregando-se o teste de log rank.

As análises foram realizadas empregando-se SAS 9.4. O nível de significância foi fixado em 0,05.

5. RESULTADOS

5.1 Dados demográficos e classificação ASA

No período de janeiro de 2010 até dezembro de 2020, foram incluídos 264 pacientes com adenocarcinoma de cólon. Dentre esses, 149 (52,4%) do sexo feminino.

As variáveis demográficas e classificação ASA estão apresentadas na Tabela 1.

Do total, 82 (31%) pessoas tinham tumores no cólon direito e 182 (69%) tinham tumores no cólon esquerdo. A média de idade foi semelhante nos dois grupos, cólon direito e cólon esquerdo, ($62,20 \pm 11,87$ x $60,13 \pm 11,67$ - $p=0,1866$).

Foram encontradas mais pessoas do sexo feminino do que do sexo masculino do lado direito (63,5% mulheres vs 36,5% homens). No grupo do cólon esquerdo também havia mais indivíduos do sexo feminino (53,3% mulheres vs 46,7% homens), mas não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os lados.

A média do índice de massa corpórea (IMC) ($24,59 \pm 4,46$ vs $25,58 \pm 4,33$, $p:0,0907$) e a classificação ASA (I+II: 69,51% e III + IV: 30,49% vs I+II: 78,02% e III + IV: 21,98%, $p:0,1375$) foram semelhantes

O número de fumantes foi similar (20,59% no CD x 18,12% no CE $p:0,6702$), assim como a presença das comorbidades hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, (50,70% vs 54,90%, $p:0,5578$) e (23,53% vs 23,36%, $p:0,9782$) respectivamente.

Tabela 1. Características demográficas e classificação da American Society of Anesthesiology (ASA) para população total e para os dois grupos (côlon direito e côlon esquerdo).

Variáveis	Total	Direito	Esquerdo	p-valor
Sexo				
Masculino	115 (47,6)	30 (36,59)	85 (46,70)	0,125
Feminino	149 (52,4)	52 (63,41)	97 (53,30)	
Idade	60,77 ± 11,75	62,20 ± 11,87	60,13 ± 11,67	0,1866
IMC	25,27 ± 4,38	24,59 ± 4,46	25,58 ± 4,33	0,0907
ASA				
I + II	199 (70)	57 (69,51)	142 (78,02)	0,1375
III + IV	65 (30)	25 (30,49)	40 (21,98)	
Tabagismo				0,6702
Sim	39 (20,1)	14 (20,59)	25 (18,12)	0,5578
Não	167 (79,9)	54 (79,41)	113 (81,99)	
HAS				0,5578
Sim	120 (53,5)	36 (50,70)	84 (54,90)	
Não	104 (46,5)	35 (49,30)	69 (45,10)	0,9782
DM				
Sim	48 (23,5)	16 (23,53)	32 (23,36)	0,9782
Não	157 (76,5)	52 (76,47)	105 (76,64)	

Nota: As variáveis contínuas idade e IMC foram representadas como média e desvio padrão e as demais variáveis em frequência (%); IMC = índice de massa corporal; ASA = Classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia (American Society of Anesthesiology). Dados referentes ao tabagismo não estavam disponíveis para 58 pacientes, HAS para 40 pacientes e DM para 58 pacientes. O p-valor foi calculado pelo teste de Qui-quadrado ou Mann-Whitney

5.2 Resultados na apresentação clínica

Para todos os dados de apresentação clínica foram inicialmente feitas as análises bivariadas e posteriormente as regressões não ajustadas e ajustadas por sexo, tabagismo, idade, IMC e DM.

O intervalo de tempo entre o início dos sinais e sintomas até o diagnóstico, em meses, foi similar entre os grupos do lado direito e esquerdo ($8,28 \pm 7,41$ vs $9,14 \pm 10,15$, p: 0,7296). Os mesmos resultados foram encontrados quando o ITSD foi dicotomizado em <6 meses e ≥ 6 meses e também < 8 meses e ≥ 8 meses

A frequência de sangramento e de alteração de hábitos intestinais foram maiores nas pessoas com tumores do cólon esquerdo (59,62%, $p < 0,0001$) e (60,13%, $p < 0,0001$).

A frequência de dor abdominal foi semelhante entre os lados na análise bivariada e nas regressões não ajustadas e ajustadas (73,13% do CD vs 60,76% do CE, $p: 0,0762$), assim como a perda ponderal (52,78% CD vs 52,50% CE, $p: 0,9687$).

Na tabela 2 estão apresentados os resultados da regressão de Poisson não ajustada para confundidores entre a localização e os desfechos de apresentação clínica. A prevalência de sangramento foi significativamente menor em pacientes com câncer no cólon direito (RP = 0,31; Intervalo de 95 % de confiança (IC), 0,18 – 0,56]. Similarmente, a prevalência de alteração do hábito intestinal foi significativamente menor em pacientes com câncer no cólon direito (RP = 0,61; (IC 95%), 0,42 – 0,89].

Tabela 2 - Razões de prevalência não-ajustada para lateralidade e apresentação clínica

Variáveis	Total	Direito	Esquerdo	RP	CI	p-valor
ITSD	7,09±6,43	6,85 ± 6,13	7,21 ± 6,58	0,04	-0,11 - 0,18	0,6279
Dor Abdominal				1,22	0,97 - 1,52	0,0847
Sim	145 (64,4)	49 (73,13)	96 (60,76)			
Não	80 (33,6)	18 (26,87)	62 (39,24)			
Perda Ponderal				1,06	0,82 - 1,34	0,6888
Sim	122 (52,5)	38 (52,78)	84 (52,50)			
Não	110 (47,5)	34 (47,22)	76 (47,50)			
Sangramento				0,31	0,18 - 0,56	< 0,0001
Sim	106 (47,6)	13 (19,40)	93 (59,62)			
Não	117 (52,4)	54 (80,60)	63 (40,38)			
Alteração de Hábito Intestinal				0,61	0,42 - 0,89	0,0106
Sim	118 (51,3)	23 (31,94)	95 (60,13)			
Não	112 (48,7)	49 (68,06)	63 (39,87)			

Nota: A variável contínua ITSD foi representada como média e desvio padrão e as demais variáveis em frequência (%). Para avaliação de ITSD foi usado o coeficiente de correlação de Pearson. ITSD: Intervalo de tempo entre o início dos sintomas e sinais e o diagnóstico. Dados referentes à dor abdominal não estavam disponíveis para 39 pacientes, perda ponderal para 32 pacientes, sangramento para 41 pacientes e alteração de hábito intestinal para 34 pacientes.

Na tabela 3, estão os resultados da análise ajustada pelos confundidores sexo, idade, IMC, tabagismo e DM. As razões de prevalência praticamente não se alteraram e assumiram os valores 0,31 (IC 95%: 0,18 – 0,56) e 0,60 (IC 95%: 0,41 – 0,87), respectivamente. Nenhuma significância estatística foi encontrada entre lateralidade com dor abdominal, perda de peso e com o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico.

Tabela 3 - Razões de prevalência ajustada por sexo, idade, IMC, tabagismo e DM para lateralidade e apresentação clínica

Variáveis	Total	Direito	Esquerdo	RP	CI	p-valor
ITSD	7,09±6,43	6,85 ± 6,13	7,21 ± 6,58	0,05	- 0,10 - 0,20	0,514
Dor Abdominal				1,21	0,97 - 1,52	0,0968
Sim	145 (64,4)	49 (73,13)	96 (60,76)			
Não	80 (33,60)	18 (26,87)	62 (39,24)			
Perda Ponderal				1,1	0,79 - 1,52	0,9937
Sim	122 (52,5)	38 (52,78)	84 (52,50)			
Não	110 (47,5)	34 (47,22)	76 (47,50)			
Sangramento				0,31	0,18 - 0,56	< 0,0001
Sim	106 (47,6)	13 (19,40)	93 (59,62)			
Não	117 (52,4)	54 (80,60)	63 (40,38)			
Alteração de Hábito Intestinal				0,6	0,41 - 0,87	0,0069
Sim	118 (51,3)	23 (31,94)	95 (60,13)			
Não	112 (48,7)	49 (68,06)	63 (39,87)			

Nota: A variável contínua ITSD foi representada como média e desvio padrão e as demais variáveis em frequência (%). Para avaliação de ITSD foi usado o coeficiente de correlação parcial de Pearson. ITSD: Intervalo de tempo entre o início dos sintomas e sinais e o diagnóstico. Dados referentes à dor abdominal não estavam disponíveis para 39 pacientes, perda ponderal para 32 pacientes, sangramento para 41 pacientes e alteração de hábito intestinal para 34 pacientes.

