

Incidência de câncer colorretal em pacientes jovens

Incidence of colorectal cancer in young patients

FÁBIO GUILHERME C. M. DE CAMPOS, TCBC-SP¹; MARLENY NOVAES FIGUEIREDO¹; MARIANE MONTEIRO¹; SÉRGIO CARLOS NAHAS, TCBC-SP¹; IVAN CECCONELLO, ECBC-SP¹.

R E S U M O

O câncer colorretal (CCR) esporádico é tradicionalmente diagnosticado após a sexta década de vida, embora uma pequena porcentagem de casos seja diagnosticada em doentes abaixo dos 40 anos de idade, e a incidência está aumentando. Existe uma grande controvérsia a respeito da evolução clínica de doentes jovens portadores de CCR em comparação aos mais idosos. Os objetivos deste estudo foram avaliar a prevalência de CCR em doentes jovens, rever a literatura pertinente e discutir suas características mais importantes nesta faixa etária. Para tanto realizou-se revisão da literatura envolvendo doentes com CCR com foco na idade ao diagnóstico. A informação extraída da revisão de literatura demonstrou uma tendência de redução da incidência em pessoas mais idosas com efeito oposto em adolescentes e adultos jovens. Sua agressividade biológica ainda não foi claramente reconhecida, embora seja usualmente diagnosticado mais tardiamente e em associação com características histológicas adversas. Apesar disso, estas características não afetam a evolução. Este aparente aumento na incidência de CCR entre pacientes jovens durante as últimas décadas levanta a necessidade de uma maior suspeita diagnóstica na avaliação de sintomas comuns neste grupo. Assim, programas educacionais devem disseminar informação tanto para população como para médicos a fim de melhorar a prevenção e o diagnóstico precoce.

Descritores: Neoplasias Colorretais. Idade. Incidência. Adulto Jovem. Prognóstico.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) constitui a neoplasia maligna mais comum do trato gastrointestinal e a terceira causa de câncer associada à morte no mundo. Geralmente, o CCR é considerado doença que afeta pessoas mais idosas e a maioria dos casos é diagnosticada ao longo da quinta e sexta décadas de vida, com prevalência mais alta em homens¹. Por isso, o rastreamento geralmente não é recomendado para indivíduos com menos de 50 anos de idade, cujo risco de carcinogênese é menor.

A definição de qual idade deve ser considerada jovem para um paciente desenvolver CCR é controversa. Em estudo retrospectivo interessante, O'Connell *et al.*² analisaram dados de 6425 pacientes em 55 trabalhos na literatura. Enquanto a maioria dos artigos (n=37) definiram "jovens" aqueles abaixo de 40 anos de idade, quatro artigos (7%) focaram pacientes com menos de 35 anos, 14 artigos (25%) observaram pacientes antes dos 30 anos e apenas um trabalho levou em conta pacientes com menos de 25 anos.

De acordo com a literatura, uma fração não desprezível de pacientes com CCR é diagnosticada antes dos 40 anos, em aproximadamente 0,8 a 14,6% dos ca-

sos³. Além disso, publicações recentes documentaram um crescimento desproporcional na incidência de CCR entre pessoas jovens⁴. Nesses pacientes em especial, há a necessidade de se investigar se a neoplasia representa um CCR esporádico ou se está associada com alguma forma hereditária de CCR (principalmente Polipose Adenomatosa Familiar, síndrome de Lynch) ou doença inflamatória intestinal.

As tentativas de descrever as características clínicas, patológicas e moleculares nos pacientes jovens têm chegado a conclusões controversas em relação ao grau do tumor e estadiamento da doença no momento do diagnóstico. Até agora não há consenso se a idade deve ser considerada um fator prognóstico independente e se outras características como a topografia e o estadiamento devam ser consideradas juntamente. De qualquer forma, é comumente aceito que o diagnóstico em pacientes jovens é sempre difícil, porque tanto o paciente quanto o médico em geral não dão importância aos sintomas apresentados, levando, com frequência, a um desfecho desfavorável da doença⁵.

