

A Relação entre Metástases em Linfonodos Regionais e Fatores Prognósticos no Adenocarcinoma Esporádico de Intestino Grosso

The Relation Between Metastases in Regional Lymph Nodes and Prognostic Factors in the Sporadic Adenocarcinoma of the Large Bowel

BIANCA CECHELE MADEIRA¹; KARLA LAIS PÊGAS²;
CLÁUDIO GALEANO ZETTLER³; EDUARDO CAMBRUZZI⁴

¹ Acadêmica de Medicina da Universidade Luterana do Brasil – ULBRA; ² Médica Patologista – Santa Casa de Porto Alegre – RS; ³ Médico Patologista – Doutor em Anatomia Patológica e Citopatologia - Santa Casa de Porto Alegre - RS, Professor Adjunto de Patologia da ULBRA; ⁴ Médico Patologista – Doutor em Anatomia Patológica e Citopatologia – Professor Adjunto de Patologia da ULBRA.

MADEIRA BC; PÊGAS KL; ZETTLER CG; CAMBRUZZI E. A Relação entre Metástases em Linfonodos Regionais e Fatores Prognósticos no Adenocarcinoma Esporádico de Intestino Grosso. *Rev bras Coloproct*, 2009;29(4): 472-478.

Resumo: **Introdução:** O carcinoma colorretal corresponde a uma das neoplasias malignas mais frequentes no Brasil, sendo a terceira causa de óbito em mulheres e a quinta em homens. Determinadas características histopatológicas do tumor, como grau, tamanho e presença de metástases, podem ser correlacionadas com o tempo de sobrevida livre de doença. **Objetivo:** avaliar a associação entre metástases em linfonodos regionais e características histopatológicas no adenocarcinoma colorretal. **Método:** Foram avaliados cinquenta espécimes de colectomia por adenocarcinoma no laboratório de patologia da Ulbra entre 2006 e 2008, sendo determinados os seguintes dados: topografia, tamanho tumoral, configuração macroscópica, grau histológico, borda microscópica, presença de metástases linfonodais e estadiamento (TNM, Dukes e Astler-Coller). **Resultados:** a idade média correspondeu a 63,7 anos, com predomínio em mulheres (n=26-52%) e no cólon esquerdo / reto (n=29-58%). Não houve associação entre a presença de metástases nodais e idade (p=0,802), sexo (p=0,786), borda microscópica (p=0,180), presença de áreas mucoprodutoras (p=0,860), grau de diferenciação (p=0,068) e tamanho tumoral (p=0,987). **Conclusão:** No adenocarcinoma colorretal, a presença de metástases em linfonodos não está associada ao tamanho tumoral, bordas microscópicas e grau histológico, sendo necessária a avaliação de novos fatores, possivelmente eventos moleculares, para prever a presença de metástases nodais.

Descritores: Adenocarcinoma; Cólon; Linfonodo; Patologia.

INTRODUÇÃO

O carcinoma colorretal corresponde a uma das neoplasias malignas mais frequentes no Brasil, sendo a terceira causa de óbito em mulheres e a quinta em homens, embora estas taxas sejam maiores na América do Norte e Europa ⁽¹⁾. Estudos epidemiológicos indicam que a etiologia do adenocarcinoma de intestino grosso está associada a fatores genéticos e ambientais, como a dieta. A maioria dos pacientes, em áreas de

risco, apresenta mais de 50 anos de idade no momento do diagnóstico. A incidência do adenocarcinoma colorretal é levemente maior no sexo masculino, acometendo em 40% dos casos o reto, em 30% dos casos o cólon esquerdo e em 30% o cólon direito. Em mulheres, há um predomínio de lesões no cólon direito ^(1,2,3,4,5).

Uma grande proporção de casos adenocarcinoma colorretal está relacionado à presença concomitante de adenomas, além da eventual associação com a polipose intestinal familiar, doença inflamatória intestinal crônica,

Pesquisa elaborada e realizada no Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia do Departamento de Patologia da Universidade Luterana do Brasil.