5.3 Resultados operatórios

O tempo médio de internação foi menor no grupo dos pacientes do CD, porém sem significância estatística ($8,28 \pm 7,41$ vs $9,14 \pm 10,15$ dias, $p: 0,2446$).

A via cirúrgica por videolaparoscopia foi realizada em 111 (42,05%) pacientes e a via por laparotomia em 153 (57,95%). No CD, 45 (54,88%) pacientes foram abordados por videolaparoscopia e enquanto no CE 66 (36,26%) pacientes foram abordados por técnica minimamente invasiva. Esse resultado foi estatisticamente significativo ($p: 0,0039$).

A taxa de conversão (8,79% CD vs 7,32% CE, $p: 0,5114$) e a necessidade de reoperação (13,74% do lado esquerdo vs 7,32% do lado direito, $p: 0,1121$), foram semelhantes entre os lados.

A necessidade de internação em leito de UTI no pós-operatório (30,14% no CD vs 27,95% no CE, $p: 0,8027$) e mortalidade pós-operatória (4,88% CD vs 4,40% CE, $p: 0,5697$) também são semelhantes.

Na tabela 4, estão os resultados da regressão de Poisson para análise da lateralidade nos resultados operatórios não-ajustados para confundidores. As variáveis dependentes utilizadas foram via de acesso, conversão para cirurgia aberta, reoperação, necessidade de UTI no pós-operatório, mortalidade operatória e tempo de internação.

Tabela 4: Resultados Operatórios Não-Ajustados

Variáveis	Total	Direito	Esquerdo	RP	CI	p-valor
Via de acesso				0,64	0,47; 0,86	0,0029
Laparotomia	153 (57,95)	37 (45,12)	116 (63,74)			
Videolaparoscopia	111 (42,05)	45 (54,88)	66 (36,26)			
Conversão				0,68	0,21 - 2,16	0,5114
Não	242 (91,67)	76 (92,68)	166 (91,21)			
Sim	22 (8,33)	6 (7,32)	16 (8,79)			
Reoperação				0,41	0,14 - 1,23	0,1121
Não	233 (88,26)	76 (92,68)	157 (86,26)			
Sim	31 (11,74)	6 (7,32)	25 (13,74)			
UTI no pós-operatório				0,94	0,59 - 1,51	0,8027
Não	167 (71,37)	51 (69,86)	116 (72,05)			
Sim	67 (28,63)	22 (30,14)	45 (27,95)			
Mortalidade operatória				0,69	0,19 - 2,49	0,5697
Não	252 (95,45)	78 (95,12)	174 (95,60)			
Sim	12 (4,55)	4 (4,88)	8 (4,40)			
Tempo de internação		8,28 ± 7,41	9,14 ± 10,15	0,09	-0,06 - 0,23	0,2446

*foram usados na análise não ajustada o coeficiente de correlação de Pearson e no ajustado o coeficiente de correlação parcial de Pearson.

Na tabela 5, estão os resultados controlados pelos confundidores sexo, idade, IMC, tabagismo, DM, HAS e ASA. As razões de prevalência para via de acesso, conversão, reoperação e tempo de internação se mantiveram estáveis. Já a necessidade de UTI no pós-operatório e a mortalidade operatória tiveram mudanças mais acentuadas: de 0,94 para 1,12 para necessidade de UTI no pós-operatório e de 0,69 para 0,83 para mortalidade operatória; essa mudança também pode ser observada nos novos intervalos de confiança de ambas as variáveis.

Da mesma forma, no entanto, após análise ajustada o único resultado com significância estatística permanece sendo a via de acesso (p: 0.0034), os demais não apresentaram significância estatística.

Tabela 5: Resultados Operatórios Ajustados para sexo, idade, IMC, tabagismo, DM, HAS e ASA

Variáveis	Total	Direito	Esquerdo	RP	CI	P-valor
Via de acesso				0,64	0,48 - 0,86	0,0034
Laparotomia	153 (57,95)	37 (45,12)	116 (63,74)			
Videolaparoscopia	111 (42,05)	45 (54,88)	66 (36,26)			
Conversão				0,7	0,23 - 2,12	0,5327
Não	242 (91,67)	76 (92,68)	166 (91,21)			
Sim	22 (8,33)	6 (7,32)	16 (8,79)			
Reoperação				0,38	0,14 - 1,07	0,0681
Não	233 (88,26)	76 (92,68)	157 (86,26)			
Sim	31 (11,74)	6 (7,32)	25 (13,74)			
UTI no pós-operatório				1,12	0,69 - 1,83	0,6438
Não	167 (71,37)	51 (69,86)	116 (72,05)			
Sim	67 (28,63)	22 (30,14)	45 (27,95)			
Mortalidade operatória				0,83	0,22 - 3,11	0,7836
Não	252 (95,45)	78 (95,12)	174 (95,60)			
Sim	12 (4,55)	4 (4,88)	8 (4,40)			
Tempo de internação*		8,28 ± 7,41	9,14 ± 10,15	0,06	-0,08 - 0,20	0,3731

*foram usados na análise não ajustada o coeficiente de correlação de Pearson e no ajustado o coeficiente de correlação parcial de Pearson.

5.4 Resultados no estadiamento patológico

Na comparação entre os cólons direito e esquerdo, verifica-se que a distribuição dos estágios agrupados é semelhante entre os lados direito e esquerdo, 26,32% e 73,68% no CD vs 24,24% e 75,76% no CE (p: 0,2295).

Não teve diferença estatística entre os lados (56% e 44% no CD vs 49,04% e 50,96% no CE, estágios N0 e N1 + N2, respectivamente; p: 0,3857).

Em relação ao estadiamento M, verifica-se que a distribuição dos resultados M0 e M1 é parecida entre os lados (84,15% e 15,85% no CD vs 86,81% e 13,19% no CE, p: 0,4754).

A média de linfonodos recuperados da peça foi semelhante entre os lados, mas com desvio padrão da amostra maior do lado esquerdo, indicando que ao passo que os valores encontrados do lado direito estão concentrados em torno da média relativamente ao lado esquerdo (23,32±10,75 no CD vs 23,11±15,51 no CE, p: 0,8639).

No que concerne a invasão perineural, observa-se estabilidade entre os lados (34,78% no CD vs 32,92% do CE, p: 0,8705); na invasão angiolinfática também não foi encontrado significância estatística entre o CD e CE (42,03% CD vs. 37,89% CE, p: 0,7401).

Na análise do tipo histológico, o grupo do cólon esquerdo apresentou mais pacientes com tipos histológicos bem e moderadamente diferenciados (93,98% no esquerdo vs 77,03% no direito) em comparação com tipo histológico pouco diferenciado (6,02% no esquerdo vs 22,97% no direito). Entre as variáveis independentes analisadas neste grupo de estadiamento patológico, esta é a única com significância estatística (p: 0,0073).

Por fim, na análise bivariada, no grupo do cólon esquerdo houve mais pacientes que receberam quimioterapia adjuvante (80,17% do lado esquerdo vs 66,07% do lado direito, p: 0,0437). Contudo, na regressão de Poisson não ajustada e ajustada não houve significância estatística.

Na tabela 6 estão os resultados da regressão de Poisson para análise do impacto da lateralidade no estadiamento patológico, não-ajustada para variáveis confundidoras. As variáveis independentes são estágio T, estágio N, estadiamento clínico, quantidade de linfonodos isolados, invasão perineural, invasão angiolinfática, estadiamento, tipo histológico e quimioterapia adjuvante.

