

UNIVERSIDADE DO PLANALTO CATARINENSE
CURSO DE BIOMEDICINA

**ANÁLISE DOS FATORES HISTOPATOLÓGICOS NO ADENOCARCINOMA
COLORRETAL**

VINÍCIUS SELL

LAGES, SC
2025

**ANÁLISE DOS FATORES HISTOPATOLÓGICOS NO ADENOCARCINOMA
COLORRETAL**

Trabalho apresentado como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina.

Acadêmico: Vinícius Sell

Orientadora: Prof.^a Ma. Dhébora Mozena Dall'Igna.

LAGES, SC

2025

FOLHA DE APROVAÇÃO

Trabalho de Pesquisa como conclusão aprovado como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina pela Universidade do Planalto Catarinense.

Banca Examinadora:

Ma. Dhébora Mozena Dall'Igna

Orientador

Ma. Patrícia da Rosa

Juliano Luiz de Lima

Lages, novembro de 2025

AGRADECIMENTOS

A Deus, por toda força durante a graduação.

À toda minha família, principalmente aos meus pais Edílio e Cristiane, e meu irmão Gabriel.

Aos meus amigos, particularmente a Patrícia.

À Universidade do Planalto Catarinense – UNIPLAC.

A todo o corpo docente do curso.

À minha orientadora Dhébora e minha professora de TCC Rosileia.

Às técnicas dos laboratórios da universidade.

À diretora técnica e médica Patrícia, do laboratório de anatomia patológica
que possibilitou esta pesquisa e aos demais funcionários.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Presença de adenocarcinoma por sexo.....	11
Figura 2. Relação do grau histológico por sexo	12
Figura 3. Relação da presença de infiltração perineural por sexo.....	13
Figura 4. Relação da presença de invasão linfática por sexo	13
Figura 5. Relação do grau de <i>Tumor Budding</i> por sexo	14

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO GERAL	7
INTRODUÇÃO	9
METODOLOGIA	10
RESULTADOS.....	11
DISCUSSÃO.....	14
CONCLUSÃO	20
REFERÊNCIAS	21

INTRODUÇÃO GERAL

Este trabalho teve como objetivo verificar a ocorrência de adenocarcinoma em pacientes submetidos a ressecção cirúrgica de cólon e reto. Buscou-se correlacionar o adenocarcinoma com outros fatores histopatológicos e marcadores imunohistoquímicos, assim como o sexo dos pacientes.

A pesquisa foi executada a partir da colaboração com um laboratório particular de anatomia patológica da Serra Catarinense, o qual dispôs a sua base de dados para a obtenção dos dados analisados.

Espera-se que os resultados apresentados auxiliem na percepção da importância do diagnóstico correto, possibilitando um melhor encaminhamento dos pacientes acometidos em relação ao tratamento adequado.

O trabalho de pesquisa apresentado neste documento no formato de artigo científico é requisito para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

ANÁLISE DOS FATORES HISTOPATOLÓGICOS NO ADENOCARCINOMA COLORRETAL

ANALYSIS OF HISTOPATHOLOGICAL FACTORS IN COLORECTAL ADENOCARCINOMA

Vinícius Sell¹; Dhébora Mozena Dall'Igna²

1. Acadêmico do Curso de Biomedicina - UNIPLAC

2. Prof.^a Ma. do Curso de Biomedicina – UNIPLAC

*Autor para Correspondência: Vinícius Sell, Rua João Gutemberg, 144, Bairro São Miguel, CEP 88525-200. E-mail: vinicius_sell@uniplacslages.edu.br. Fone: (49) 99941-0676.

RESUMO

O câncer colorretal (CCR) constitui uma das principais causas de morbimortalidade por neoplasias malignas no mundo, representando um desafio significativo para a saúde pública. Este estudo teve como objetivo verificar a ocorrência de adenocarcinoma colorretal em pacientes submetidos à ressecção cirúrgica, bem como sua relação com fatores histopatológicos e marcadores imunohistoquímicos. A pesquisa foi realizada em um laboratório de anatomia patológica da região Serrana de Santa Catarina, a partir da análise de 100 laudos histopatológicos de cólon e reto emitidos entre setembro de 2022 e setembro de 2025. Foram avaliados dados de sexo, idade, localização anatômica do tumor, grau histológico, presença de infiltração perineural, invasão linfática, grau de *tumor budding* e resultados da imunohistoquímica para instabilidade de microssatélites (*MSI*). Dos 100 laudos analisados, 92 apresentaram diagnóstico de adenocarcinoma invasivo, com maior prevalência em homens (55,4%) e predomínio na região retossísmoide. A maioria dos tumores foi classificada como de baixo grau histológico, com 33,66% apresentando infiltração perineural e 40% invasão linfática. A análise estatística não revelou associação significativa entre o sexo dos pacientes e as variáveis histopatológicas ($p>0,05$). A pesquisa imunohistoquímica mostrou que 84,61% dos casos foram *MSI-L* e 15,38% *MSI-H*, predominando em mulheres. Os achados corroboram dados da literatura nacional e internacional, reforçando que o adenocarcinoma colorretal invasivo apresenta comportamento semelhante entre os sexos, com perfil histopatológico compatível com casos esporádicos.

Palavras-chave: Câncer colorretal; adenocarcinoma; biomarcadores.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is one of the leading causes of morbidity and mortality from malignant neoplasms worldwide, representing a significant public health challenge. This study aimed to verify the occurrence of colorectal adenocarcinoma in patients undergoing surgical resection, as well as its relationship with histopathological factors and immunohistochemical markers. The research was conducted in an anatomical pathology

laboratory in the Serrana region of Santa Catarina, Brazil, through the analysis of 100 histopathological reports of colon and rectum specimens issued between September 2022 and September 2025. Data on sex, age, anatomical tumor location, histological grade, presence of perineural infiltration, lymphatic invasion, tumor budding grade, and immunohistochemical results for microsatellite instability (MSI) were evaluated. Of the 100 reports analyzed, 92 showed a diagnosis of invasive adenocarcinoma, with a higher prevalence in men (55.4%) and predominance in the rectosigmoid region. Most tumors were classified as low-grade, with 33.66% showing perineural infiltration and 40% lymphatic invasion. Statistical analysis revealed no significant association between patient sex and histopathological variables ($p>0.05$). Immunohistochemical analysis showed that 84.61% of cases were MSI-L and 15.38% MSI-H, with predominance among women. The findings corroborate national and international data, reinforcing that invasive colorectal adenocarcinoma exhibits similar behavior between sexes, with a histopathological profile consistent with sporadic cases.

Key-words: Colorectal cancer; adenocarcinoma; biomarkers.

INTRODUÇÃO

De acordo com Yin *et al.* (2021), o câncer é definido pelo crescimento desregulado de células anormais e por uma resposta inadequada do sistema imunológico, sendo a segunda principal causa de morte em todo o mundo, tendo sido alvo constante de pesquisas e avanços acelerados na área biomédica globalmente.