O presente estudo tem como objetivo discutir algumas questões relevantes nesse contexto, como características clínico-patológicas, prognóstico e a necessidade de detecção precoce.

1 - Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Departamento de Gastroenterologia, Disciplina de Coloproctologia, São Paulo, SP, Brasil.

EPIDEMIOLOGIA DO CCR

Reconhece-se que o risco de CCR ao longo da vida seja de 5%, aumenta com a idade e mais de 90% dos casos acometem pessoas acima dos 50 anos de idade. Por essa razão, as recomendações atuais são de realizar rastreamento após essa idade para pessoas sem fatores de risco associados à doença⁶.

Nas décadas passadas, notificou-se uma tendência à redução na incidência de CCR em pessoas mais idosas, com efeito oposto entre adolescentes e adultos jovens^{7,8}. Essa mudança foi atribuída a um rastreamento inadequado e também a fatores de risco da doença (estilo de vida associado à obesidade e perfil da dieta⁹).

Dados recentes do Instituto Nacional do Câncer (INCA) revelaram que há um declínio constante na incidência de CCR em pacientes com 50 anos ou mais, mas a tendência oposta é observada entre adultos jovens. Para pacientes entre 20 e 34 anos, a incidência de CCR tem aumentado. Incidência crescente foi também observada em pacientes com câncer no reto entre 35 a 49 anos¹⁰. Resultados semelhantes vieram da base de dados da SEER 2000-2008 (Surveillance Epidemiology and End Result), que detectaram aumento de 10% em CCR, sobretudo naqueles abaixo dos 50 anos, em contraste com uma queda de 20% naqueles com mais de 50 anos¹¹.

Desde que Bacon e Sealy¹² publicaram, em 1939, um dos primeiros artigos retrospectivos enfocando CCR nos jovens, diferentes aspectos relativos à sua incidência e características clínico-patológicas têm sido relacionados. Em uma revisão da literatura, o CCR na população "jovem" representava aproximadamente 7% do número total de pacientes com CCR nos 55 artigos selecionados². Esses autores encontraram índices menores em países ocidentais, enfatizando que as taxas mais elevadas relatadas nos países em desenvolvimento foram devido, em parte, à maior população de pessoas mais jovens nestes países. Em relação à distribuição de sexo, a maioria dos estudos não encontrou nenhuma diferença significativa, com um total acumulado de 2554 homens (51,4%) e 2497 mulheres (48,6%).

O banco de dados do INCA de 2004 a 2008 revelou que a mediana de idade no momento do diagnóstico de CCR foi 70 anos; nos jovens, a taxa variou de 0,1% antes dos 20 anos, 1,1% entre 20 e 34 anos e

3,8% entre 35 e 44 anos. A incidência anual aumenta de dez casos por milhão na idade de 20 anos para 100 casos por milhão com a idade de 45 anos. No entanto, depois de atingir os 50 anos, estima-se que cerca de uma a cada 2000 pessoas irá desenvolver CCR por ano. Depois dos 65 anos de idade, essa taxa aumenta para quase três em 1000¹¹.

Na literatura, a maioria das publicações refere apenas a incidência de CCR em pacientes com menos de 40 anos de idade^{2,3,5}. Como pode ser observado na tabela 1, as séries publicadas apresentam grande variação devido a vieses associados com experiências de uma única instituição e centros de referência.

Uma publicação da *American Cancer Society*¹³ mostrou que a incidência global por 100.000 indivíduos aumentou de 1992 a 2005 entre adultos de 20 a 49 anos em cerca de 1,5% por ano nos homens e 1,6% ao ano em mulheres. Os maiores aumentos ocorreram em pacientes entre 20 e 29 anos de idade, com 5,2% e 5,6% de aumento para homens e mulheres, respectivamente. Nesse estudo, os autores também descobriram que as taxas aumentaram em cada grupo (20-29, 30-39, 40-49 anos) entre os brancos não hispânicos. Além disso, este aumento da incidência foi predominantemente em casos de câncer retal, que aumentaram 3,5% por ano nos homens e 2,9% ao ano em mulheres durante o intervalo de 13 anos do estudo.