Recebido em 22/09/2009

Aceito para publicação em 18/12/2009

esquistossomose, polipose juvenil e irradiação pélvica prévia. A apresentação clínica da neoplasia é influenciada pela topografia. As lesões do reto estão associadas à enterorragia e tenesmo. Nas lesões do cólon esquerdo, pode haver alteração do hábito intestinal e obstrução. Pacientes com tumores do cólon direito podem apresentar anemia devido à perda sanguínea crônica. Durante a progressão do adenocarcinoma colorretal, há invasão neoplásica através das camadas do intestino, incluindo invasão neoplásica angiolinfática, podendo levar ao surgimento de metástases hepáticas e nodais^(5,6,7,8).

A maioria dos casos de adenocarcinoma de intestino grosso apresenta mais frequentemente a forma ulcerada, de borda algo elevada, podendo haver lesões anulares ou não, e sendo mais frequentes no cólon esquerdo. Lesões polipóides e/ou vegetantes são menos comuns, aparentemente associadas a um curso clínico menos agressivo, sendo mais comuns no cólon direito. Cerca de 10% dos casos carcinoma colorretal apresentam áreas mucóides associadas, que parecem estar associadas a um pior prognóstico. O adenocarcinoma mucinoso pode ser diagnosticado quando 50% ou mais do tumor é composto por áreas mucóides. O adenocarcinoma de células em anel de sinete apresenta um prognóstico pobre e corresponde a 01% dos casos de tumores malignos do intestino grosso. O adenocarcinoma colorretal pode ser graduado em lesões bem diferenciadas (20%), moderadamente diferenciadas (60%), pouco diferenciadas (18%) e indiferenciadas (02%). O grau de diferenciação está associado ao prognóstico, embora este fator seja menos relevante que o estadiamento^(4,5,6,9,10,11). A classificação da borda/margem microscópica de invasão como expansiva/arredondada ou infiltrante parece ser um importante fator prognóstico em algumas séries. A borda de infiltração dos adenocarcinomas é caracterizada pelo crescimento tumoral sob a forma de glândulas ou grupamentos celulares nos tecidos normais circunjacentes. A borda de tipo infiltrante ocorre em cerca de 20% a 25% dos casos. Fundamental na avaliação histopatológica do adenocarcinoma colorretal está a determinação das camadas intestinais envolvidas (profundidade de invasão), a presença de invasão neoplásica angiolinfática e/ou perineural e a presença de metástases em linfonodos. O envolvimento de linfonodos é provavelmente o mais importante fator prognóstico. As chances de cura são menores quanto maior o número de linfonodos envolvidos, e/ou na pre-

sença de metástases em linfonodos junto aos troncos vasculares. As classificações TNM, Dukes e Astler-Coller são as mais frequentemente utilizadas no estadiamento do carcinoma colorretal^(4,5,6,7,8,9,12).

Com o objetivo de estimar a associação entre metástases em linfonodos regionais e fatores prognósticos como grau de diferenciação, tamanho tumoral, presença de áreas mucoprodutoras, bordas do tumor e idade, os autores avaliam cinquenta casos distintos de adenocarcinoma de intestino grosso.

MATERIAL E MÉTODO

1. Grupo de pacientes

O presente estudo transversal, analítico e retrospectivo avaliou cinquenta casos distintos de adenocarcinoma de intestino grosso, avaliados entre junho de 2006 e outubro de 2008, compreendendo um período de estudo igual a 29 meses. Os casos da amostra englobaram espécimes cirúrgicos de ressecção parcial ou total do intestino grosso, sendo previamente avaliados no laboratório de patologia do Hospital Luterano, ULBRA. Todos os espécimes cirúrgicos foram inicialmente fixados em formalina 10% e incluídos em parafina. A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética da Universidade Luterana do Brasil.