O câncer de pulmão é o tipo mais frequentemente diagnosticado no mundo, representando 12,4% de todos os casos, seguido pelos cânceres de mama feminina (11,6%), colorretal (9,6%), de próstata (7,3%) e de estômago (4,9%), sendo o câncer de pulmão a principal causa de óbito por câncer, sendo responsável por 18,7% das mortes, seguido pelos cânceres colorretal (9,3%), hepático (7,8%), de mama feminina (6,9%) e de estômago (6,8%) (Bray *et al.*, 2024). Entre as mulheres, o câncer de mama ocupa o primeiro lugar tanto em incidência quanto em mortalidade, seguido pelos cânceres de pulmão e colorretal; já entre os homens, o câncer de pulmão é o mais comum e letal, seguido pelo câncer de próstata e colorretal em relação à incidência, e pelos cânceres de fígado e colorretal no que diz respeito às mortes (Bray *et al.*, 2024).

O câncer colorretal (CCR) está entre os tipos de câncer mais frequentes e representa um importante desafio para a saúde pública global. Ele ocupa a terceira posição em incidência e a segunda em número de mortes no mundo (Bray *et al.*, 2018). É mais frequente em países ocidentais, como Estados Unidos, Canadá, nações europeias, assim como na Nova Zelândia e Austrália (Haggar; Boushey, 2009).

A origem do câncer colorretal é bastante complexa, resultando da interação entre fatores genéticos e ambientais (Louis; Hold; Flint, 2014). Entre os fatores ambientais que

contribuem significativamente para o desenvolvimento do CCR esporádico estão a alimentação no estilo ocidental, o tabagismo, o ganho de peso e a obesidade, o diabetes e o consumo excessivo de álcool (Cheng; Ling; Li, 2020).

A progressão do epitélio colônico normal para a displasia ocorre por meio do acúmulo gradual de alterações genéticas, que culminam no desenvolvimento do carcinoma (Menon; Cagir, 2025). Essas alterações são vistas em genes supressores de tumor, oncogenes ou genes relacionados a mecanismo de reparo de DNA (Fearon; Vogelstein, 1990), e suas origens classificam os carcinomas colorretais em esporádicos, hereditários e familiares (Mármol *et al.*, 2017). As mutações pontuais (adquiridas ao longo da vida) não estão relacionadas a síndromes hereditárias e afetam apenas células isoladas e suas linhagens subsequentes (Mármol *et al.*, 2017), sendo os cânceres originados dessas mutações conhecidos como esporádicos, representando até 70% dos casos de CCR.

O presente estudo tem como objetivo verificar a ocorrência de adenocarcinoma em pacientes submetidos a ressecção cirúrgica, assim como sua relação com fatores histopatológicos e marcadores imunohistoquímicos.

METODOLOGIA

O estudo foi realizado em um laboratório de anatomia patológica da região Serrana do estado de Santa Catarina, a partir de laudos histopatológicos de pacientes que tiveram suas amostras de cólon e reto submetidas ao local para processamento e análise histológica, no período de setembro de 2022 a setembro de 2025. Foram analisados 100 laudos.

Foi feita uma busca de laudos no *software aplIS*, versão 2025.6.2 do próprio laboratório, utilizando a topografia colectomia, ileocolectomia e retossigmoidectomia, no período de tempo determinado, no qual todos os laudos que foram obtidos através da pesquisa, foram analisados, averiguando as informações de diagnóstico conclusivo, presença de adenocarcinoma e alterações histopatológicas observadas, encontradas na seção de microscopia do laudo, além dos dados de sexo e idade, na identificação do mesmo.

Os dados coletados foram submetidos à análise demográfica com relação à sexo e faixa etária/idade dos pacientes e posteriormente transcritos para o *software Excel®* na versão 2016, em forma de frequência absoluta e foram descritos sob média ± desvio padrão, tratados no *software GraphPad Prism 5* versão 10.5.0. Tais dados foram analisados e colocados em gráficos, sendo descritos por meio de frequências absolutas e relativas.

Utilizou-se o teste exato de Fisher, apropriado para tabelas de contingência com

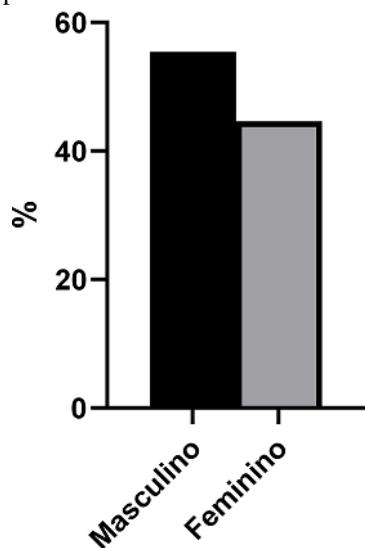
frequências menores.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Planalto Catarinense (UNIPLAC) com parecer de número: 7.759.250/2025.

RESULTADOS

Dos 100 laudos analisados, 92 resultaram em diagnóstico conclusivo de adenocarcinoma invasivo, resultando em 55,4% ($n=51$) de prevalência em homens e 44,6% ($n=41$) em mulheres, como mostra a Figura 1. A idade média foi de 63,38 anos, sob desvio padrão de 13,50 anos.

Figura 1. Presença de adenocarcinoma por sexo



Fonte: Autores (2025).

O restante foi diagnosticado como neoplasia pouco diferenciada (4), neoplasia maligna pouco diferenciada (1), neoplasia intramucosa de baixo grau (1), neoplasia de padrão endócrino (1), e adenoma viloso com displasia de alto grau (1).

Quanto ao local onde mais observou-se presença de adenocarcinoma invasivo, destaca-se o retossígmoide com 43 aparições, cólon sigmoide com 9, cólon sem especificação com 7, ceco, cólon ascendente e cólon esquerdo com 6 aparições cada.

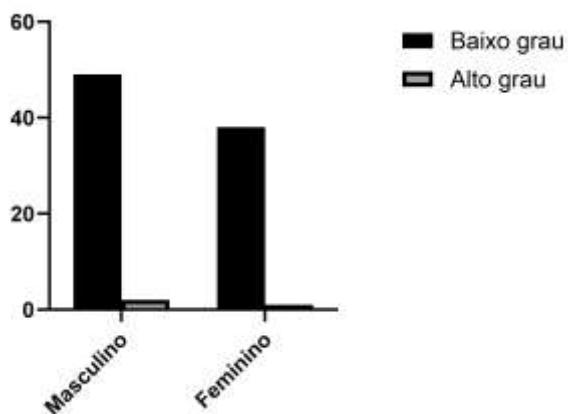
Retossígmoidectomia foi realizada em 45 pacientes, sendo 60% (27) em homens e 40% (18) em mulheres. Ileocolectomia foi feita 26 vezes, onde 15 eram homens (57,69%) e 11 eram mulheres (42,30%). Colectomia foi executada em 27 pacientes, dos quais 62,96% eram mulheres (17) e 37,03% eram homens (10). Já a amputação de reto foi realizada em 2 pacientes, sendo um homem e uma mulher. Foi feita uma análise estatística para verificar se

há associação entre o sexo dos pacientes e o procedimento cirúrgico realizado (amputação de reto, retossigmoidectomia, ileocolectomia e colectomia). Para isso, utilizou-se o teste exato de Fisher, apropriado para tabelas de contingência com frequências menores. O valor de p obtido foi de 0,2302, sem significância estatística considerando o nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

O resultado indica que não houve associação estatisticamente significativa entre o sexo dos pacientes e o tipo de procedimento cirúrgico realizado. Ou seja, os procedimentos foram distribuídos de maneira semelhante entre homens e mulheres, sem predomínio relevante de um tipo específico em determinado sexo.