Tabela 1. Incidência de câncer colorretal em pacientes com menos de 40 anos de idade.

Autor	Local	% câncer colorretal em jovens
Chen <i>et al.</i> , 1999	Taiwan	10,1%
Alici <i>et al.</i> , 2003	Istanbul	18%
De Silva <i>et al.</i> , 2000	Sri Lankan	19,7%
Isbister <i>et al.</i> , 1992	Saudi Arabia	23%
Smith <i>et al.</i> , 1989	United States	2,8%
Adloff <i>et al.</i> , 1986	France	3,0%
Keating <i>et al.</i> , 2006	New Zealand	5,5%
Soliman <i>et al.</i> , 1997	Egypt	35,6%
Singh <i>et al.</i> , 2002	Nepal	28,6%

Em estudo retrospectivo usando dados da *Surveillance Epidemiology and End Result* (SEER), Meyer *et al.*¹⁴ identificaram 7661 pacientes com CCR com idade inferior a 40 anos, entre 1973 e 2005. Depois de calcular a variação na incidência ao longo do tempo para câncer de cólon e reto, as pesquisas descreveram que, embora as taxas de câncer de cólon se mantivessem estáveis, as taxas de câncer retal aumentaram. Entre 1984 e 2005, a taxa de câncer de reto aumentou 3,8% por ano. Essa descoberta levou os autores a afirmar que “nos jovens que apresentam sangramento retal ou outros sinais comuns de câncer retal, a avaliação endoscópica deve ser considerada, a fim de descartar uma neoplasia maligna”. Também sugeriram que a avaliação endoscópica mais frequente pode diminuir o atraso documentado no diagnóstico entre os jovens. Mas, como a incidência global de câncer retal é relativamente baixa, os autores não defendem uma mudança nas diretrizes de triagem.

Davis *et al.*⁸ avaliaram as taxas de variação na incidência de CCR no banco de dados da SEER (1987-2006), e relataram que pessoas com mais de 50 anos tiveram incidências decrescentes, e o câncer de cólon e reto aumentaram 56% e 94%, respectivamente. Eles também observaram no grupo etário de 20 a 49 anos uma incidência maior em 2006 do que em 1987. Mais significativamente, o maior aumento (67%) ocorreu na faixa etária de 40 a 44 anos (um aumento de 10,7 por 100.000 habitantes em 1988 para 17,9 por 100.000 em 2006).

Esses resultados levantaram a questão de se considerar a idade de 40 anos como base para o rastreamento por colonoscopia. Isso é especialmente verdadeiro para os homens, pois eles têm um maior risco de desenvolver neoplasia avançada em qualquer idade quando comparado às mulheres, e uma triagem mais precoce pode detectar mais lesões assintomáticas pré-neoplásicas e neoplásicas do cólon¹⁵.

Nesse contexto, a perspectiva de procurar estabelecer o diagnóstico em pacientes jovens que apresentam sangramento retal tem como base a ideia de que a idade pode influenciar nas características clínico-patológicas e no desfecho do CCR^{16,17}. Durante décadas, um comportamento biológico mais agressivo

tem sido atribuído ao CCR nos pacientes jovens, que são diagnosticados em estágios mais avançados. Ser jovem ao diagnóstico também é considerado um fator de mau prognóstico de sobrevida⁷. No entanto, a investigação dessas características em tumores esporádicos que ocorrem em pacientes jovens levou a resultados controversos, já que há estudos que referem características histopatológicas semelhantes e taxas de estadiamento avançado ao diagnóstico quando comparado a pacientes idosos^{18,19}.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS EM JOVENS

A literatura revela muitas publicações específicas sobre disparidades relacionadas com a idade no CCR no que se refere a diagnóstico tardio, biologia do tumor, taxas de recorrência, tratamento e resultados. O pior prognóstico é geralmente atribuído à descoberta de uma doença mais avançada entre os pacientes mais jovens. A esse respeito, a maioria dos estudos comparativos com foco nas características clínico-patológicas e na sobrevida mostrou que os pacientes jovens também se apresentam mais frequentemente nos estádios III ou IV da doença²⁰⁻²². Em algumas séries, estadiamento avançado é a única variável independente para prognóstico^{23,24}. Além disso, tem sido documentada uma maior prevalência de tumores mucinosos^{20,25} ou pouco diferenciados^{26,27} nesse grupo. Embora os tumores mucinosos representem 10-16% de todos os adenocarcinomas colorretais, eles ocorrem em 20 a 64% dos indivíduos jovens^{3,21,26}.