Tabela 6: Estadiamento Patológico Não-Ajustados

Variáveis	Total	Direito	Esquerdo	RP	CI	p-valor
Estágio T				0,89	(0,74; 1,07)	0,2295
T1 + T2	60 (24,9)	20 (26,32)	40 (24,24)			
T3 + T4	181 (75,1)	56 (73,68)	125 (75,76)			
Estágio N				0,87	(0,64; 1,19)	0,3857
N0	119 (51,29)	42 (56,00)	77 (49,04)			
N1 + N2	113 (48,71)	33 (44,00)	80 (50,96)			
Estadiamento Clínico				1,27	(0,66; 2,47)	0,4754
M0	227 (85,98)	69 (84,15)	158 (86,81)			
M1	37 (14,02)	13 (15,85)	24 (13,19)			
Linfonodos Isolados*	23,17±14,19	23,32±10,75	23,11±15,51	0,01	(-0,13; 0,15)	0,8639
Invasão Perineural				1,03	(0,67; 1,59)	0,8705
Não	153 (66,52)	45 (65,22)	108 (67,08)			
Sim	77 (33,48)	24 (34,78)	53 (32,92)			
Invasão Angiolinfática				1,06	(0,72; 1,57)	0,7401
Não	140 (60,87)	40 (57,97)	100 (62,11)			
Sim	90 (39,13)	29 (42,03)	61 (37,89)			
Estadiamento				0,91	(0,67; 1,22)	0,5225
I + II	125 (50)	41 (53,25)	84 (48,55)			
III	89 (35,6)	24 (31,17)	65 (37,57)			
IV	36 (14,4)	12 (15,58)	24 (13,87)			
Tipo Histológico				0,82	(0,71; 0,95)	0,0073
Bem e						
Moderadamente diferenciado	213 (88,75)	57 (77,03)	156 (93,98)			
Pouco diferenciado	27 (11,25)	17 (22,97)	10 (6,02)			
Quimioterapia adjuvante				0,83	(0,68; 1,03)	0,0851
Não	42 (24,42)	19 (33,93)	23 (19,83)			
Sim	130 (75,58)	37 (66,07)	93 (80,17)			

*foram usados na análise não ajustada o coeficiente de correlação de Pearson e no ajustado o coeficiente de correlação parcial de Pearson

A tabela 7 apresenta os resultados do estadiamento patológico, ajustados para sexo, idade, IMC, tabagismo, DM, HAS e ASA. Os resultados da estimação da razão de prevalência bem como da significância estatística pouco se alteraram.

Tabela 7: Estadiamento Patológico Ajustados para sexo, idade, IMC, Tabagismo, DM, HAS e ASA

Variáveis	Total	Direito	Esquerdo	HR	CI	p-valor
Estágio T				0,91	(0,76; 1,09)	0,3016
T1 + T2	60 (24,9)	20 (26,32)	40 (24,24)			
T3 + T4	181 (75,1)	56 (73,68)	125 (75,76)			
Estágio N				0,82	(0,59; 1,12)	0,2168
N0	119 (51,29)	42 (56,00)	77 (49,04)			
N1 + N2	113 (48,71)	33 (44,00)	80 (50,96)			
Estadiamento Clínico				1,31	(0,66; 2,62)	0,4372
M0	227 (85,98)	69 (84,15)	158 (86,81)			
M1	37 (14,02)	13 (15,85)	24 (13,19)			
Linfonodos Isolados	23,17±14,19	23,32±10,75	23,11±15,51	0,01	(-0,13; 0,16)	0,8573
Invasão Perineural				1,03	(0,67; 1,61)	0,8767
Não	153 (66,52)	45 (65,22)	108 (67,08)			
Sim	77 (33,48)	24 (34,78)	53 (32,92)			
Invasão Angiolinfática				1,03	(0,70; 1,52)	0,8884
Não	140 (60,87)	40 (57,97)	100 (62,11)			
Sim	90 (39,13)	29 (42,03)	61 (37,89)			
Estadiamento				0,86	(0,64; 1,17)	0,3441
I + II	125 (50)	41 (53,25)	84 (48,55)			
III	89 (35,6)	24 (31,17)	65 (37,57)			
IV	36 (14,4)	12 (15,58)	24 (13,87)			
Tipo Histológico				0,81	(0,70; 0,94)	0,0056
Bem e Moderadamente diferenciado	213 (88,75)	57 (77,03)	156 (93,98)			
Pouco diferenciado	27 (11,25)	17 (22,97)	10 (6,02)			
Quimioterapia adjuvante				0,83	(0,68; 1,02)	0,0742
Não	42 (24,42)	19 (33,93)	23 (19,83)			
Sim	130 (75,58)	37 (66,07)	93 (80,17)			

*foram usados na análise não ajustada o coeficiente de correlação de Pearson e no ajustado o coeficiente de correlação parcial de Pearson

5.5 Resultados oncológicos

A tabela 8 mostra a estimação da regressão de Cox não ajustada e ajustada entre lateralidade e resultado óbito. Para seleção das variáveis da análise multivariada, inicialmente foram incluídas na análise bivariada variáveis demográficas – idade, sexo, IMC, ASA e tabagismo; variáveis patológicas – tipo histológico, invasão angiolinfática, invasão perineural, estágio final, linfonodos examinados, CEA e quimioterapia adjuvante; variável de apresentação clínica – duração dos sintomas; e variável cirúrgica – via de acesso.

Da análise bivariada, incluímos na análise multivariada aquelas variáveis que apresentaram um p-valor menor do que 0,25 para análise do impacto no resultado morte. Pela estimação, observamos resultado estatisticamente significativo para ASA (RR de 2,25 para ASA III e IV, relativamente a ASA I e II; p: 0,0326), CEA (RR de 3,44 para maior do que 5, relativamente a menor ou igual a 5; p: 0,0126) e estadiamento (RR de 4,13 para IV, 2,57 para III, ambos relativamente a I; p: 0,0251).

Por fim, mantidas as variáveis da regressão multivariada, adicionamos nossa variável de interesse, qual seja, a localização do tumor, que não mostrou significância estatística após ajuste dos possíveis confundidores (RR de 1,49 do lado direito relativamente ao lado esquerdo; p: 0,4990).

Tabela 8: Razão de Risco não ajustada e ajustada para sobrevida global, por variáveis demográficas e clínicas selecionadas

	Razão de Risco (IC 95 %)			
	Não Ajustada RR (CI)	p-valor	Ajustada ^b RR (CI)	p-valor
Idade (anos)		0,0514		-
< 65	1	-	-	-
≥ 65	2,05 (1,00; 4,20)	0,0514	-	-
ASA		0,0326		0,0117
I e II	1	-	1	-
III e IV	2,25 (1,07; 4,74)	0,0326	2,81 (1,26; 6,27)	0,0117
CEA		0,0126		-
≤ 5	1	-	-	-
> 5	3,44 (1,30; 9,07)	0,0126	-	-
Via		0,2167		-
Videolaparoscopia	1	-	-	-
Cirurgia Aberta	1,63 (0,75; 3,55)	0,2167	-	-
Tipo Histológico		0,0805		-
Bem e Moderadamente Diferenciado	1	-	-	-
Pouco Diferenciado	2,40 (0,90; 6,42)	0,0805	-	-
Estadiamento		0,0251		0,0367
I + II	1	-	1	-
III	2,57 (0,85; 5,25)	0,1088	2,19 (0,88; 5,45)	0,0935
IV	4,13 (1,48; 11,53)	0,0068	3,81 (1,36; 10,71)	0,0111
Lateralidade		0,3261		0,449
Esquerdo	1	-	1	-
Direito	1,49 (0,67; 3,28)	0,3261	1,36 (0,61; 3,01)	0,449

^b Ajustada para ASA, Estadiamento e Lateralidade.

A tabela 9 mostra a estimação da regressão de Cox não ajustada e ajustada entre lateralidade e recidiva. Para seleção das variáveis da análise multivariada, inicialmente foram incluídas na análise bivariada variáveis demográficas – idade, sexo, IMC, ASA, tabagismo; variáveis patológicas – tipo histológico, invasão angiolinfática, invasão perineural, estágio final, linfonodos examinados, CEA e quimioterapia adjuvante; variável de apresentação clínica – duração dos sintomas; e variável cirúrgica – via de acesso.

Da análise bivariada, incluímos na análise multivariada aquelas variáveis que apresentaram um p-valor menor do que 0,25 para análise do impacto na recidiva. Pela estimação, observamos resultado estatisticamente significativo para IMC (RR de 2,19 para IMC abaixo de 25, relativamente igual ou maior de 25; p: 0,009), CEA (RR de 2,66 para

maior do que 5, relativamente a menor ou igual a 5; p: 0,0103), estadiamento (RR de 3,33 para III, relativamente a I + II; p: 0,0009), linfonodos examinados (RR de 1,02; p: 0,0353) e adjuvância (RR de 6,42; p: 0,011).

Por fim, mantidas as variáveis da regressão multivariada, adicionamos nossa variável de interesse, qual seja, a localização do tumor, que não mostrou significância estatística após ajuste dos possíveis confundidores (RR de 1,85 do lado direito relativamente ao lado esquerdo; p: 0,126).