Igualmente, foram feitas outras análises estatísticas, verificando o grau histológico da lesão em relação ao sexo (Figura 2), presença ou ausência de infiltração perineural em relação ao sexo (Figura 3), presença ou ausência de invasão linfática em relação ao sexo (Figura 4), e relação entre o sexo dos pacientes com o grau de *Tumor Budding* (Figura 5). Todas essas análises foram observadas e descritas em 90 casos em que o adenocarcinoma invasivo foi tido como diagnóstico.

Figura 2. Relação do grau histológico por sexo

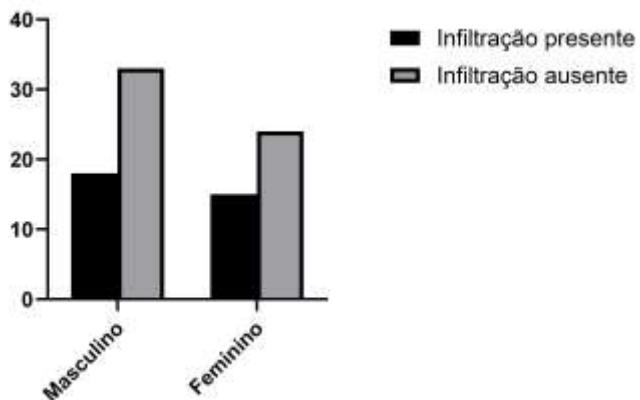


Fonte: Autores (2025).

O grau histológico foi descrito como baixo grau em 96,08% dos homens (49) e 97,44% das mulheres (38). Alto grau foi visto em apenas 3,92% dos homens (2) e 2,56% das mulheres (1). A distribuição entre os sexos foi semelhante, com nenhuma diferença estatisticamente significativa ($p>0,9999$), ou seja, não há associação significativa entre o sexo dos pacientes e o grau histológico do adenocarcinoma colorretal.

Foi analisado a relação entre o sexo dos pacientes com a infiltração perineural nos casos de adenocarcinoma (Figura 3).

Figura 3. Relação da presença de infiltração perineural por sexo

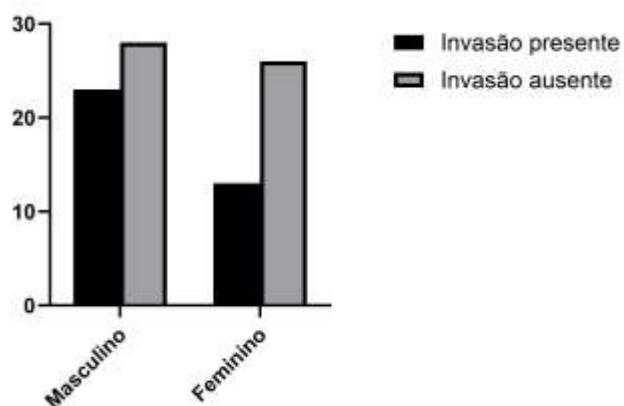


Fonte: Autores (2025).

A infiltração perineural foi presente em 33 pacientes, onde 54,55% eram homens (18) e 45,45% eram mulheres (15), ou seja, não houve associação estatística significativa ($p=0,8269$) entre o sexo dos pacientes e a presença de infiltração perineural. As proporções entre homens e mulheres foram semelhantes, sugerindo que esse fator histopatológico não varia significativamente conforme o sexo na amostra analisada.

De forma semelhante, foi feita uma análise estatística para verificar a associação entre o sexo dos pacientes e a presença de invasão linfática, conforme mostra a Figura 4.

Figura 4. Relação da presença de invasão linfática por sexo



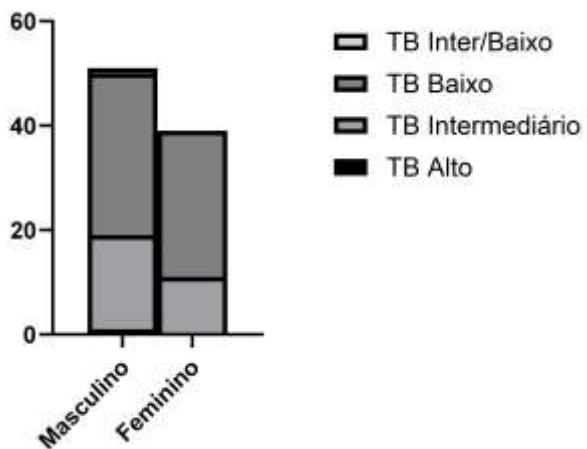
Fonte: Autores (2025).

Dos pacientes que tiveram invasão linfática presente, 63,89% eram homens (23) e 36,11% eram mulheres (13). Já os pacientes sem invasão linfática, 51,85% eram homens (28) e 48,15% eram mulheres (26). O resultado indica que não houve associação estatisticamente significativa entre o sexo dos pacientes e a presença de invasão linfática. Embora a proporção

de invasão linfática seja numericamente maior em homens, essa diferença não é estatisticamente relevante na amostra analisada ($p=0,2851$).

Uma outra avaliação indicou que não houve associação estatisticamente significativa ($p=0,6642$) entre o sexo dos pacientes e o grau de *Tumor Budding* (Bd). Dos resultados de *Tumor Budding* baixo (Bd1), 52,54% (31) eram homens e 47,45% (28) eram mulheres. *Tumor Budding* intermediário (Bd2) foi descrito em 18 homens (62,06%) e 11 mulheres (37,93%). Já o *Tumor Budding* alto (Bd3) foi visto em um paciente masculino (1,11% do total de exames descritos ($n=90$)). Em um paciente masculino, foi descrito *Tumor Budding* baixo/intermediário, pois ele tinha duas lesões no cólon. Esses dados são evidenciados na Figura 5.

Figura 5. Relação do grau de *Tumor Budding* por sexo



Fonte: Autores (2025).