Em um estudo comparando 59 pacientes com menos de 40 anos, com 416 pacientes com mais de 40 anos durante um período de 20 anos, Ganapathi *et al.*¹⁷ encontraram uma frequência maior de tumores pouco diferenciados (43% vs. 16%, $p < 0,001$), T4 (47% vs. 30%, $p = 0,005$) e com invasão vascular (38% vs. 29%, $p = 0,13$) no grupo mais jovem. A análise multivariada mostrou *status* T4 ($p = 0,001$) e invasão vascular ($p = 0,002$) como fatores prognósticos independentes para sobrevida global e *status* T4 ($p = 0,004$) como fator independente influenciando a sobrevida livre de doença.

Ao comparar parâmetros clínicos e histopatológicos de 244 pacientes com 50 anos ou menos, com 1718 pacientes com mais de 50 anos, Schellerer *et al.*²⁸

reportaram que, embora pacientes jovens apresentem subtipos histopatológicos mais agressivos e menor índice de estadios iniciais, a sobrevida relacionada ao câncer não foi menos favorável. Achados semelhantes foram encontrados em série comparando apenas os pacientes com câncer retal, em que se verificou maior frequência de tumores pouco diferenciados e estágio patológico mais avançado, sem diferença na sobrevida a longo prazo²².

No entanto, um estudo utilizando um banco de dados prospectivo do *Taipei Veterans General Hospital*²⁹ identificou 69 pacientes com 33,5 anos de média de idade, e o grupo de idosos consistiu de 253 pacientes com média de idade de 83,4 anos, no período de 2001 a 2006. Os pacientes mais jovens apresentaram maior incidência de tumores de células mucinosas (14,5% vs. 6,3%, $p=0,05$), adenocarcinoma pouco diferenciado (26,1% vs. 6,3%, $p<0,001$) e doença mais avançada (82,6% vs. 41,9%, $p<0,001$). A comparação de prognóstico nesses grupos com diferentes idades ao diagnóstico revelou que o jovem tinha pior sobrevida livre de doença (67,2% vs. 79,3%, $p=0,048$) e de sobrevida específica por câncer (44,1% vs. 73,1%, $p<0,001$).

Da mesma forma, um estudo da Agência britânica *Cancer Columbia* mostrou que 78 (0,47%) pacientes entre 16.732 tratados durante um período de 20 anos tinham menos de 30 anos de idade. Dados de 62 destes pacientes demonstraram que 49% e 27% deles se apresentavam nos estádios III e IV, respectivamente. Nessa nova coorte, a sobrevivência de cinco anos foi inferior ao esperado¹⁶.

Assim, a maioria de pacientes jovens normalmente apresenta-se com tumores em fases mais avançadas ao diagnóstico, dados confirmados por duas avaliações^{2,30}. Além disso, tem sido considerada como doença rara em pacientes muito jovens (menos de 20 anos de idade)^{31,32}. Devido a isso, tem sido questionado o fato de que o diagnóstico em fase mais avançada é o resultado de esforços diagnósticos menos dirigidos para um grupo aparentemente saudável. No entanto, em uma série publicada pelo nosso grupo, não houve diferença em relação à duração dos sintomas (13,8 vs. 14,5 meses, $p=0,5$) entre os jovens e grupos de controle³. Outro fato que pode diminuir a suspeita clínica de malignidade é que os

sintomas são comumente associados à doenças anorretais benignas e uma história familiar positiva de CCR é referido por menos de 27% dos pacientes jovens¹⁶.