Tabela 9: Razão de Risco não ajustada e ajustada para sobrevida livre de doenças, por variáveis demográficas e clínicas selecionadas

	Razão de Risco (IC 95 %)			
	Não Ajustada RR (CI)	p-valor	Ajustada ^b RR (CI)	p-valor
Sexo		0,1637		-
Masculino	1	-	-	-
Feminino	1,66 (0,81; 3,39)	0,1637	-	-
IMC	0,88 (0,79; 0,97)	0,009	0,89 (0,79; 1,00)	0,044
≥ 25	1	-	1	-
< 25	2,19 (1,07; 4,47)	0,0316	2,19 (1,01; 5,03)	
TISD		0,1379		-
≤ 6	1	-	-	-
> 6	0,52 (0,22; 1,23)	0,1379	-	-
CEA		0,0103		0,0136
≤ 5	1	-	1	-
> 5	2,66 (1,26; 5,64)	0,0103	2,65 (1,22; 5,76)	0,0136
Estadiamento		0,0009		-
I + II	1	-	-	-
III	3,33 (1,63; 6,79)	0,0009	-	-
Linfonodos Examinados	1,02 (1,00; 1,04)	0,0353	1,03 (1,01; 1,05)	0,0027
Adjuvância		0,011		-
Não	1	-	-	-
Sim	6,42 (1,53; 26,92)	0,011	-	-
Lateralidade		0,126		0,0753
Esquerdo	1	-	1	-
Direito	1,85 (0,84; 4,06)	0,126	2,08 (0,93; 4,67)	0,0753

^b Ajustada para IMC, CEA, Linfonodos Examinados e Lateralidade.

Abaixo, nas figuras 3 e 4 estão as curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global e sobrevida livre de doença, respectivamente, na avaliação dos grupos sem estratificação por estágio final. Observa-se que em ambos a integral das curvas relativas ao lado esquerdo é maior do que a do lado direito, o que sugere impacto positivo tanto na sobrevida global quanto na sobrevida livre de doença para o caso de pacientes com doença localizada do lado esquerdo. Importante destacar, no entanto, que em ambos os casos não há significância estatística a 5% (p : 0,3230 para sobrevida global, e p : 0,1203 para sobrevida livre de doença).

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global

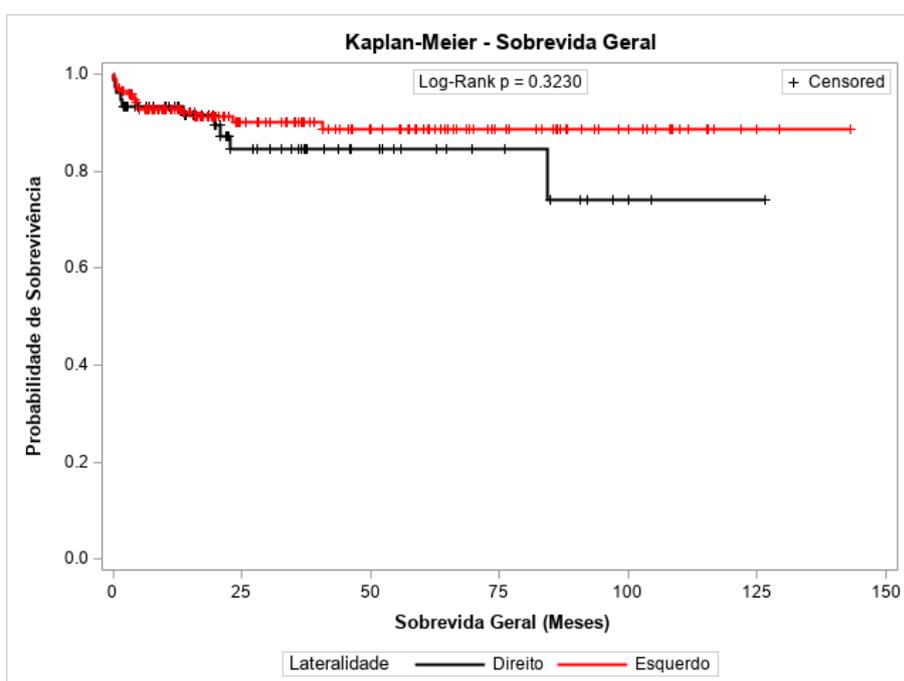
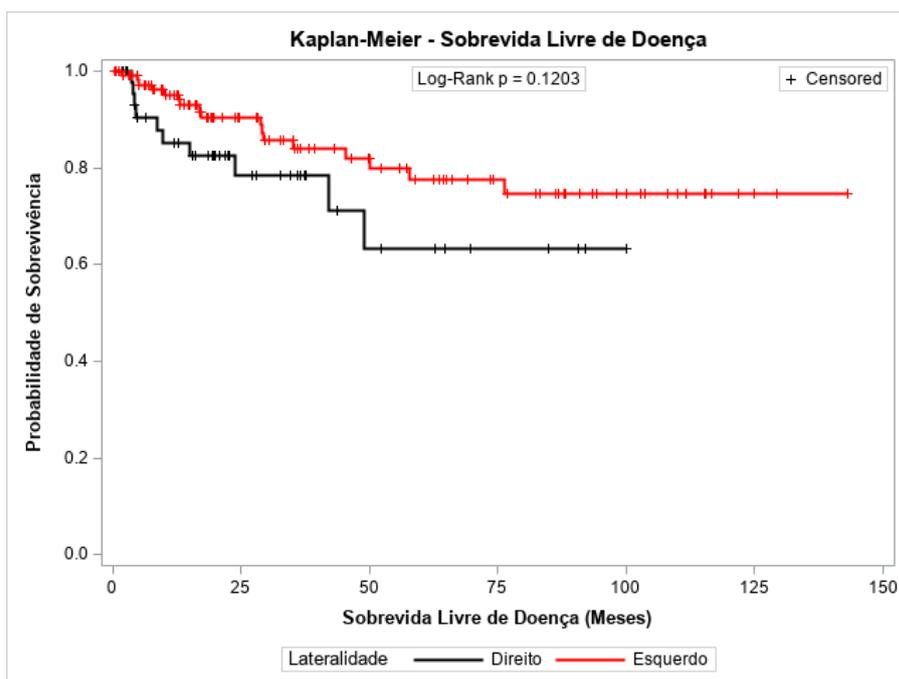


Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença



Após estratificação por estágio final a probabilidade de sobrevida livre de doença para pacientes com estadiamento I + II ou com estadiamento III não apresentou diferença significativa entre pacientes do CE em relação ao CD ($p = 0,1010$ e $p = 0,3122$, respectivamente). As figuras 5 e 6 mostram as curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença nos estágios I+II e III respectivamente.

A probabilidade de sobrevida global para pacientes com estadiamento I + II ou com estadiamento III, ou com estadiamento IV não apresentou diferença significativa entre pacientes com câncer no cólon esquerdo em relação àqueles que apresentaram câncer no cólon direito ($p = 0,2543$, $p = 0,8778$ e $p = 0,7072$ respectivamente). Nas figuras 7, 8 e 9 estão as curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global por estágios I+II, III e IV respectivamente.