Além desses fatores histopatológicos, foi feita uma busca sobre quais exames foram submetidos a imunohistoquímica para pesquisa de instabilidade de microssatélites (*MSI*). Foram feitos 26 exames para pesquisa de *MSI*, onde metade eram homens e metade eram mulheres. Desses 26 exames, 22 deram como *MSI-L*, ou seja, 84,61% dos pacientes tiveram baixa probabilidade para instabilidade de microssatélites (54,54% eram homens (12) e 45,45% eram mulheres (10)). Apenas 4 exames tiveram como resultado alta instabilidade de microssatélites (*MSI-H*), dos quais, 25% eram homens (1) e 75% eram mulheres (3).

DISCUSSÃO

O câncer colorretal (CCR) está entre uma das mais frequentes causas de morte por câncer no mundo (Wong *et al.*, 2021). Segundo dados do INCA (2023), estima-se que

ocorram 45.630 novos casos para o triênio 2023-2025, sendo 21.970 casos em homens e 23.660 em mulheres.

Cerca de 70% dos casos de CCR seguem uma sequência específica de mutações que se reflete em uma progressão morfológica característica — iniciando com a formação de um adenoma e evoluindo até o estágio de carcinoma (Mármol *et al.*, 2017). A mutação inicial ocorre no gene supressor tumoral *adenomatous polyposis coli* (*APC*), desencadeando a formação de adenomas benignos, também conhecidos como pólipos (Mármol *et al.*, 2017). Segundo Mármol *et al.* (2017), estima-se que cerca de 15% desses adenomas progridam para carcinoma ao longo de um período de dez anos.

Neste estudo, observou-se prevalência de 55,4% em homens e 44,6% em mulheres, assemelhando-se a um estudo realizado no Reino Unido, em 2018, que mostrou uma prevalência maior em homens no CCR entre os anos 2010-2012, com uma taxa de 55,95% em homens e 44,03% em mulheres (White *et al.*, 2018). Outro estudo corrobora estes dados: Losurdo *et al.* (2022) realizaram uma análise de 1603 pacientes de um Hospital Universitário na Itália entre 11 de novembro de 2004 e 31 de dezembro de 2017, onde a prevalência entre homens e mulheres foi de 52,6% (843) e 47,4% (760), respectivamente, semelhantes ao presente estudo.

Esta prevalência maior em homens se deve a vários fatores biológicos e comportamentais (Cook *et al.*, 2009; Cook *et al.*, 2011; Edgren *et al.*, 2012; CANCER RESEARCH UK; NCIN; MEN'S HEALTH FORUM, 2013). Os homens tendem a ter uma dieta mais rica em carnes vermelhas e processadas, e são mais propensos ao etilismo e tabagismo (Schütze *et al.*, 2011; Chang *et al.*, 2014; Page *et al.*, 2016). Ainda, segundo Tchernof e Després (2013), o acúmulo de gordura visceral é mais propenso de ocorrer em homens, sendo este um risco aumentado de CCR (Moghaddam; Woodward; Huxley, 2007; Basset *et al.*, 2010; Marino *et al.*, 2011).

Outros estudos também mostraram que os hormônios femininos têm suma importância na proteção contra o CCR (Franceschi *et al.*, 2000; Majek *et al.*, 2013). Segundo Foley *et al.* (2000), os estrogênios exercem efeito supressor sobre o crescimento tumoral, sendo observada menor expressão de seus receptores nos tecidos malignos do cólon.

Nesta pesquisa, os locais anatômicos mais prevalentes onde o adenocarcinoma invasivo foi diagnosticado foram o retossísmoide com 43 aparições, sendo 55,81% em homens (24) e 44,18% em mulheres (19). Côlon sigmoide teve 9 aparições, sendo 8 delas em mulheres e 1 em homem (88,88% e 11,11%, respectivamente). Côlon sem especificação com 7 aparições, sendo 4 homens e 3 mulheres (57,14% e 42,85%, respectivamente). Ceco, côlon

ascendente e cólon esquerdo tiveram 6 aparições cada, onde ceco e cólon esquerdo tiveram proporções iguais (50% para cada sexo), e cólon ascendente com 4 aparições em homens e 2 em mulheres (66,66% e 33,33%, respectivamente).

No estudo feito no Reino Unido, mostrou-se que os casos de CCR no reto, junção retossigmaide e cólon sigmoide foram maiores em homens do que em mulheres, representando 61,58% e 49,51% dos casos totais, respectivamente (CANCER RESEARCH UK, 2022). A proporção em homens nesta presente pesquisa mostrou-se semelhante ao estudo do Reino Unido, onde 58,82% dos casos de CCR em homens foram nessas regiões anatômicas, e 65,85% dos casos de CCR em mulheres, o que teve uma diferença estatística pouco significativa.

Já em casos de CCR no lado direito, a proporção no estudo do Reino Unido foi maior em mulheres do que em homens, onde ceco e cólon ascendente representaram 17,2% e 9,8% dos casos, respectivamente, contra 12,2% e 7,3% nos homens (CANCER RESEARCH UK, 2022). Neste presente estudo, ceco e cólon ascendente representaram 5,88% e 7,84% dos casos em homens, respectivamente, e 7,31% e 4,87% em mulheres, respectivamente, o que não condiz com o estudo do Reino Unido, mas sem uma diferença estatística significativa devido ao tamanho amostral menor.

De acordo com Kim *et al.* (2015), o câncer de cólon direito é mais comum de ser diagnosticado em mulheres do que em homens, porém neste presente estudo os resultados foram diferentes, onde o CCR no lado direito foi mais comum nos homens, mas sem uma diferença estatística significativa. Em um estudo realizado em algumas cidades no Brasil, entre os anos 2000-2011, dos 37.209 casos analisados de CCR, 14% dos casos foram encontrados no cólon direito (abrangendo ceco, cólon ascendente, e parte do cólon transverso), 41% dos casos foram no cólon esquerdo (abrangendo porção final do cólon transverso, cólon ângulo esplênico, cólon descendente, cólon sigmoide e junção retossigmaide), e 45% dos casos foi na porção retal (Pullig *et al.*, 2019). Nesta presente pesquisa, a maior parte dos casos de CCR foi encontrada no lado esquerdo, o que concorda com o estudo realizado no Brasil.

De modo geral, observa-se que as mulheres tendem a apresentar maior frequência de tumores no cólon direito, o que leva a indicações mais comuns de hemicolectomia direita ou ileocolectomia, enquanto os homens apresentam maior prevalência de tumores localizados no reto e cólon esquerdo, resultando em maior proporção de retossigmoidectomias (White *et al.*, 2018; Jochum *et al.*, 2024).

De acordo com um estudo realizado na França, entre janeiro de 2018 e dezembro de

2019, onde foi analisada a diferença entre o sexo e procedimentos cirúrgicos oncológicos no geral, as mulheres foram mais submetidas a colectomia direita, embora os homens tenham sido mais frequentemente submetidos a ressecção retal e colectomia esquerda (Jochum *et al.*, 2024), o que em parte condiz com a presente pesquisa onde os homens foram mais frequentemente submetidos a ressecções do lado esquerdo do cólon.