Para comprovação diagnóstica de adenocarcinoma de intestino grosso, seguindo os critérios histopatológicos determinados pela Organização Mundial da Saúde, foram realizados cortes histológicos de 03 micrômetros de espessura para cada amostra, sendo submetidos à coloração pela técnica de hematoxilina-eosina. Todos os casos foram reavaliados por dois patologistas, individualmente e em conjunto, havendo uma concordância de 100% entre o diagnóstico prévio e os dados obtidos pelo estudo (razão do teste de Kappa igual a +1). Foram excluídos do presente estudo todos os espécimes que correspondiam apenas à biópsia de intestino grosso, os espécimes de ressecção que exibiram adenocarcinoma *in situ* de intestino grosso, as amostras de polipectomia, todos os casos de margens cirúrgicas proximal, distal ou radial comprometidas, as amostras constituídas por demais tipos de neoplasia primária do intestino grosso, todos os casos de metástases para o intestino grosso, assim como o produto de ressecções intestinais por doenças não-neoplásicas.

Em cada caso foram determinados os seguintes dados anatomopatológicos:

- topografia da lesão: ceco, cólon ascendente, cólon transverso, cólon descendente, cólon sigmóide e reto;

- o tamanho do tumor: em centímetros, no maior eixo da lesão;

- a configuração macroscópica do tumor: vegetante, polipóide sésil, polipóide pediculado, ulcerado, úlcero-vegetante e infiltrativo;

- grau de diferenciação: pouco diferenciado, moderadamente diferenciado, bem diferenciado e indiferenciado;

- profundidade de invasão: mucosa, submucosa, muscular própria, subserosa, serosa, mesocólon, tecidos perirretais e invasão de outros órgãos,

- borda de invasão microscópica: arredondada/expansiva ou infiltrativa,

- presença de metástases em linfonodos mesocólicos e/ou perirretais.

Cada caso avaliado foi também agrupado quanto à presença de áreas mucoprodutoras e ao estadiamento pelos sistemas TNM, Dukes e Astler-Coller.

2. Testes estatísticos

A análise estatística deste trabalho foi realizada através de tabelas e variáveis descritivas (média e desvio-padrão), conforme os testes estatísticos destacados a seguir.

Para verificar a associação entre a presença de metástase e as outras variáveis de estudo foram utilizados os Testes do qui-quadrado e o Teste Exato de Fisher. Para a comparação da idade e o tamanho do tumor entre os casos com presença e ausência de metástase foi utilizado o teste t-student para amostras independentes. Os resultados foram considerados significativos a um nível de significância máximo de 5%. Para o processamento e análise dos dados coletados foi utilizado o software estatístico SPSS versão 10.0.

RESULTADOS

Dentre os cinquenta casos da amostra, a idade média correspondeu à 63,7 anos, com uma variação de 14,1 anos. Houve 26 casos no sexo feminino (52%) e 24 casos no sexo masculino (48%). O tamanho tumoral médio foi igual a 4,45 cm, com uma variação de 2,13 cm.

A tabela 1 determina os dados obtidos em relação às seguintes variáveis: grau de diferenciação,

presença de áreas mucoprodutoras, tamanho tumoral, borda microscópica, presença de metástases em linfonodos regionais, topografia da lesão e configuração macroscópica do tumor. A média de linfonodos isolados dentre os cinquenta espécimes cirúrgicos foi igual a quatorze linfonodos.

A tabela 2 exibe os dados referentes ao estadiamento dos casos.

O estudo não determinou associação entre a presença de metástases em linfonodos regionais com

Tabela 1 - Adenocarcinoma de intestino grosso e variáveis analisadas.

Variável	n	%
Grau de Diferenciação		
Bem Diferenciado	5	10
Moderadamente Diferenciado	29	58
Pouco Diferenciado	14	28
Indiferenciado	2	4
Áreas Mucoprodutoras		
Ausentes	36	72
Presentes	14	28
Tamanho do tumor		
Menos de 3 cm	12	24
3 a 5 cm	21	42
Mais de 5 cm	17	34
Borda do Tumor		
Infiltrante	36	72
Arredondada	14	28
Metástase em linfonodos regionais		
Ausência de metástase	24	48
Presença de metástase	26	52
Posição Anatômica		
Reto	21	42
Ceco	8	16
Cólon sigmóide	6	12
Cólon ascendente	6	12
Não designada	4	8
Cólon transverso	3	6
Cólon descendente	2	4
Configuração Macroscópica		
Lesão úlcero-vegetante	25	50
Lesão ulcerada	13	26
Lesão infiltrativa	6	12
Lesão vegetante	4	8
Lesão polipóide pediculada	1	2
Lesão polipóide sésil	1	2

Tabela 2 - Adenocarcinoma de intestino grosso e estadiamento patológico.