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença nos estágios I+II

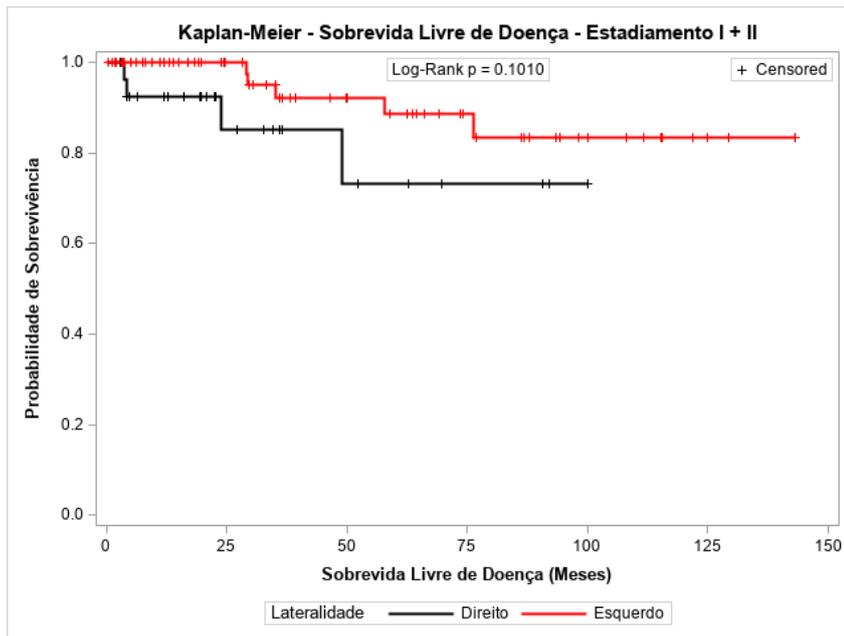


Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença para estágio III

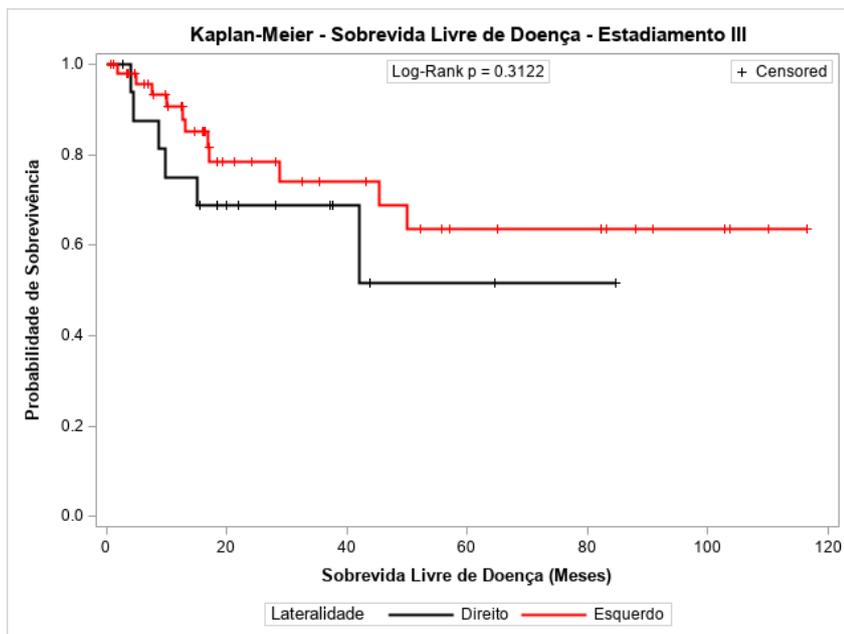


Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global para estágio I + II

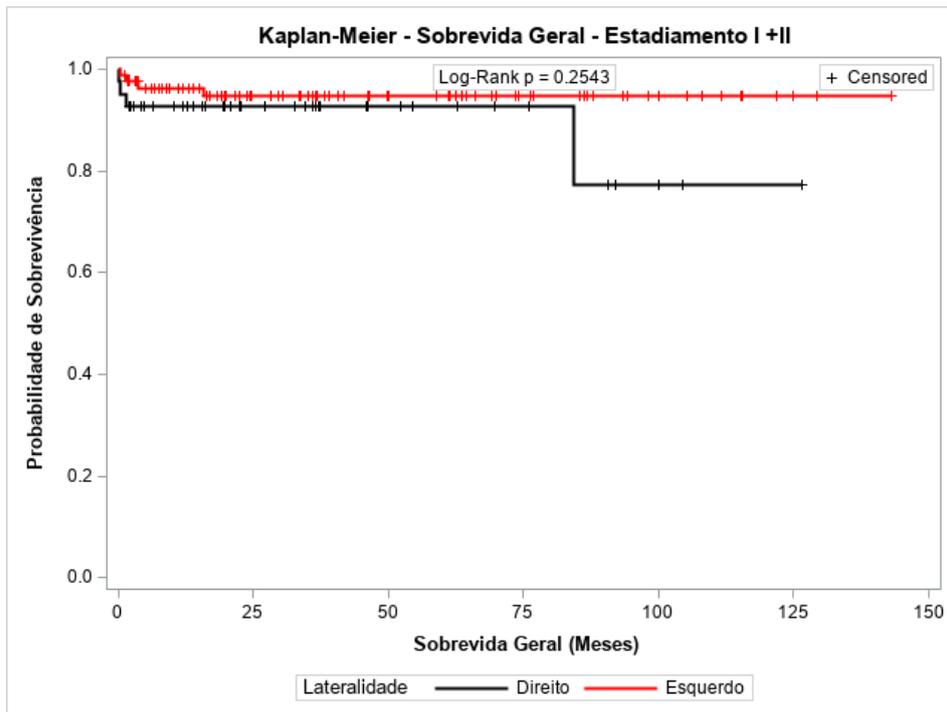


Figura 8: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global para estágio III

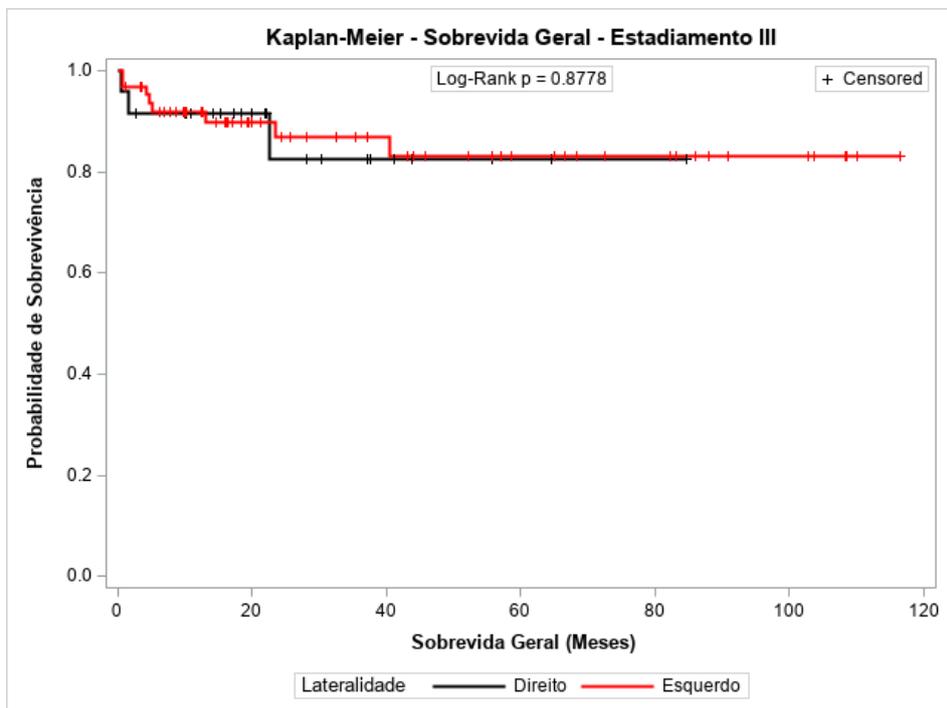
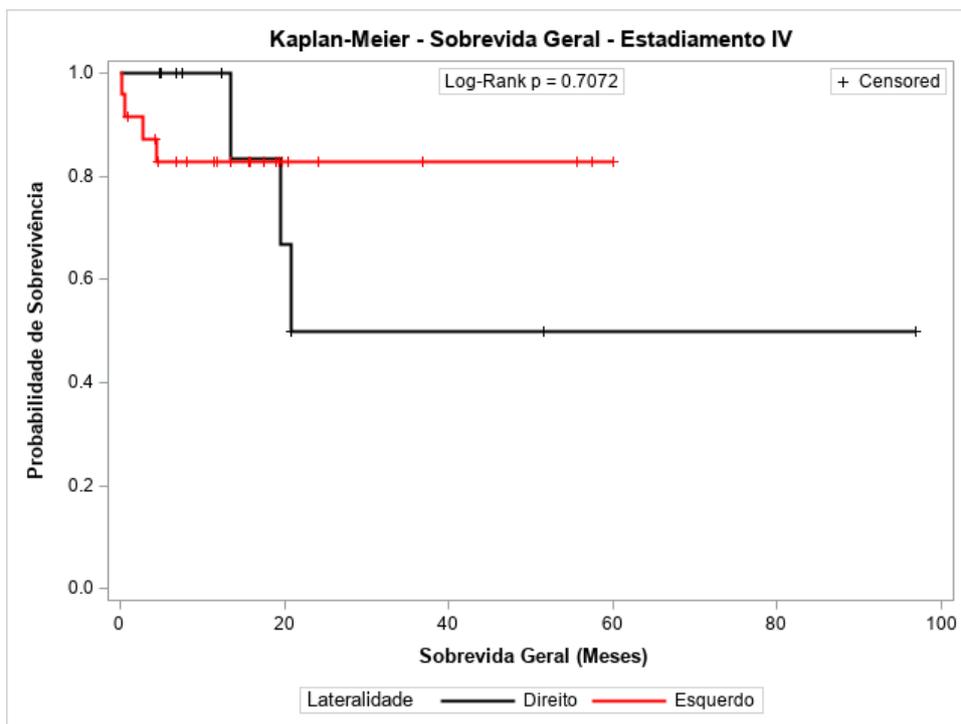


Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global para estágio IV



6. DISCUSSÃO

O presente trabalho teve como objetivo investigar o possível impacto da lateralidade no câncer de cólon na sobrevida geral e sobrevida livre de doença. Além disso, comparar a apresentação clínica, os resultados operatórios, patológicos e oncológicos entre pacientes com adenocarcinoma do cólon direito e do cólon esquerdo em uma população brasileira.