A classificação do grau histológico se baseia na porcentagem de formação de glândulas, sendo os adenocarcinomas bem diferenciados aqueles cuja porcentagem é superior a 95% do tumor, adenocarcinomas moderadamente diferenciados possuem de 50 a 95%, e adenocarcinomas pouco diferenciados ou indiferenciados a porcentagem diminui para menos de 50% do tumor (COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS, 2017). Os tumores classificados como pouco diferenciados ou indiferenciados correspondem de 5% a 10% dos casos de CCR, sendo associados, inclusive, a desfechos adversos (Egashira *et al.*, 2004; Ueno *et al.*, 2004; Cooper, 2007; Ishii *et al.*, 2009; Bosch *et al.*, 2013; Miyachi *et al.*, 2015).

Estes dados se assemelham ao da presente pesquisa, onde, de 90 pacientes com adenocarcinoma em que foi relatado este fator histopatológico, 87 foram considerados de baixo grau (bem e moderadamente diferenciados), representando 96,66% dos casos (sendo 49 homens e 38 mulheres), e 3,33% foram considerados de alto grau (sendo dois homens e uma mulher). Estes dados se assemelham, também, com um estudo realizado no Brasil, em Belo Horizonte, em 2005, onde de 476 casos de CCR analisados entre janeiro de 1993 e dezembro de 2003, apenas 5,1% (24) dos casos apresentaram tumores pouco diferenciados ou indiferenciados (Pereira Júnior; Alves; Nogueira, 2005).

Outro marcador importante analisado foi a associação da infiltração perineural em relação ao sexo dos pacientes. A infiltração perineural é definida, de acordo com Batsakis (1985) e Liebig *et al.* (2009), como o crescimento de células tumorais ao redor, através ou até mesmo dentro de nervos e bainhas nervosas. Em 90 pacientes relatados, 33,66% tiveram infiltração perineural presente, dos quais 18 eram homens e 15 eram mulheres, mostrando que a proporção entre homens e mulheres foi semelhante. Em um estudo realizado nos Estados Unidos, que abrangeu 659.465 casos de adenocarcinoma de apêndice, cólon, retossísmoide ou reto, entre os anos de 2004 a 2011, foram identificados 142.034 casos descritos com infiltração perineural, sendo, ao todo, 11,1% dos pacientes com resultado positivo (15.734 casos) (Al-Sukhni *et al.*, 2017). Estes dados obtiveram uma diferença estatística significativa em relação ao presente estudo, que teve 33,66% de positividade deste fator histopatológico.

Em outro estudo, realizado em São Paulo no ano de 2004, em 320 pacientes com CCR entre os anos de 1964 e 1980, mostrou-se que infiltração neural esteve presente em 15% dos

pacientes (48 casos) (Durante *et al.*, 2004), o que contradiz o presente estudo com 33,66% dos casos (33/90), mostrando uma diferença estatística significativa entre os dados.

O primeiro estudo relacionado a invasão neural no carcinoma retal mostrou a presença de 30% nos espécimes estudados (Seefeld; Bargen, 1943) e sua presença tem variado de 9,9% a 34,5% (Horn; Dahl; Morild, 1991; Shirouzu; Isomoto; Kakegawa, 1993; Bognel *et al.*, 1995). Dessa forma, os valores obtidos neste estudo estão em conformidade com a média descrita por esses autores.

De acordo com Durante *et al.* (2004), invasão linfática é definida como a presença de células tumorais dentro de canais delimitados por endotélio, sem a presença de músculo liso, fibras elásticas ou células sanguíneas ao redor. Analisando este fator histopatológico, dos 90 pacientes relatados, 36 tiveram invasão linfática presente, representando 40% dos casos (sendo 23 homens e 13 mulheres). Observando o mesmo estudo realizado nos Estados Unidos, 139.026 pacientes tiveram a descrição de invasão linfovascular, sendo 26,3% com resultado positivo (36.625 casos) (Al-Sukhni *et al.*, 2017). O estudo realizado em São Paulo mostrou 14,1% (45 casos) de presença de invasão linfática dos 320 casos analisados (Durante *et al.*, 2004). De acordo com De Leon *et al.* (1987) e Hermanek *et al.* (1989), os índices de comprometimento vascular linfático alternam entre 12,5% a 40,9%.

Um estudo realizado no Vietnã, em 2025, analisou amostras de tecido de 107 pacientes com CCR em um Hospital Universitário de Medicina entre 2017 e 2018, e mostrou que a invasão linfática e a infiltração perineural foram vistas em 39,3% (42 casos) e 36,4% (39 casos) dos pacientes, respectivamente (Luan *et al.*, 2025), ou seja, assemelham-se ao presente estudo. Estes valores, tanto relacionados a infiltração perineural, quanto a invasão linfática, estão dentro dos valores relatados neste artigo, com 33,66% de presença de infiltração perineural e 40% de presença de invasão linfática.

De acordo com Van Wyk *et al.* (2014) e Yuan *et al.* (2017), a invasão linfática ou vascular acomete de 4,1% a 63,8% dos casos de CCR. E, segundo Chen *et al.* (2021), as taxas de incidência de infiltração perineural variam de 9% a 30% no CCR, estando, assim, os resultados deste presente artigo concordantes com os valores relatados por esses autores.

O *tumor budding*, ou brotamento tumoral, é definido como um pequeno grupo de células ou células tumorais isoladas na frente invasiva do tumor, sendo dividida, pela Conferência Internacional de Consenso sobre Brotamento Tumoral (ITBCC), em três níveis: *Tumor Budding Baixo* ou Bd1 (0-4 brotos); *Tumor Budding Intermediário* ou Bd2 (5-9 brotos) e *Tumor Budding Alto* ou Bd3 (10 ou mais brotos) (Lugli *et al.*, 2017; Hagen; Farooq, 2019).

A brotação tumoral constitui um parâmetro histopatológico útil para a estratificação de

risco dos pacientes, podendo também contribuir para a orientação das decisões terapêuticas (Mishra *et al.*, 2022). Elevados índices de brotação tumoral estão relacionados à maior probabilidade de recorrência local e de metástases à distância, refletindo, portanto, uma pior sobrevida livre de doença (Okuyama; Oya; Ishikawa, 2003). Neste estudo, dos 90 casos de adenocarcinoma onde foi descrito, os resultados de Bd1, Bd2 e Bd3 foram de 65,55% (59), 32,22% (29) e 1,11% (1), respectivamente, tendo, ainda, um paciente masculino onde Bd1 e Bd2 foram descritos juntamente.

Estes resultados se assemelham ao estudo feito no Vietnã, onde de 107 pacientes analisados com CCR, as taxas de Bd1, Bd2 e Bd3 foram de 53,5% (57), 28,0% (30) e 18,7% (20), respectivamente (Luan *et al.*, 2025).