Variável	n	%
T		
is	2	4
1	2	4
2	14	28
3	30	60
4	2	4
N		
0	25	50
1	16	32
2	9	18
M		
0	35	70
1	2	4
MX	13	26
DUKES		
A	6	12
B	14	28
C	28	56
D	2	4
ASTLER-COLLER		
A	2	4
B1	4	8
B2	10	20
C1	14	28
C2	18	36
D	2	4

idade ($c^2=0,063$; $p=0,802$), sexo ($c^2=0,073$; $p=0,786$), borda de invasão tumoral microscópica ($c^2=3,948$; $p=0,180$), presença de áreas mucoprodutoras ($c^2=0,031$; $p=0,860$), grau de diferenciação tumoral ($c^2=6,460$; $p=0,068$) e tamanho tumoral ($c^2=0,026$; $p=0,987$).

DISCUSSÃO

O carcinoma colorretal é uma das neoplasias mais comuns dos países industrializados, correspondendo a cerca de 9% de todos os cânceres. As maiores taxas de incidência de adenocarcinoma colorretal são encontradas na América do Norte, Austrália e Nova Zelândia. O risco para o desenvolvimento deste carcinoma aumenta após os 40 anos de idade tanto para homens quanto para mulheres, sendo que

este risco duplica após cada década sucessora. Aproximadamente 1% dos casos é diagnosticado entre 20 anos e 34 anos, 3,6% entre 35 e 44 anos, 11,1% entre 45 e 54 anos, 17,8% entre 55 e 64 anos, 25,7% entre 65 e 74 anos, 28,6% entre 75 e 84 anos, e 12,5% após os 85 anos. A história familiar é um fator de risco para o carcinoma colorretal, especialmente em pacientes mais jovens que 50 anos. Parentes de indivíduos com carcinoma colorretal apresentam uma prevalência de 39% para adenomas colônicos. O adenocarcinoma colorretal pode ser originado a partir dos adenomas, que correspondem a neoplasias epiteliais benignas únicas ou múltiplas. A distribuição do adenocarcinoma colorretal é a seguinte: ceco/cólon ascendente: 22%, cólon transverso: 11%, cólon descendente: 6%, retossigmóide: 55% e outros locais/apêndice cecal: 6%. Em geral, o sexo masculino é mais frequentemente comprometido. Mulheres tendem a apresentar um maior número de lesões no cólon direito e desenvolver a neoplasia em uma idade mais precoce que o sexo masculino ^(2,3,4,6,8,9,11).

No presente estudo, os dados obtidos foram equivalentes àqueles oriundos da literatura em relação ao sexo, faixa etária e topografia da lesão. A idade média na atual amostra correspondeu à 63,7 anos, com uma variação de 14,1 anos. Houve 26 casos no sexo feminino (52%) e 24 casos no sexo masculino (48%). O tamanho tumoral médio foi igual a 4,45 cm, com uma variação de 2,13 cm, sendo as lesões mais frequentemente encontradas no reto (21 casos – 42%), ceco (8 casos – 16%) e cólon sigmóide (6 casos -12%).