Para melhor homogeneização da amostra populacional estudada em relação ao perfil de incidência de câncer colorretal esporádico, não foram incluídos na análise os pacientes com doenças hereditárias diagnosticadas ou que preenchiam os critérios de Bethesda e Amsterdã, com doença inflamatória intestinal, com tumores sincrônicos e com ressecções intestinais prévias por neoplasia de cólon.

No nosso estudo não encontramos impacto da localização do tumor nos resultados de sobrevida livre de doença e sobrevida global, mesmo após estratificação por estágio final de I a IV. Ao observar as curvas de Kaplan-Meier é possível identificar que os pacientes com tumores no cólon direito têm menores áreas abaixo da curva em relação aos pacientes com tumores no cólon esquerdo, mostrando uma tendência de piores resultados no grupo do cólon direito, contudo, em nenhuma das análises houve resultado estatisticamente significativo. Talvez uma amostra maior possa apresentar resultados diferentes.

Apesar desse achado em relação à lateralidade, outras variáveis apresentaram impacto nos resultados oncológicos. Na avaliação de sobrevida livre de doença, o IMC < 25 , o CEA > 5 e a menor quantidade de linfonodos coletados foram fatores de risco negativos estatisticamente significantes. Já na avaliação de sobrevida global, o estágio IV e a classificação de comorbidades ASA III+IV foram as únicas variáveis que impactaram negativamente o resultado.

Nossos achados estão em concordância com outros trabalhos já publicados, todavia existem estudos em que a localização do tumor no cólon direito foi um fator de pior prognóstico nos resultados oncológicos.

Malakorn et al publicaram, em 2021, os resultados do seu trabalho em que foram avaliados 673 pacientes com tumores no cólon direito e esquerdo tratados no hospital MD Anderson Cancer Center nos Estados Unidos. Em análise univariável houve pior sobrevida livre de doença e sobrevida global nos grupos dos tumores de cólon direito. No entanto, após o ajuste para as covariáveis, incluindo sexo, idade, obesidade, terapia neoadjuvante, grau histológico, invasão linfovascular e estágio inicial de apresentação, a lateralidade do tumor não foi um preditor significativo de recorrência (28).

Os mesmo achados foram publicados por Kwak et al, em 2019, quando avaliaram 966 pacientes não metastáticos operados por videolaparoscopia com linfadenectomia radical e não

encontraram diferenças de sobrevida geral e sobrevida livre de doença mesmo quando estratificado pelo estadiamento final (26). Karim et al, em 2017, avaliaram 6365 pacientes com câncer de CD e CE nos estágios I, II e III e também não foram encontradas diferenças de sobrevida (18).

Em uma coorte que avaliou 53.801 pacientes não metastáticos operados por CC, Weiss et al, em 2011, não encontraram diferenças entre os grupos em relação à sobrevida geral e livre de doença; contudo, na avaliação estratificada pelo estágio, encontraram no estágio II melhor sobrevida nos paciente do CD e no estágio III melhor resultado nos pacientes do CE(12). Huang et al, em 2021, avaliaram 70.250 pacientes e encontraram os mesmos achados, inclusive na avaliação por estagio II e III (29).

Em uma meta-análise publicada em 2021 por Ishizuka et al, foram avaliados 5 estudos e um total de aproximadamente 400.000 pessoas e também não encontraram relação da localização do tumor no CC e sobrevida global e livre de doença (59).

Degro et all, em 2021, incluíram ainda os pacientes com estágio IV na análise e não identificaram impacto na sobrevida geral e na sobrevida livre de doença.

Em âmbito nacional, um dos poucos trabalhos publicados em que uma população brasileira foi estudada é de Bustamente-Lopes et al, publicado em 2019, em que foram analisadas 187 pessoas no grupo do cólon direito e 171 no grupo do cólon esquerdo operados no serviço de cirurgia colorretal do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo – USP, entre os anos de 2002 e 2012, e não foi encontrado impacto da localização do tumor no cólon em relação à sobrevida global e à sobrevida livre de doença (33).

Em contrapartida, outros pesquisadores encontraram relação entre a localização do tumor e a sobrevida. Benedix et al, em 2010, estudaram 17.640 pacientes e encontraram a localização do tumor como fator de risco para sobrevida geral e livre de doença, mesmo após ajuste das covariáveis, com os tumores do CD apresentando pior resultado em relação aos do CE (20).

Em uma meta-análise publicada em 2015 foram avaliados 15 estudos e um total de 108.474 pacientes. Identificaram o CD como fator de pior prognóstico para sobrevida geral, porém não para sobrevida livre de doença mesmo após ajuste de covariáveis e estratificação por estágio I-IV (32)

Dois anos após foi publicada a meta-análise com maior número de trabalhos e pacientes envolvidos até os dias atuais, quando Petrelli et al, avaliaram em 2017, 66 estudos e um total de

1.437.846 pacientes. Observaram o CD como fator de pior prognóstico para sobrevida geral e sobrevida livre de doença mesmo após ajuste de covariáveis e estratificação por estágio I-IV (31).

Na mais recente meta-análise, publicada em 2019, foram avaliados 37 artigos publicados e um total de 581.542 pacientes. Encontraram o CD como fator de melhora na sobrevida global e livre de doença nos estágios I e II e de piora no estágio III (60).

É possível concluir, portanto, que o cólon direito, quando encontrado impacto da lateralidade nos desfechos oncológicos, apresenta piores resultados. Todavia, existem trabalhos em que não foram encontradas diferenças entre a localização do tumor no cólon e os desfechos oncológicos, inclusive o nosso estudo.

Na comparação com os demais resultados avaliados no nosso trabalho, os dois grupos tiveram dados epidemiológicos semelhantes. A média de idade foi de 60,77 anos, mais baixa que a média de idade mundial, em torno dos 70 anos (37). Esperávamos, conforme os dados previamente publicados, encontrar no grupo do cólon direito uma proporção maior de mulheres, pessoas com idade mais elevada e mais comorbidades do que no grupo cólon esquerdo, no entanto; a idade foi semelhante nos dois grupos, a distribuição dos pacientes nas classificações da ASA também foi parecida, assim como a presença de hipertensão arterial sistêmica e DM. Talvez a não conformidade dos dados com a literatura científica tenha se dado pelo tamanho da amostra.

Alguns estudos demonstraram diferença nos dados epidemiológicos e na apresentação clínica relacionadas à lateralidade do câncer de cólon. Benedix et al, em 2010, estudaram a lateralidade em 17.641 pessoas de uma população da Alemanha com neoplasia de cólon. O grupo do CD tinha uma proporção significativamente maior de mulheres com idade mais elevada e comorbidades mais avançadas se comparado ao CE (20). Outros pesquisadores encontraram resultados semelhantes

Não encontramos diferenças estatisticamente relevantes na comparação da presença de tabagistas nos grupos CD e CE, apesar de haver dados chineses publicados em 2021 mostrando relação da localização do tumor no cólon com tabagismo. Yang et al publicaram os resultados da análise de 46.166 chineses com câncer colorretal e avaliaram a relação do tabagismo com a lateralidade no cólon. Duração mais longa e maior quantidade total de tabagismo foram mais associados com tumores do cólon esquerdo (34).

Um achado interessante desse estudo foi a média do índice de massa corpórea (IMC). A obesidade é um fator de risco para o câncer de cólon (35,36). No Brasil, aproximadamente 60% da população acima dos 18 anos está com sobrepeso ou obesidade (61), contudo, encontramos neste estudo um IMC médio de 25,2. Esse resultado de acordo com os observados em populações de outros países (19,30,37).

Ao avaliar a apresentação clínica observamos que o sangramento e a alteração de hábito intestinal foram mais comuns do lado esquerdo, compatível com os achados prévios de Nawa et al, Cienfuegos et al e Kalantzis et al (9,10,19). Todavia, a presença de dor abdominal e de perda ponderal foi similar. Provavelmente o caráter mais distal das lesões no cólon esquerdo poderia justificar a presença maior de sangramento nas fezes. A alteração de hábito intestinal não foi subdividida em mudança para constipação ou diarreia, contudo, com o achado de presença maior desse sintoma no cólon esquerdo, associado à sua característica anatômica de ter menor calibre, infere-se que essa mudança deve ter sido para constipação, porém, não é possível confirmar esse dado.