Neste estudo, 26 pacientes foram submetidos à pesquisa de instabilidade de microssatélites, sendo 13 homens e 13 mulheres. Os resultados foram de 22 pacientes com baixa instabilidade (*MSI-L*) e quatro pacientes com alta instabilidade de microssatélites (*MSI-H*), representando 15,38% dos casos pesquisados. Dos exames com *MSI-H*, três eram mulheres (75%) e um era homem (25%).

A via de instabilidade de microssatélites (MSI) é resultado de um mecanismo de reparo de incompatibilidade deficiente (*dMMR*) (Yamamoto *et al.*, 2024). Em tumores com instabilidade de microssatélites, a capacidade de reparar sequências curtas de DNA ou repetições em tandem (de duas a cinco bases) está reduzida, favorecendo o acúmulo de mutações nessas regiões (Mármol *et al.*, 2017). O sistema de reparo por incompatibilidade proficiente (*pMMR*), responsável por manter a estabilidade dos microssatélites (*MSS*), é caracterizado pela presença de proteínas funcionalmente ativas envolvidas nesse mecanismo de reparo do DNA, como *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS1* e *PMS2* (Randrian; Evrard; Tougeron, 2021). Sendo *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1* e *PMS2* os genes com mutação em um tumor com *MSI* (Boland; Goel, 2010).

Nos 4 pacientes com *MSI*, as mutações foram detectadas nas seguintes proteínas: *MLH1* e *PMS2* em três pacientes (um homem e duas mulheres) e *MSH2* e *MSH6* foram mutadas em apenas uma mulher. A instabilidade de microssatélites é vista em 15% dos casos de CCR, de acordo com Boland; Goel (2010) e Pino; Chung (2010), o que condiz com os resultados desta pesquisa, que 15,38% dos casos pesquisados apresentaram *MSI-H*.

Segundo Mei *et al.* (2022), a porcentagem de mulheres com um sistema de reparo de DNA deficiente (*dMMR*) é maior do que em homens, evidenciando um estudo de 535 casos com CCR que mostrou que mutações em *MLH1* e *PMS2* eram mais frequentes em tumores de mulheres (Ye *et al.*, 2015), o que também se assemelha ao presente estudo. Dos quatro

exames com *MSI-H*, dois foram no retossísmoide (duas mulheres, sendo uma delas com mutação em *MLH1* e *PMS2*, e outra em *MSH2* e *MSH6*) e dois foram no cólon direito (um homem e uma mulher, sendo os dois com mutações em *MLH1* e *PMS2*), o que condiz com Li *et al.* (2020), que evidenciou uma frequência maior de mutação em *MLH1* e *PMS2* no lado direito do cólon e perda de *MSH2* e *MSH6* do lado esquerdo do cólon.

Além disso, a presença de instabilidade de microssatélites costuma estar associada a menor risco de metástases linfonodais e à distância, além de maior sobrevida livre de doença (SLD) nos estágios iniciais (Oliveira; Bretes; Furtado, 2019; Zhao *et al.*, 2019).

Os cânceres colorretais com alta instabilidade de microssatélites (*MSI-H/dMMR*) respondem de maneira diferente ao tratamento do que os CCRs com baixa instabilidade (*MSI-L/pMMR*) (Jin; Sinicrope, 2021), pois os CCRs com *MSI-H/dMMR* são mais imunogênicos, apresentando, assim, uma resposta à imunoterapia melhor (Manz *et al.*, 2021; Ooki; Shinozaki; Yamaguchi, 2021).

Por outro lado, o prognóstico favorável dos CCRs com instabilidade de microssatélites pode estar relacionado à intensa resposta imune antitumoral do hospedeiro (Chang *et al.*, 2017). De fato, esses tumores apresentam acentuada infiltração linfocitária, característica que os torna potenciais candidatos para terapias que estimulam a ativação do sistema imunológico (Gelsomino *et al.*, 2016).

CONCLUSÃO

O câncer colorretal (CCR) é um dos cânceres mais prevalentes e mortais atualmente, com milhões de casos todo ano. Este estudo evidenciou que o adenocarcinoma colorretal invasivo apresentou maior prevalência em homens (55,4%) e predominância na região retossísmoide. A análise histopatológica revelou que a maioria dos casos foi de baixo grau histológico, com baixa frequência de infiltração perineural, invasão linfática e baixo grau de *Tumor Budding*. Além disso, a pesquisa de instabilidade de microssatélites indicou que a maioria dos pacientes apresentou baixa probabilidade de *MSI*, reforçando o perfil esporádico da doença na amostra estudada.

As análises estatísticas não demonstraram associação significativa entre o sexo dos pacientes e os fatores histopatológicos avaliados, sugerindo que tais características não variam de forma relevante entre homens e mulheres. Esses achados corroboram com estudos internacionais e nacionais, reforçando padrões epidemiológicos e histológicos já descritos na literatura.

Como limitação, destaca-se o tamanho amostral relativamente restrito e a dependência de dados secundários provenientes de laudos histopatológicos, o que pode limitar a abrangência dos resultados. Além disso, a ausência de informações clínicas complementares e de seguimento dos pacientes impede uma análise prognóstica mais aprofundada. Estudos futuros com amostras maiores e dados clínicos integrados poderão contribuir para uma compreensão mais ampla dos fatores prognósticos no câncer colorretal.

REFERÊNCIAS

AL-SUKHNI, E. et al. Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer: A retrospective cohort study. **International Journal of Surgery**, v. 37, p. 42–49, 1 jan. 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.08.528>

BASSETT, J. K. et al. Body Size, Weight Change, and Risk of Colon Cancer. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 19, n. 11, p. 2978–2986, 24 set. 2010. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0543.

BATSAKIS, J. G. Nerves and Neurotropic Carcinomas. **Annals of Otology, Rhinology & Laryngology**, v. 94, n. 4, p. 426–427, jul. 1985.

<https://doi.org/10.1177/000348948509400420>

BOGNEL, C. et al. Prognostic value of neural invasion in rectal carcinoma: A multivariate analysis on 339 patients with curative resection. **European Journal of Cancer**, v. 31, n. 6, p. 894–898, 1 jun. 1995. DOI: 10.1016/0959-8049(95)00077-1.

BOLAND, C. R.; GOEL, A. Microsatellite Instability in Colorectal cancer. **Gastroenterology**, v. 138, n. 6, p. 2073-2087.e3, maio 2010. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.064.

BOSCH, S. L. et al. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. **Endoscopy**, v. 45, n. 10, p. 827–841, 24 jul. 2013. DOI: 10.1055/s-0033-1344238.

BRAY, F. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 12 set. 2018. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.

BRAY, F. et al. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 74, n. 3, p. 229–263, 4 abr. 2024. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.