Quanto à distribuição anatômica, tem sido documentado que o CCR em jovens está confinado em topografia distal ao ângulo esplênico do cólon em mais de 80% dos casos, razão pela qual geralmente determinam sangramento retal, dor abdominal, alterações nas fezes e mucorreia.

ASPECTOS GENÉTICOS DE IMPORTÂNCIA

Em artigo de revisão recente sobre pacientes jovens com CCR, Ciarrocchi e Amicucci³³ concluíram que o carcinoma do cólon em jovens adultos parece ser uma doença distinta caracterizada pela agressividade biológica, mas o prognóstico não é pior devido a um melhor *performance-status* no momento da intervenção cirúrgica. A carcinogênese do CCR ocorre ao longo de anos e está relacionada à combinação de alterações no gene e duas vias de instabilidade (instabilidade cromossômica e mutação intragênica)³⁴. No entanto, é provável que o espectro de mutações somáticas que contribuem para a patogênese de CCR seja muito mais extenso do que anteriormente apreciado, com lesões individuais incluindo uma média de nove genes mutantes cada. Além disso, cada tumor estudado tinha genes mutados distintos³⁵.

A instabilidade microssatélite (MSI) é considerada um marco na via de mutação na carcinogênese colorretal, sendo encontrada em 15% dos tumores esporádicos e em um percentual maior de pacientes jovens (<45 anos). A maior parte dos tumores remanescentes pode seguir a via clássica de supressão. A MSI ocorre a partir da inativação mutacional dos genes de reparação do DNA (hMSH2 e hMLH1 na síndrome de Lynch), bem como, da inativação epigenética de hMLH1 em CCR esporádicos. Embora a via de mutações (incluindo a instabilidade microssatélite, hMLH1 promotor de metilação, e padrões de mutação hMSH2 e hMLH1) tenha sido implicada na carcinogênese colorretal em pacientes mais jovens ao diagnóstico, muitos tumores podem evoluir a partir de eventos genéticos diferentes do hMSH2 e hMLH1, mutações frequentemente identificadas na síndrome de Lynch³⁶.

Assim, não é de se estranhar que os cânceres que surgem de diferentes vias de mutação devam diferir

cl clinicamente. Estudos caso-controle anteriores relataram que 58%³⁷ e 47%³⁸ de CCR em pacientes com 35 anos de idade ou mais jovens tiveram alta frequência de MSI. Em um interessante estudo com 124 jovens (<50 anos) na população de Hong Kong (reconhecida por ter uma elevada incidência incomum de CCR nos jovens), Ho *et al.*³⁹ observaram que a incidência de MSI aumentou significativamente com a diminuição da idade no momento do diagnóstico. Para aqueles com idade entre 30 e 49 anos, os tumores com MSI foram localizados principalmente no cólon proximal, enquanto eles tendem a estar no cólon distal. No entanto, para os pacientes excepcionalmente jovens (<30 anos), esta observação sugeriu uma atividade diferencial da via de reparação na carcinogênese colorretal em diferentes faixas etárias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após resumir os dados disponíveis sobre CCR em pacientes jovens, é possível obter informações importantes a partir da presente revisão. Dentro desse grupo, o CCR é geralmente diagnosticado mais tardiamente, e uma doença avançada leva ao potencial pior prognóstico. Como o aparente aumento na incidência CCR em jovens ainda está em curso, um critério de diagnóstico com maior índice de suspeita é necessário ao avaliar pacientes jovens com sintomas comuns. Além disso, programas educacionais e preventivos devem fornecer informações de consciência sobre os sintomas de alerta.

O achado de CCR em pacientes jovens levanta não apenas desafios diagnósticos, mas também questões de gestão. Ao lidar com um paciente jovem, vale a pena separar o CCR esporádico daqueles provenientes de síndromes hereditárias como a síndrome de Lynch ou a polipose adenomatosa familiar. No entanto, mesmo para pacientes com CCR com menos de 40 anos de idade, a prevalência de história familiar positiva para câncer é menor do que 27%⁴⁰. É bem reconhecido que os pacientes jovens com CCR associados a síndromes hereditárias têm uma maior taxa de câncer metacrônico após a ressecção parcial do cólon. Assim, uma abordagem pré-operatória adequada deve identificar esse seletivo grupo, a fim de prover a decisão cirúrgica adequada quanto à extensão da colectomia e à vigilância familiar.