Avaliamos se a localização do tumor no cólon impactaria no intervalo de tempo entre o início dos sintomas até o diagnóstico. Poder-se-ia imaginar que o CE apresentaria menor intervalo de tempo por apresentar mais sangramento e alteração de hábito intestinal, o que poderia levar o paciente mais rapidamente à assistência em saúde, associado ao fato de que o CD apresenta sintomas mais sistêmicos como perda ponderal e anemia (9,19,38), logo, poderia haver retardo no diagnóstico. Entretanto, não encontramos influência na localização do tumor no intervalo de tempo entre o início dos sinais e sintomas e o diagnóstico.

Além dos dados epidemiológicos, pesquisamos o potencial impacto da localização do tumor em alguns resultados operatórios. A operação continua sendo a opção de tratamento mais comum para o câncer de cólon sem metástases à distância, no entanto, os resultados operatórios entre os lados direito e esquerdo permanecem controversos. Embora haja relatos de menores taxas de complicações, redução do tempo de internação, menor morbidade e menor custo geral após ressecções cirúrgicas do cólon direito (39), outros estudos demonstraram que os resultados operatórios entre os lados são comparáveis (37). No nosso estudo a localização do tumor no cólon não influenciou no tempo de internação, na frequência de internação em UTI no pós-operatório, na mortalidade operatória e na necessidade de reoperação.

Nos nossos resultados observamos mais operação por laparoscopia no CD. A via de acesso cirúrgica recomendada atualmente para o CC é a minimamente invasiva (3,21) devido aos seus melhores resultados pós-operatórios quando comparada com a laparotomia (40–42). Não há dados objetivos comparando a dificuldade técnica entre as colectomia à direita e esquerda, todavia, a maior porcentagem de operações minimamente invasiva no lado direito talvez ocorra pelo detalhe técnico da anastomose extracorpórea, que poderia ser tecnicamente mais fácil além de dispensar grampeadores laparoscópicos. A média em todos os casos é em torno de 40% de laparoscopia, talvez ainda abaixo do ideal, contudo, dados recentemente publicados evidenciam que a frequência de colectomias laparoscópicas, mesmo em países desenvolvidos como Estados Unidos e Korea, fica em torno de 75% (43,44).

Continuamos as análises e comparamos os resultados patológicos. Encontramos, já no diagnóstico, números semelhantes de pacientes metastáticos dos dois lados. A taxa de indivíduos com CC e metástases à distância logo ao diagnóstico nos trabalhos já publicados é em torno de 20% a 25% (45–48), todavia, nossos dados mostraram um valor um pouco abaixo disso, em torno de 15%.

Alguns pesquisadores publicaram dados sobre localização do tumor no CC e os resultados patológicos e encontraram mais pessoas com tumores em estágios avançados (T3, T4 e N+). Além disso, os tumores do CD apresentam uma frequência maior de lesões pouco diferenciadas e invasão angiolinfática (9,18,19,49,50). Também são encontrados mais linfonodos coletados do lado direito do que esquerdo (10,49,51,52). No nosso estudo a única variável relacionada aos resultados patológicos em que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos foi o grau de diferenciação, sendo a presença de tumores mal diferenciados mais comum no CD.

Finalmente, estudamos ainda a realização de quimioterapia após a operação. A sua indicação formal é para todos os pacientes de estágios III e IV quando possível (2,3,21). Alguns pacientes no estágio II com alguns fatores de risco como operação de urgência, obstrução, invasão angiolinfática, entre outros, são considerados de alto risco e podem receber, quando possível, quimioterapia adjuvante (3,21,53,54). Mukkamalla et al, em 2020, publicaram resultado de 42.971 pacientes americanos operados por neoplasia de cólon com estágio final II entre os anos de 2004 e 2008 e identificaram que a quimioterapia foi mais comum em indivíduos com lesões do CE (55).

Nós não estratificamos por estágio final na comparação da prescrição de quimioterapia pós-operatória. Entre o número total de participantes dos dois lados, identificamos um maior número de pessoas com tumores do CE que receberam quimioterapia adjuvante na análise bivariada que não se confirmou nas avaliações de razão de frequência. Essa tendência de apresentar mais pacientes com tumores do lado esquerdo que receberam quimioterapia talvez se confirmasse em uma amostra maior.

Esse trabalho estudou um assunto com potencial impacto no acompanhamento do câncer de cólon, ou seja, a possível influência da localização do tumor no cólon nos resultados oncológicos, em uma população com poucas informações a respeito do assunto. Nossos dados não demonstraram diferenças entre a lateralidade e a sobrevida geral e livre de doença. Mais estudos com a população brasileira precisam ser realizados para melhor avaliação desse tema.

Uma das limitações do presente estudo foi a dificuldade na coleta de dados, pois os prontuários mais antigos, principalmente dos primeiros 5 anos de avaliação, são todos físicos e por vezes não tinham todas as informações necessárias. Além disso, o tamanho reduzido da amostra também foi uma limitação e pode ter impactado em alguns resultados que divergiram da

literatura científica. É necessário estudar uma população maior a fim de comparar os achados. Os dados como alterações nos genes da família RAS e BRAF além da pesquisa de instabilidade de microssatélites não foram realizadas no estudo por indisponibilidade de dados. Talvez pudessem demonstrar mais diferenças entre os grupos. Por último, o tempo de seguimento médio dos dois lados não foi longo, ficando em torno de 3 anos. Talvez um tempo de seguimento maior pudesse apresentar achados diferentes.

CONCLUSÃO:

Considerando os resultados obtidos no estudo, é possível concluir que os pacientes com câncer no cólon esquerdo apresentam mais sangramento e alteração de hábitos intestinais, a via de acesso videolaparoscópica foi mais utilizada nos pacientes com câncer do cólon direito e houve mais tumores indiferenciados no cólon direito. Em relação aos resultados oncológicos, não se identificou relação entre a localização do tumor no cólon e as sobrevidas global e livre de doença nessa casuística, inclusive quando estratificada por estágio I-IV

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
2. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1291–305.
3. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(4):359–69.
4. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):e457–71.
5. Wang CB, Shahjehan F, Merchea A, Li Z, Bekaii-Saab TS, Grothey A, et al. Impact of Tumor Location and Variables Associated With Overall Survival in Patients With Colorectal Cancer: A Mayo Clinic Colon and Rectal Cancer Registry Study. *Front Oncol*. 2019;9:76.
6. Wilson DJ, Bordoni B. Embryology, Bowel. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545247/>
7. Steele SR, Hull TL, Hyman N, Maykel JA, Read TE, Whitlow CB, organizadores. The ASCRS Manual of Colon and Rectal Surgery [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-01165-9>
8. Bufill JA. Colorectal Cancer: Evidence for Distinct Genetic Categories Based on Proximal or Distal Tumor Location. *Ann Intern Med*. 1990;113(10):779.
9. Nawa T, Kato J, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, Kohno H, et al. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(3):418–23.
10. A. Cienfuegos J, Baixauli J, Arredondo J, Pastor C, Martínez Ortega P, Zozaya G, et al. Clinico-pathological and oncological differences between right and left-sided colon cancer (stages I-III): analysis of 950 cases. *Rev Esp Enfermedades Dig [Internet]*. 2017 ;110. Disponível em: <https://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=684760749238-414273194168>
11. Sinicrope FA, Shi Q, Smyrk TC, Thibodeau SN, Dienstmann R, Guinney J, et al. Molecular Markers Identify Subtypes of Stage III Colon Cancer Associated With Patient Outcomes. *Gastroenterology*. 2015;148(1):88–99.
12. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G, et al. Mortality by Stage for Right- Versus Left-Sided Colon Cancer: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results—Medicare Data. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):4401–9.

13. Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, Di Narzo AF, Sonesson C, Budinska E, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol*. 2014;25(10):1995–2001.
14. Garrett WS. The gut microbiota and colon cancer. *Science*. 2019;364(6446):1133–5.
15. Abu-Ghazaleh N, Chua WJ, Gopalan V. Intestinal microbiota and its association with colon cancer and red/processed meat consumption. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(1):75–88.
16. Lyra A. Comparison of bacterial quantities in left and right colon biopsies and faeces. *World J Gastroenterol*. 2012;18(32):4404.
17. Kirby JA. The number of intraepithelial T cells decreases from ascending colon to rectum. *J Clin Pathol*. 2003;56(2):158–158.
18. Karim S, Brennan K, Nanji S, Berry SR, Booth CM. Association Between Prognosis and Tumor Laterality in Early-Stage Colon Cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1386.
19. Kalantzis I, Nonni A, Pavlakis K, Delicha EM, Miltiadou K, Kosmas C, et al. Clinicopathological differences and correlations between right and left colon cancer. *World J Clin Cases*. 2020;8(8):1424–43.
20. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H. Comparison of 17,641 Patients With Right- and Left-Sided Colon Cancer: Differences in Epidemiology, Perioperative Course, Histology, and Survival. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(1):57–64.
21. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, Hashiguchi Y, Ito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(1):1–34.
22. von Einem JC, Heinemann V, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, et al. Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KRK-0104 trial. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(9):1607–14.
23. Brulé SY, Jonker DJ, Karapetis CS, O'Callaghan CJ, Moore MJ, Wong R, et al. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2015;51(11):1405–14.
24. You XH, Jiang YH, Fang Z, Sun F, Li Y, Wang W, et al. Chemotherapy plus bevacizumab as an optimal first-line therapeutic treatment for patients with right-sided metastatic colon cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. *ESMO Open*. 2020;5(2):e000605.
25. Grass F, Lovely JK, Crippa J, Ansell J, Hübner M, Mathis KL, et al. Comparison of recovery and outcome after left and right colectomy. *Colorectal Dis*. 2019;21(4):481–6.
26. Kwak HD, Ju JK, Lee SY, Kim CH, Kim YJ, Kim HR. Comparison of Right-side and Left-side Colon Cancers Following Laparoscopic Radical Lymphadenectomy. *J Invest Surg*. 2021;34(2):142–7.

27. Park JH, Kim MJ, Park SC, Kim MJ, Hong CW, Sohn DK, et al. Difference in Time to Locoregional Recurrence Between Patients With Right-Sided and Left-Sided Colon Cancers. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(9):831–7.
28. Malakorn S, Ouchi A, Hu CY, Sandhu L, Dasari A, You YQN, et al. Tumor Sidedness, Recurrence, and Survival After Curative Resection of Localized Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2021;20(1):e53–60.
29. Huang ZS, Wu JW, Li Y, Lin YH, Li XY. Effect of sidedness on survival among patients with early-stage colon cancer: a SEER-based propensity score matching analysis. *World J Surg Oncol*. 2021;19(1):127.
30. Degro CE, Strozynski R, Loch FN, Schineis C, Speichinger F, Lee LD, et al. Survival rates and prognostic factors in right- and left-sided colon cancer stage I–IV: an unselected retrospective single-center trial. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(12):2683–96.
31. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):211.
32. Yahagi M, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Kitagawa Y. The Worse Prognosis of Right-Sided Compared with Left-Sided Colon Cancers: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(3):648–55.
33. Bustamante-Lopez LA, Nahas SC, Nahas CSR, Pinto RA, Marques CFS, Ceconello I. IS THERE A DIFFERENCE BETWEEN RIGHT- VERSUS LEFT-SIDED COLON CANCERS? DOES SIDE MAKE ANY DIFFERENCE IN LONG-TERM FOLLOW-UP? *ABCD Arq Bras Cir Dig São Paulo*. 2019;32(4):e1479.
34. Yang LP, Wang ZX, Zhang R, Zhou N, Wang AM, Liang W, et al. Association between cigarette smoking and colorectal cancer sidedness: A multi-center big-data platform-based analysis. *J Transl Med*. 2021;19(1):150.
35. Bull CJ, Bell JA, Murphy N, Sanderson E, Davey Smith G, Timpson NJ, et al. Adiposity, metabolites, and colorectal cancer risk: Mendelian randomization study. *BMC Med*. 2020;18(1):396.
36. Nimptsch K, Wu K. Is Timing Important? The Role of Diet and Lifestyle During Early Life on Colorectal Neoplasia. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2018;14(1):1–11.
37. Kwaan MR, Al-Refaie WB, Parsons HM, Chow CJ, Rothenberger DA, Habermann EB. Are Right-Sided Colectomy Outcomes Different From Left-Sided Colectomy Outcomes?: Study of Patients With Colon Cancer in the ACS NSQIP Database. *JAMA Surg*. 2013;148(6):504.
38. Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? – A systematic review. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2015;41(3):300–8.
39. Hinojosa MW, Konyalian VR, Murrell ZA, Varela JE, Stamos MJ, Nguyen NT. Outcomes of Right and Left Colectomy at Academic Centers. *Am Surg*. 2007;73(10):945–8.

40. Podda M, Pisanu A, Morello A, Segalini E, Jayant K, Gallo G, et al. Laparoscopic *versus* open colectomy for locally advanced T4 colonic cancer: meta-analysis of clinical and oncological outcomes. *Br J Surg*. 2022;109(4):319–31.
41. Kannan U. Laparoscopic vs open partial colectomy in elderly patients: Insights from the American College of Surgeons - National Surgical Quality Improvement Program database. *World J Gastroenterol*. 2015;21(45):12843.
42. Tajima T, Nagata J, Akiyama Y, Torigoe T, Fujimoto K, Sato N, et al. Open colectomy vs. laparoscopic colectomy in Japan: a retrospective study using real-world data from the diagnosis procedure combination database. *Surg Today*. 2020;50(10):1255–61.
43. Mlambo B, Shih IF, Li Y, Wren SM. The impact of operative approach on postoperative outcomes and healthcare utilization after colectomy. *Surgery*. 2022;171(2):320–7.
44. Park SJ, Lee KY, Lee SH. Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer in Korea: Nationwide Data from 2013 to 2018. *Cancer Res Treat*. 2020;52(3):938–44.
45. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *The Lancet*. abril de 2014;383(9927):1490–502.
46. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2019;394(10207):1467–80.
47. Leufkens AM, van den Bosch MAAJ, van Leeuwen MS, Siersema PD. Diagnostic accuracy of computed tomography for colon cancer staging: A systematic review. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(7–8):887–94.
48. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primer*. 2015;1(1):15065.
49. Snaebjornsson P, Jonasson L, Jonsson T, Möller PH, Theodors A, Jonasson JG. Colon cancer in Iceland-A nationwide comparative study on various pathology parameters with respect to right and left tumor location and patients age. *Int J Cancer*. 2010;127(11):2645–53.
50. The Low-Risk Colorectal Cancer Study Group, Ghazi S, Lindfors U, Lindberg G, Berg E, Lindblom A, et al. Analysis of colorectal cancer morphology in relation to sex, age, location, and family history. *J Gastroenterol*. 2012;47(6):619–34.
51. Lai HW, Wei JCC, Hung HC, Lin CC. Tumor sidedness influences prognostic impact of lymph node metastasis in colon cancer patients undergoing curative surgery. *Sci Rep*. 2019;9(1):19892.
52. Iguchi K, Mushiake H, Fukushima T, Rino Y, Masuda M. Prognostic impact of tumour sidedness in patients with stage II colon cancer: a single-centre retrospective study. *ANZ J Surg* [Internet]. 2021 ;91(4). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ans.16638>
53. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3408–19.

54. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2479–516.
55. Mukkamalla SKR, Huynh DV, Somasundar PS, Rathore R. Adjuvant Chemotherapy and Tumor Sidedness in Stage II Colon Cancer: Analysis of the National Cancer Data Base. *Front Oncol.* 2020;10:568417.
56. Knijn N, van Exsel UEM, de Noo ME, Nagtegaal ID. The value of intramural vascular invasion in colorectal cancer - a systematic review and meta-analysis. *Histopathology.* 2018;72(5):721–8.
57. Yoshida T, Akagi Y, Kinugasa T, Shiratsuchi I, Ryu Y, Shirouzu K. Clinicopathological Study on Poorly Differentiated Adenocarcinoma of the Colon. *Kurume Med J.* 2011;58(2):41–6.
58. Ishihara S, Watanabe T, Akahane T, Shimada R, Horiuchi A, Shibuya H, et al. Tumor location is a prognostic factor in poorly differentiated adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, and signet-ring cell carcinoma of the colon. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(3):371–9.
59. Ishizuka M, Shimizu T, Shibuya N, Takagi K, Hachiya H, Nishi Y, et al. Impact of Primary Tumor Location on Survival After Curative Resection in Patients with Colon Cancer: A Meta-Analysis of Propensity Score-Matching Studies. *The Oncologist.* 2021;26(3):196–207.
60. Ha GW, Kim JH, Lee MR. Oncologic Effects of Primary Tumor-Sidedness on Patients with Stages 1–3 Colon Cancer: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(5):1366–75.
61. Ministério da Economia, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBE, Pesquisa Nacional de Saúde, Atenção primária à saúde e informações antropométricas, 2019, páginas 35-37