O adenocarcinoma colorretal pode apresentar as seguintes formas macroscópicas vegetante, polipóide, ulcerado, úlcero-vegetante e infiltrativo. Histologicamente pode ser classificado em graus baseados no padrão arquitetural tubular das células neoplásicas. As lesões bem diferenciadas compreendem de 15% a 20% dos casos, os tumores moderadamente diferenciados correspondem a 60% a 70% e as lesões pouco diferenciadas e indiferenciadas abrangem 15% a 20% dos casos. São encontrados dois padrões microscópicos de crescimento tumoral: expansivo e infiltrativo. O padrão expansivo é caracterizado por agregados celulares nodulares separados por tecido fibroso. O padrão infiltrativo é caracterizado por glândulas neoplásicas separadas por pouco tecido fibroso, as quais podem ser encontradas individualmente ou em pequenos grupos infiltrando a parede intestinal e associadas a um infiltrado linfocítico. As lesões pouco dife-

renciadas e as de padrão infiltrativo estão em geral associadas a um prognóstico mais reservado^(7,8,13,14,15). Alguns casos de adenocarcinoma apresentam áreas mucoprodutoras, que correspondem ao acúmulo de mucina principalmente no meio extracelular. Em geral, os tumores com áreas mucoprodutoras usualmente são encontrados em estádios mais avançados de doença, com maior invasão dos tecidos periviscerais e metástases em linfonodos regionais mais freqüentemente. O prognóstico dos pacientes com adenocarcinoma colorretal está relacionado ao número de linfonodos regionais comprometidos por metástases e a profundidade de invasão da parede^(6,9,14,16,17,18,19,20).

Os autores não encontraram associação significativa entre a presença de metástases em linfonodos regionais com idade ($p=0,802$), sexo ($p=0,786$), borda de invasão tumoral microscópica ($p=0,180$), presença de áreas mucoprodutoras ($p=0,860$), grau de diferenciação tumoral ($p=0,068$) e tamanho tumoral ($p=0,987$).

Farhoud et al avaliando 320 casos de carcinoma colorretal determinou que 22 pacientes apresentavam menos de 40 anos no momento do diagnóstico (6,9%), 159 pacientes apresentavam entre 40 e 60 anos (49,7%) e 139 apresentavam mais de 60 anos (43,4%). Neste estudo, houve comprometimento do cólon direito em 73 casos (22,8%), do cólon esquerdo em 130 casos (40,6%) e 117 casos acometiam o reto (36,6%), sendo que as lesões exofíticas /vegetantes (173 casos – 54,1%) foram as mais freqüentes. Não houve associação estatística significativa entre idade, sexo, topografia e tamanho tumoral em relação à sobrevida de 5 a 10 anos neste estudo⁽²¹⁾.

Martinez et al. avaliando 100 casos de adenocarcinoma colorretal determinaram que há uma associação estatística significativa entre a expressão imunohistoquímica de p53 e idade ($p=0,001$), grau histológico (0,001), estadiamento segundo a classificação TNM ($p=0,001$), profundidade de invasão ($p=0,001$), comprometimento linfonodal ($p=0,001$) e invasão angiolinfática ($p=0,001$), não havendo associação com gênero ($p=0,49$) e tamanho tumoral ($p=0,08$)⁽²²⁾.

Pereira Júnior et al avaliaram 185 casos distintos de carcinoma colorretal, sendo que os tumores foram mais freqüentes no sexo feminino (104 casos – 56,2%), com idade média de 63,1 anos, sendo as lesões moderadamente diferenciadas as mais comuns (143 casos – 77,7%). Neste estudo, o número de

linfonodos isolados das peças cirúrgicas e a presença de metástases nestes linfonodos estivera associada com o tamanho tumoral ($p=0,002$)⁽²³⁾.

Matos e colaboradores avaliaram 117 casos de carcinoma colorretal, sendo encontrada uma idade média de 63,1 anos, os quais foram acompanhados clinicamente em um período médio de 28,1 anos. Neste grupo, as variáveis tamanho tumoral, presença de metástases em linfonodos regionais, grau de diferenciação e sobrevida livre de doença não apresentaram associação estatística significativa ($p<0,05$) quando comparados à expressão imunohistoquímica de c-erb-B2 e E-caderina⁽²⁴⁾.