No caso de cânceres esporádicos, há sugestões para se considerar uma colectomia mais extensa no tratamento dos pacientes com menos de 50 anos de idade. No entanto, o emprego de uma colectomia mais extensa nesse grupo não está sempre associada à melhoria na sobrevivência livre de doença ou mortalidade, salvo a ocorrência de 3% de câncer metacrônico⁴¹. Este fato explica por que a maioria dos cirurgiões não alteraria a decisão cirúrgica, sem uma prova genética da doença. Nesta situação, fatores como condições de saúde, qualidade dos músculos esfinterianos, oportunidade e disposição a adotar um seguimento em longo prazo e, principalmente, a existência de parentes afetados, podem ajudar o cirurgião a escolher a melhor opção caso a caso, depois de oferecer ao paciente informações completas.

Consequentemente, a questão da idade no momento do diagnóstico, naturalmente, levanta a discussão sobre a realização de testes genéticos (IHQ, MSI) antes do tratamento, embora não haja acordo para oferecer investigação pré-operatória baseada apenas neste critério, sem história familiar sugestiva ou a presença de outros fatores de risco histológicos para a síndrome de Lynch⁴². Mesmo sabendo que a maioria dos cirurgiões não mudaria sua decisão cirúrgica, na ausência de uma avaliação genética, é justo supor o contrário diante de um jovem paciente que desenvolveu um CCR com base em uma mutação genética.

Ainda hoje, grande parte dos CCR surge esporadicamente na dependência de vários fatores como dieta, obesidade, microbiota intestinal, ingestão de álcool, tabagismo e mutações germinativas ou somáticas. Em jovens, a participação dos mecanismos genéticos é maior e, para aumentar a efetividade da detecção do CCR em idade mais precoce, adultos jovens devem conhecer os efeitos e critérios do rastreamento, através de campanhas publicitárias. Esclarecimento em setores de atendimento médico primário, ênfase sobre o assunto nos cursos de graduação médica e aprimoramento de leis públicas também devem ser lembrados.

Assim, os dados e toda essa polêmica aqui apresentados dão suporte para sugerir uma modificação nas recomendações atuais, já que há uma oportunidade para melhorar a educação médica e da população sobre os riscos de CCR.

ABSTRACT

Sporadic colorectal cancer (CRC) is traditionally diagnosed after the sixth decade of life, although a small percentage of cases are diagnosed in patients under 40 years of age, and incidence is increasing. There exists a great volume of controversy regarding clinical outcome of young patients diagnosed with colorectal cancer (CRC) when compared to elder counterparts. Our aims were to evaluate the rate of CRC in young patients, to review the pertaining literature and to discuss outcomes and clinical prognosis. A retrospective review involving patients with CRC was undertaken, focusing on age at diagnosis. The information extracted from this literature review showed a trend towards a decreased incidence in older people with an opposite effect among adolescents and young adults. Moreover, biological aggressiveness in young adults diagnosed with CRC has not been fully recognized, although it is usually diagnosed later and in association with adverse histological features. Besides that, these features don't affect outcome. These apparent increase in CRC incidence among young patients during the last decades raises the need for a greater suspicion when evaluating common symptoms in this group. Thus, educational programs should widespread information for both population and physicians to improve prevention and early diagnosis results.

Keywords: Colorectal Neoplasms. Age. Incidence. Young Adult. Prognosis.