CANCER RESEARCH UK; NATIONAL CANCER INTELLIGENCE NETWORK; MEN'S HEALTH FORUM. Excess cancer burden in men. Londres: Cancer Research UK, NCIN, Leeds Met University, 2013. Disponível em:

https://www.menshealthforum.org.uk/sites/default/files/pdf/excess_cancer_men_jan13.pdf.

Acesso em: 2 nov. 2025.

CANCER RESEARCH UK. Bowel cancer incidence statistics. Londres: Cancer Research UK, 2022. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bowel-cancer/incidence#heading-One>. Acesso em: 1 nov. 2025.

CHANG, L.-C. et al. Metabolic syndrome and smoking may justify earlier colorectal cancer screening in men. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 79, n. 6, p. 961–969, 25 jan. 2014. DOI: 10.1016/j.gie.2013.11.035.

CHANG, L. et al. Expanding Role of Microsatellite Instability in Diagnosis and Treatment of Colorectal Cancers. **Journal of Gastrointestinal Cancer**, v. 48, n. 4, p. 305–313, 11 jul. 2017. DOI: 10.1007/s12029-017-9991-0.

CHEN, K. et al. Pathological Features and Prognostication in Colorectal Cancer. **Current Oncology**, v. 28, n. 6, p. 5356–5383, 13 dez. 2021.
<https://doi.org/10.3390/curroncol28060447>.

CHENG, Y.; LING, Z.; LI, L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 30 nov. 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.615056.

COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum: Version Colon Rectum 4.0.1.0, June 2017. Disponível em: <https://documents.cap.org/protocols/cp-gilower-colonrectum-17protocol-4010.pdf>. Acesso em: 1 nov. 2025.

COOK, M. B. et al. Sex Disparities in Cancer Incidence by Period and Age. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 18, n. 4, p. 1174–1182, 31 mar. 2009. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1118.

COOK, M. B. et al. Sex Disparities in Cancer Mortality and Survival. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 20, n. 8, p. 1629–1637, 12 jul. 2011.
DOI:10.1158/1055-9965.EPI-11-0246.

COOPER, H. S. Pathology of the endoscopically removed malignant colorectal polyp. **Current Diagnostic Pathology**, v. 13, n. 6, p. 423–437, 12 nov. 2007.
DOI:10.1016/j.cdip.2007.06.002.

DE LEON, M. L. et al. Colorectal cancer: Lahey Clinic experience, 1972–1976. An analysis of prognostic indicators. **Diseases of the colon and rectum**, v. 30, n. 4, p. 237–242, abr. 1987. DOI: 10.1007/BF02556162.

DURANTE, A. P. et al. Importância da invasão neural e linfática no prognóstico do adenocarcinoma colorretal. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 50, n. 1, p. 21–26, 1 jan. 2004. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302004000100029>.

EDGREN, G. et al. Enigmatic sex disparities in cancer incidence. **European Journal of Epidemiology**, v. 27, n. 3, p. 187–196, 3 jan. 2012. DOI: 10.1007/s10654-011-9647-5.

EGASHIRA, Y. et al. Analysis of pathological risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive colon cancer. **Modern Pathology**, v. 17, n. 5, p. 503–511, maio 2004. DOI: 10.1038/modpathol.3800030.

FEARON, E. R.; VOGELSTEIN, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. **Cell**, v. 61, n. 5, p. 759–767, jun. 1990. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90186-i.

FOLEY, E. F. et al. Selective loss of estrogen receptor beta in malignant human colon. **Cancer research**, v. 60, n. 2, p. 245–8, Autumn 2000. PMID: 10667568.

FRANCESCHI, S. et al. Menopause and colorectal cancer. **British Journal of Cancer**, v. 82, n. 11, p. 1860–1862, 2000. DOI: 10.1054/bjoc.1999.1084.

GELSONINO, F. et al. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. **Cancer Treatment Reviews**, v. 51, p. 19–26, dez. 2016. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.10.005.

HAGEN, C. E.; FAROOQ, A. Histologic Evaluation of Malignant Polyps and Low-Stage Colorectal Carcinoma. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 143, n. 12, p. 1450–1454, dez. 2019. DOI: 10.5858/arpa.2019-0291-RA.

HAGGAR, F.; BOUSHEY, R. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. **Clinics in Colon and Rectal Surgery**, v. 22, n. 04, p. 191–197, nov. 2009. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1242458>.

HERMANEK, P.; GUGGENMOOS-HOLZMANN, I.; GALL, F. P. Prognostic factors in rectal carcinoma. **Diseases of the Colon & Rectum**, v. 32, n. 7, p. 593–599, 1 jul. 1989. DOI: 10.1007/BF02554180.

HORN, A.; DAHL, O.; MORILD, I. Venous and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma. **Diseases of the Colon & Rectum**, v. 34, n. 9, p. 798–804, 1 set. 1991. <https://doi.org/10.1007/BF02051074>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 1 nov. 2025.

ISHII, M. et al. Lymphatic vessel invasion detected by monoclonal antibody D2-40 as a predictor of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 24, n. 9, p. 1069–1074, 21 abr. 2009. DOI: 10.1007/s00384-009-0699-x.

JIN, Z.; SINICROPE, F. A. Prognostic and Predictive Values of Mismatch Repair Deficiency in Non-Metastatic Colorectal Cancer. **Cancers**, v. 13, n. 2, p. 300, 15 jan. 2021. DOI: 10.3390/cancers13020300.

JOCHUM, F. et al. Sex-related differences in oncological surgery and postoperative outcomes: comprehensive, nationwide study in France. **British journal of surgery**, v. 111, n. 8, 1 ago. 2024. DOI: 10.1093/bjs/znae179.

KIM, S.-E. et al. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 17, p. 5167, 2015. DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5167.

LI, J. et al. Clinicopathologic characteristics of resectable colorectal cancer with mismatch repair protein defects in Chinese population. **Medicine**, v. 99, n. 24, p. e20554, 12 jun. 2020. DOI: 10.1097/MD.00000000000020554.

LIEBIG, C. et al. Perineural invasion in cancer. **Cancer**, v. 115, n. 15, p. 3379–3391, 1 ago. 2009. DOI: 10.1002/cncr.24396.

LOSURDO, P. et al. Survival and long-term surgical outcomes after colorectal surgery: are there any gender-related differences? **Updates in Surgery**, v. 74, n. 4, p. 1337–1343, 9 jul. 2022. DOI: 10.1007/s13304-022-01323-4.

LOUIS, P.; HOLD, G. L.; FLINT, H. J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. **Nature reviews. Microbiology**, v. 12, n. 10, p. 661–72, 2014. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3344>.

LUAN, D. T. et al. Revealing the Role of Tumor Budding in Predicting Survival in Colorectal Adenocarcinoma. **Biomedical Research and Therapy**, v. 12, n. 7, p. 7547–7558, 31 jul. 2025. <https://doi.org/10.15419/x3nw8f77>.