Kuhnen e Kock avaliaram 132 pacientes com o diagnóstico inicial de carcinoma colorretal, sendo encontrada uma idade média de 58,69 anos. A neoplasia foi mais comum no sexo feminino (75 casos – 56,8%), sendo os tumores bem diferenciados (70 casos) e aqueles classificados como T3 (99 casos – 75%) os mais freqüentes. A presença de metástases em linfonodos regionais esteve associada ao grau de diferenciação ($p=0,00011$) e ao sexo ($p=0,001$), não havendo relação com o tamanho tumoral ($p=0,11$)⁽²⁵⁾.

Henrique-Filho e colaboradores avaliaram 156 casos de adenocarcinoma colorretal de estágio Dukes B, sendo descrito uma idade mediana de 58 anos, e uma maior prevalência no sexo feminino (94 casos – 60,26%), de tumores bem a moderadamente diferenciados (139 casos – 89,10%), de tumores não mucinosos (142 casos – 91,03%) e com margem de crescimento infiltrativo (123 casos – 78,85%). Foi encontrada associação estatística significativa entre grau de diferenciação, margens de invasão (infiltrativa ou expansiva) e presença de áreas mucóides ($p=0,0424$). A presença de margens microscópicas com padrão arquitetural expansivo esteve associada à maior sobrevida dos doentes em 05 anos⁽²⁶⁾.

O carcinoma colorretal acomete principalmente o reto de pacientes acima de 60 anos, havendo a presença de metástases em linfonodos regionais em mais da metade dos casos no momento do diagnóstico, provavelmente em virtude de tratar-se de uma neoplasia geralmente assintomática até estágios avançados da doença. Embora a presença de metástases em linfonodos regionais, a profundidade de invasão e o grau de diferenciação sejam considerados os fatores prognósticos mais importantes atualmente no adenocarcinoma de intestino grosso, os resultados do presente estudo indicaram que não houve uma associ-

ação estatística entre a presença de metástases em linfonodos regionais com borda microscópica de invasão, presença de áreas mucoprodutoras, grau de dife-

renciação e tamanho tumoral, sugerindo a presença de outros possíveis fatores para predizer a presença de metástases nodais nesta neoplasia.

ABSTRACT: Introduction: The colorrectal carcinoma corresponds to the one of the most frequent malignant neoplasias in Brazil, being the third cause of death for malignant tumors in women and fifth in men. Certain histopathological characteristics of the tumor, as so grade, size and presence of metastases, can be correlated with free long term of disease. **Objective:** to evaluate the association between metastases in lymph nodes and histopathological data in the colorrectal adenocarcinoma. **Method:** There were evaluated 50 specimens of colectomy for adenocarcinoma between 2006 and 2008, being studied the following data: topography, tumoral size, macroscopic configuration, histological grade, depth of invasion, microscopical edge, presence of metastases in lymph nodes and staging (TNM, Dukes and Astler-Coller systems). **Results:** the median age was 63,7 years-old, predominantly in women (n=26-52%) and in the left colon/rectum (n=29-58%). There weren't association between the presence of metastatic lymph nodes with regard to age (p=0,802), sex (p=0,786), microscopic borders (p=0,180), presence of mucinous areas (p=0,860), grade (p=0,068), and size (p=0,987). **Conclusion:** In the colorrectal adenocarcinoma, the presence of nodal metastases is not associated to the size, microscopic borders and grade, been necessary the evaluation of new factors, possibly molecular events, to predict the presence of nodal metastasis.

Key words: Adenocarcinoma, colon, lymph nodes, pathology.