REFERÊNCIAS

1. Brenner H, Altenhofen L, Hoffmeister M. Sex, age, and birth cohort effects in colorectal neoplasms: a cohort analysis. *Ann Intern Med.* 2010;152(11):697-703.
2. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY. Do young colon cancer patients have worse outcome? *World J Surg.* 2004, 28(6):558-62.
3. Lupinacci RM, Campos FG, Araújo SE, Imperiale AR, Seid VE, Habr-Gama A, et al. Análise comparativa das características clínicas, anátomo-patológicas e sobrevida entre pacientes com câncer colo-retal abaixo e acima de 40 anos de idade. *Rev Bras Coloproct.* 2003;23(3):155-62.
4. Taggarshe D, Rehil N, Sharma S, Flynn JC, Damadi A. Colorectal cancer: are the "young" being overlooked? *Am J Surg.* 2013;205(3):312-6.
5. Fazeli MS, Adel MG, Lebaschi AH. Colorectal carcinoma: a retrospective, descriptive study of age, gender, subsite, stage, and differentiation in Iran from 1995 to 2001 as observed in Tehran University. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(7):990-5.
6. He J, Efron JE. Screening for colorectal cancer. *Adv Surg.* 2011;45:31-44.
7. Fanher TT, Palesty JA, Rashidi L, Dudrick SJ. Is gender related to the stage of colorectal cancer at initial presentation in young patients? *J Surg Res.* 2011;165(1):15-8.
8. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, Prather AD, Mateka JJ, Nfonsam VN. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *J Am Coll Surg.* 2011;213(3):352-61.
9. Hubbard JM, Grothey A. Adolescent and young adult colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11(10):1219-25.
10. Bailey CE, Hu CY, You YN, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg.* 2015;150(1):17-22.
11. Steele SR, Chen SL, Stojadinovic A, Nissan A, Zhu K, Peoples GE, et al. The impact of age on quality measure adherence in colon cancer. *J Am Coll Surg.* 2011;213(1):95-103; discussion 104-5.
12. Bacon HE, Sealy WE. Malignancy of the anus, rectum and sigmoid colon in the young: With report of a case at four and a half years. *Am J Surg.* 1939;45(2):339-47.
13. Siegel RL, Jemal A, Ward EM. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(6):1695-8.
14. Meyer JE, Narang T, Schnoll-Sussman FH, Pochapin MB, Christos PJ, Sherr DL. Increasing incidence of rectal cancer in patients aged younger than 40 years: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer.* 2010;116(18):4354-9.
15. Kolligs FT, Crispin A, Munte A, Wagner A, Mansmann U, Göke B. Risk of advanced colorectal neoplasia according to age and gender. *PLoS One.* 2011;6(5):e20076.
16. Al-Barrak J, Gill S. Presentation and outcomes of patients aged 30 years and younger with colorectal cancer: a 20-year retrospective review. *Med Oncol.* 2011;28(4):1058-61.