LUGLI, A. et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. **Modern Pathology**, v. 30, n. 9, p. 1299–1311, 26 maio 2017. DOI: 10.1038/modpathol.2017.46

MAJEK, O. et al. Sex Differences in Colorectal Cancer Survival: Population-Based Analysis of 164,996 Colorectal Cancer Patients in Germany. **PLoS ONE**, v. 8, n. 7, p. e68077, 5 jul. 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0068077.

MANZ, S. M. et al. Efficacy and side effects of immune checkpoint inhibitors in the treatment of colorectal cancer. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 14, p. 175628482110020, jan. 2021. DOI: 10.1177/17562848211002018.

MARINO, M. et al. Nutrition and human health from a sex–gender perspective. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 32, n. 1, p. 1–70, fev. 2011. DOI: 10.1016/j.mam.2011.02.001.

MÁRMOL, I. et al. Colorectal Carcinoma: a General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 1, p. 197, 19 jan. 2017. DOI: 10.3390/ijms18010197.

MEI, W.-J. et al. Clinicopathological characteristics of high microsatellite instability/mismatch repair-deficient colorectal cancer: A narrative review. **Frontiers in immunology**, v. 13, 23 dez. 2022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1019582>.

MENON, G.; CAGIR, B. *Colon Cancer*. In: **STATPEARLS** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>. Acesso em: 26 jun. 2025.

MISHRA, P. P. et al. Tumour budding in colorectal carcinoma: Association with other histopathological prognostic parameters. **IP Archives of Cytology and Histopathology Research**, v. 7, n. 1, p. 26–31, 15 mar. 2022. DOI: 10.18231/j.achr.2022.006.

MIYACHI, H. et al. Management of T1 colorectal cancers after endoscopic treatment based on the risk stratification of lymph node metastasis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 31, n. 6, p. 1126–1132, 7 dez. 2015. DOI: 10.1111/jgh.13257.

MOGHADDAM, A. A.; WOODWARD, M.; HUXLEY, R. Obesity and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of 31 Studies with 70,000 Events. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 16, n. 12, p. 2533–2547, 1 dez. 2007. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0708.

OKUYAMA, T.; OYA, M.; ISHIKAWA, H. Budding as a useful prognostic marker in pT3 well- or moderately-differentiated rectal adenocarcinoma. **Journal of Surgical Oncology**, v. 83, n. 1, p. 42–47, 21 abr. 2003. <https://doi.org/10.1002/jso.10230>.

OLIVEIRA, A. F.; BRETES, L.; FURTADO, I. Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic dMMR/MSI-H Colorectal Cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 9, 14 maio 2019. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00396>.

OOKI, A.; SHINOZAKI, E.; YAMAGUCHI, K. Immunotherapy in Colorectal Cancer: Current and Future Strategies. **Journal of the Anus, Rectum and Colon**, v. 5, n. 1, p. 11–24, 28 jan. 2021. DOI: 10.23922/jarc.2020-064.

PAGE, P. et al. National Diet and Nutrition Survey Results from Years 5 and 6 (combined) of the Rolling Programme (2012/2013 – 2013/2014). www.repository.cam.ac.uk, 9 set. 2016. DOI: 10.17863/CAM.96881.

PEREIRA JÚNIOR, T.; ALVES, A. J. DA C.; NOGUEIRA, A. M. M. F. Câncer colorretal: análise anatomo-patológica de 476 colectomias consecutivas em Belo Horizonte (MG). **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 41, n. 3, p. 175–184, jun. 2005. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442005000300007>

PINO, M. S.; CHUNG, D. C. The Chromosomal Instability Pathway in Colon Cancer. **Gastroenterology**, v. 138, n. 6, p. 2059–2072, maio 2010. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.065.

PULLIG, E. A. et al. Análise do padrão de localização anatômica do câncer colorretal no Brasil desde o ano 2000. **Revista Educação em Saúde**, v. 7, n. 2, p. 3-12, 2019. Disponível em: <https://periodicos.unievangelica.edu.br/index.php/educacaoemsaudade/article/view/3289/2823>. Acesso em: 2 nov. 2025.

RANDRIAN, V.; EVRARD, C.; TOUGERON, D. Microsatellite Instability in Colorectal Cancers: Carcinogenesis, Neo-Antigens, Immuno-Resistance and Emerging Therapies. **Cancers**, v. 13, n. 12, p. 3063, 19 jun. 2021. DOI: 10.3390/cancers13123063.

SCHÜTZE, M. et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. **BMJ**, v. 342, n. apr07 1, p. d1584–

d1584, 7 abr. 2011. DOI: 10.1136/bmj.d1584.

SEEFELD, P. H.; BARGEN, A. J. THE SPREAD OF CARCINOMA OF THE RECTUM. **Annals of Surgery**, v. 118, n. 1, p. 76–90, jul. 1943.
DOI:10.1097/00000658-194311810-00005.

SHIROUZU, K.; ISOMOTO, H.; KAKEGAWA, T. Prognostic evaluation of perineural invasion in rectal cancer. **The American Journal of Surgery**, v. 165, n. 2, p. 233–237, fev. 1993. DOI: 10.1016/S0002-9610(05)80517-3.

TCHERNOF, A.; DESPRÉS, J.-P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. **Physiological reviews**, v. 93, n. 1, p. 359–404, 2013.
DOI: 10.1152/physrev.00033.2011.

UENO, H. et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. **Gastroenterology**, v. 127, n. 2, p. 385–394, 1 ago. 2004. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.04.022.

VAN WYK, H. C. et al. The detection and role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival in patients with node negative operable primary colorectal cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 90, n. 1, p. 77–90, 21 nov. 2014. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.11.004.

WHITE, A. et al. A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. **BMC Cancer**, v. 18, n. 1, 20 set. 2018. DOI: 10.1186/s12885-018-4786-7.

WONG, M. C. S. et al. Differences in Incidence and Mortality Trends of Colorectal Cancer Worldwide Based on Sex, Age, and Anatomic Location. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, [s. l.], v. 19, n. 5, p. 955-966.e61, 2021. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.02.026.

YAMAMOTO, H. et al. Microsatellite instability: A 2024 update. **Cancer Science**, v. 115, n. 6, p. 1738–1748, 25 mar. 2024. DOI: 10.1111/cas.16160.

YE, J.-X. et al. KRAS and BRAF gene mutations and DNA mismatch repair status in Chinese colorectal carcinoma patients. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 5, p. 1595-1605, 2015. DOI: 10.3748/wjg.v21.i5.1595.

YIN, W. et al. Cancer and stem cells. **Experimental Biology and Medicine**, v. 246, n. 16, p. 1791–1801, 5 abr. 2021. DOI: 10.1177/15353702211005390.

YUAN, H. et al. Lymphovascular invasion is a high risk factor for stage I/II colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. **Oncotarget**, v. 8, n. 28, p. 46565–46579, 16 fev. 2017. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15425>.

ZHAO, P. et al. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 12, n. 1, 31 maio 2019. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0738-1>.