REFERÊNCIAS

- 1) www.inca.gov.br/cancercolorretal; acessado em 15 de setembro de 2009.
- 2) Boyle P, Zridze DG, Smans M. Descriptive epidemiology of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 1985, 36: 9-18.
- 3) Isbister WH, Fraser J. Large-bowel cancer in the young: a national survival study. *Dis Colon Rectum*. 1990, 33: 363-366.
- 4) Jass JR, Do KA, Simmsa La et AL. Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. *Gut*. 1998, 42: 673-679.
- 5) Loy TS, Kaplan PA. Villous adenocarcinoma of the colon and rectum: a clinicopathologic study of 36 cases. *Am J Surg Pathol*. 2004, 28: 1460-1465.
- 6) Jass JR, Atkin WS, Cuzick J et al. The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology*. 1986, 10: 437-459.
- 7) Jass JR, Ajioka Y, Allen JP et al. Assessment of invasive growth pattern and lymphocytic infiltration in colorectal cancer. *Histopathology*. 1996, 28: 543-548.
- 8) Ueno H, Murphy J, Jass JR et AL. Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology*. 2002, 40: 127-132.
- 9) Sobin LH, Wittekind C. UICC TNM classification of malignant tumours. 2002, 6th ed. Wiley-Liss.
- 10) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2005, 55:74.
- 11) Enblad P, Adami HO, Glimelius B et al. The risk of subsequent primary malignant disease after cancer of the colon and rectum. A nationwide cohort study. *Cancer*. 1990, 65: 2091.
- 12) Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH et AL. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000, 343: 162.
- 13) Sarlin JG, Mori K. Morules in epithelial tumors of the colon and rectum. *Am J Surg Pathol*. 1984, 8: 281-285.
- 14) Qizilbash AH. Pathologic studies in colorectal cancer: a guide to the surgical pathology examination of colorectal specimens and review of features of prognostic significance. *Pathol Annu*. 1982, 17: 1.
- 15) Jass JR. Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer. *J Clin Pathol*. 1986, 39: 585.
- 16) Kakar S, Aksoy S, Burgart LJ, Smyrk TC. Mucinous carcinoma of the colon: correlation with loss of mismatch repair enzymes with clinicopathologic features and survival. *Mod Pathol*. 2004, 17: 696.
- 17) Michelassi F, Bloch GE, Vannucci L et al. a 5 to 21 years follow-up and analysis of 250 patients with rectal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 1988, 208: 379.
- 18) Purdie CA, Piris J. Histopathological grade, mucinous differentiation and DNA ploidy in relation to prognosis in colorectal carcinoma. *Histopathology*. 2000, 36: 121.
- 19) Berger AC, Sigurdson ER, Le Voyer T et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 8706.
- 20) Lee HY, Choi HJ, Park KJ et al. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in node-positive colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14: 1712.
- 21) Farhoud S, Bromberg SH, Barreto E, Godoy AC. Variáveis clínicas e macroscópicas que influenciam o prognóstico do carcinoma colorretal. *Arq. Gastroenterol*. 2002, 39 (3): 1-13.

- 22) Martinez CAR, Priolli DG, Cardinali IA et al. Influência da localização do tumor na expressão tecidual da proteína p53 em doentes com câncer colorretal. Estudo de 100 casos. Ver. Col. Bras. Cir. 2008, 35 (4): 235-242.
- 23) Pereira Jr T, Torres RAB, Nogueira AMMF. Acometimento metastático linfonodal no câncer colorretal. Arquivos de Gastroenterologia. 2006, 43 (2):142-149.
- 24) Matos D, Artgiani R, et al. Assessment of staging prognosis and mortality of colorectal cancer by tumor markers: receptor c-erb-B2 and cadherins. Acta cir bras. 2005, 20 (6): 422-427.
- 25) Kuhnen RB, Kock KS. Número de gânglios dissecados em peças operatórias de pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de câncer colorretal. Retrospectiva de 10 anos HNSC – Tubarão - SC. Revista Brasileira de Coloproctologia. 2007, 27 (40): 108-114.
- 26) Henrique-Filho C, Bromberg SH, Barreto E et al. Valor prognóstico do grau de diferenciação celular, da presença de muco e do padrão de crescimento da margem invasiva em adenocarcinomas colorretais Dukes B. Arquivos de Gastroenterologia. 2004, 41 (3): 185-189.

Endereço para correspondência:

PROF. DR. EDUARDO CAMBRUZZI

Hospital Conceição de Porto Alegre

Av Francisco Trein, 596, 2º andar, Laboratório de Patologia

B. Cristo Redentor, Porto Alegre, RS

FONE / FAX: 51-3357-2164

E-mail: dudacambuzzi@yahoo.com.br