17. Ganapathi S, Kumar D, Katsoulas N, Melville D, Hodgson S, Finlayson C, et al. Colorectal cancer in the young: trends, characteristics and outcome. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(7):927-34.
18. da Fonseca LM, da Luz MM, Lacerda-Filho A, Cabral MM, da Silva RG. Colorectal carcinoma in different age groups: a histopathological analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(2):249-55.
19. Heys SD, Sherif A, Bagley JS, Brittenden J, Smart C, Eremin O. Prognostic factors and survival of patients aged less than 45 years with colorectal cancer. *Br J Surg.* 1994;81(5):685-8.
20. Safford KL, Spebar MJ, Rosenthal D. Review of colorectal cancer in patients under 40 years. *Am J Surg.* 1981;142(6):767-9.
21. Rodrigues MAM, Brein LC, Mendes EF, de Macedo AR, Franco M. Adenocarcinoma colorretal em pacientes com idade inferior a 40 anos: relato de 11 casos. *AMB Rev Assoc Med Bras.* 1985;31(11-12):223-6.
22. Du CZ, Zhang JS, Li M, Zhao J, Peng YF, Yao YF, et al. [Comparison of pathologic and clinical characteristics of young and old patients with advanced rectal cancer after neoadjuvant radiotherapy]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2010;48(21):1616-20. Chinese.
23. Bülow S. Colorectal cancer in patients less than 40 years of age in Denmark, 1943-1967. *Dis Colon Rectum.* 1980;23(5):327-36.
24. Gardner B, Dotan J, Shaikh L, Feldman J, Herbsman H, Alfonso A, et al. The influence of age upon the survival of adult patients with carcinoma of the colon. *Surg Gynecol Obstet.* 1981;153(3):366-8.
25. Okuno M, Ikehara T, Nagayana M, Sakamoto K, Kato Y, Umeyana K. Colorectal carcinoma in young adults. *Am J Surg.* 1987;154(3):264-8.
26. Adloff M, Arnaud JP, Schloegel M, Thibaud D, Bergamaschi R. Colorectal cancer in patients under 40 years of age. *Dis Colon Rectum.* 1986;29(5): 322-5.
27. Domergue J, Ismail M, Astre C, Saint-Aubert B, Joyeux H, Solassol C, et al. Colorectal carcinoma in patients younger than 40 years of age. Montpellier Cancer Institute experience with 78 patients. *Cancer.* 1988; 61(4):835-40.
28. Schellerer VS, Merkel S, Schumann SC, Schla-brakowski A, Förtsch T, Schildberg C, et al. Despite aggressive histopathology survival is not impaired in young patients with colorectal cancer: CRC in patients under 50 years of age. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(1):71-9.
29. Chou CL, Chang SC, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, et al. Differences in clinicopathological characteristics of colorectal cancer between younger and elderly patients: an analysis of 322 patients from a single institution. *Am J Surg.* 2011;202(5):574-82.
30. Griffin PM, Liff JM, Greenberg RS, Clark WS. Adenocarcinomas of the colon and rectum in persons under 40 years old. A population-based study. *Gastroenterology.* 1991;100(4):1033-40.
31. Datta RV, LaQuaglia MP, Paty PB. Genetic and phenotypic correlates of colorectal cancer in young patients. *N Engl J Med.* 2000;342(2):137-8.
32. Kam MH, Eu KW, Barben CP, Seow-Choen F. Colorectal cancer in the young: a 12-year review of patients 30 years or less. *Colorectal Dis.* 2004;6(3):191-4.
33. Ciarrocchi A, Amicucci G. Sporadic carcinoma of the colon-rectum in young patients: a distinct disease? A critical review. *J Gastrointest Cancer.* 2013;44(3):264-9.
34. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000;342(2):69-77.
35. Sjöblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science.* 2006;314(5797):268-74.
36. Roh SA, Kim HC, Kim JS, Kim JC. Characterization of mutator pathway in younger-age-onset colorectal adenocarcinomas. *J Korean Med Sci.* 2003;18(3):387-91.
37. Liu B, Farrington SM, Peterson GM, Hamilton SR, Parsons R, Papadopoulos N, et al. Genetic instability occurs in the majority of young patients with colorectal cancer. *Nat Med.* 1995;1(4):348-52.
38. Lukish JR, Muro K, DeNobile J, Katz R, Williams J, Cruess DF, et al. Prognostic significance of DNA replication errors in young patients with colorectal cancer. *Ann Surg.* 1998;227(1):51-6.

39. Ho JW, Yuen ST, Chung LP, Kwan KY, Chan TL, Leung SY, et al. Distinct clinical features associated with microsatellite instability in colorectal cancers of young patients. *Int J Cancer*. 2000;89(4):356-60.
40. Mäkelä JT, Kiviniemi H. Clinicopathological features of colorectal cancer in patients under 40 years of age. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25(7):823-8.
41. Klos CL, Montenegro G, Jamal N, Wise PE, Fleshman JW, Safar B, Dharmarajan S. Segmental versus extended resection for sporadic colorectal cancer in young patients. *J Surg Oncol*. 2014;110(3):328-32.
42. Lynch PM. How helpful is age at colorectal cancer onset in finding hereditary nonpolyposis colorectal cancer? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):458-60.

Recebido em: 25/11/2016

Aceito para publicação em: 06/01/2017

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Fábio Guilherme C. M. de Campos

E-mail: fgmcampos@terra.com.br