



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

LUIZA NOLASCO VIANA

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DO
CARCINOMA COLORRETAL EM PEÇAS CIRÚRGICAS DE
PACIENTES JOVENS E IDOSOS.

Aracaju-SE
Setembro 2018

LUIZA NOLASCO VIANA

**CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DO
CARCINOMA COLORRETAL EM PEÇAS CIRÚRGICAS DE
PACIENTES JOVENS E IDOSOS.**

Monografia apresentada ao Colegiado do Curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para conclusão da graduação em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Hugo Leite de Farias Brito

Aracaju-SE

Setembro 2018

LUIZA NOLASCO VIANA

**CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DO
CARCINOMA COLORRETAL EM PEÇAS CIRÚRGICAS DE
PACIENTES JOVENS E IDOSOS.**

Monografia apresentada ao Colegiado de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe,
como requisito parcial para conclusão da
graduação em Medicina, pela Universidade
Federal de Sergipe.

Aprovada em ____/____/____

Autora: _____

LUIZA NOLASCO VIANA

Orientadora: _____

Prof. Dr. HUGO LEITE DE FARIAS BRITO

Examinador: _____

Prof. Dra. ANA CAROLINA RIBEIRO LISBOA

BANCA EXAMINADORA

Ninguém é tão grande que não possa aprender, nem tão pequeno que não possa ensinar.

Esopo

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao meu orientador, Professor Hugo Leite de Farias Brito, pela disponibilidade, pelo compromisso e pela satisfação em ensinar e propagar conhecimentos sobre Anatomia Patológica para seus alunos.

Também sou grata ao meu colega Antônio Lucas da Silva Filho com quem compartilhei a orientação do Professor Hugo e muitas horas de pesquisa.

Agradeço ainda aos funcionários do laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Universitário da UFS, muito solícitos ao disponibilizar as lâminas para a nossa análise.

À Universidade Federal de Sergipe, ao Departamento de Medicina e a todos os mestres que ajudaram a construir a graduanda que hoje finaliza seu Trabalho de Conclusão de Curso.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização desta monografia e para a conclusão desta etapa, muito obrigada.

SUMÁRIO

	Pg.
1 INTRODUÇÃO	7
2 REVISÃO DE LITERATURA	8
3 REFERÊNCIAS	21
4 NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	24
5 ARTIGO ORIGINAL	35
✓ RESUMO	36
✓ INTRODUÇÃO	37
✓ MÉTODOS	37
✓ RESULTADOS	38
✓ DISCUSSÃO	40
✓ CONCLUSÃO	43
✓ REFERÊNCIAS	44

INTRODUÇÃO

Em 2016, a neoplasia colorretal correspondia no Brasil à quarta causa de morte por câncer em homens e a terceira causa, em mulheres. Segundo dados de 2016 do INCA, houve 34.280 novos casos estimados naquele ano, sendo 16.660 homens e 17.620 mulheres.

Tem sido descrito, nas décadas recentes, aumento na incidência de carcinoma colorretal (CCR) em pacientes com menos de 50 anos de idade, com possível perfil clínico-patológico mais agressivo em relação aos tumores observados nos pacientes mais velhos.

O estudo histopatológico dos espécimes resultantes de tratamento cirúrgico do carcinoma colorretal estabelece o tipo histológico da neoplasia e avalia vários parâmetros morfológicos úteis para o estadiamento, para a conduta e para o prognóstico dos pacientes.

A relevância deste assunto, o encontro frequente de casos de CCR em pacientes jovens na rotina diagnóstica em Patologia Cirúrgica e a escassez de trabalhos sobre o tema em nosso meio foram as grandes motivações à realização deste estudo.

O trabalho tem como objetivo analisar parâmetros morfológicos do CCR em pacientes com idade menor ou igual a 50 anos em comparação aos de idade maior que 50 anos, submetidos a tratamento cirúrgico no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe em Aracaju, tendo em vista o esclarecimento e a estatística de como o adenocarcinoma colorretal figura na realidade sergipana de saúde pública: como se apresenta histologicamente ao momento do tratamento cirúrgico.

REVISÃO DA LITERATURA

EPIDEMIOLOGIA

A neoplasia colorretal se apresenta hoje no Brasil como a terceira neoplasia mais frequente em homens e a segunda em mulheres, excetuando-se os casos de tumores de pele não melanoma. Segundo dados de 2018 do INCA, estima-se que 17.380 homens e 18.980 mulheres serão diagnosticados para cada ano do biênio 2018-2019 com câncer de cólon e/ou reto no País (INCA, 2018).

O tipo histopatológico mais comum das neoplasias colorretais é o adenocarcinoma, correspondente a 95% dos casos. Em geral, adenomas colônicos são os precursores lesionais que, em torno de 10 a 20 anos depois, poderão malignalizar, o que ocorre em 5% dos casos. Outros tipos de cânceres colorretais mais raros são os tumores carcinoides, os tumores estromais gastrointestinais (GISTs), os linfomas e os sarcomas (AHMAD, 2017).

Foi notado que os países que passaram por uma rápida transição econômica nas últimas décadas, entre eles o Brasil, apresentaram elevação das taxas de incidência e de mortalidade por câncer colorretal. Já aqueles com alto IDH mostraram aumento da incidência mas diminuição da mortalidade, enquanto que países de IDH muito elevado, entre eles os Estados Unidos, diminuíram ambas as taxas (INCA, 2018). Emigrantes de países de baixo risco que se deslocam para países de alto risco têm seus descendentes de segunda e terceira geração com os mesmos riscos dos habitantes locais (SANTOS JR, 2007). Padrões geográficos são similares para ambos os sexos. Contudo, as taxas em mulheres tendem a ser menores (25% a menos) que em homens, exceto na América Latina onde as taxas de incidência e mortalidade são similares para ambos (FERLAY, 2013).

Evidentemente, a mudança nutricional advinda com a transição econômica reforça o impacto de fatores de risco associados ao estilo de vida. Obesidade, tabagismo, sedentarismo, consumo de bebidas alcoólicas, de carnes vermelhas, de alimentos processados e a baixa ingestão de frutas e vegetais são fatores de risco modificáveis, mas bastante presentes na rotina do brasileiro, inclusive em populações mais jovens (INCA, 2018). Lee (2016) mostrou que, em indivíduos de idade inferior a 50 anos, o tabagismo e a obesidade central avaliada

pela circunferência abdominal foram associados ao aumento do risco de adenomas colorretais enquanto que o alcoolismo foi associado a alto risco de desenvolvimento de adenomas avançados (LEE, 2016).

Em relação aos fatores de risco não modificáveis, a idade, as histórias familiar e pessoal positivas, as comorbidades como doenças inflamatórias intestinais (Doença de Crohn), neoplasias ovarianas, endometriais e de mama, a raça negra e a descendência Ashkenazi (judeus) são outros fatores importantes para a possibilidade de desenvolvimento de neoplasia colorretal (AHMAD, 2017). Alguns pesquisadores também reconheceram a associação entre a ureterossigmoidostomia, utilizada no tratamento cirúrgico para o câncer de bexiga, e a neoplasia colorretal pelo desenvolvimento de adenocarcinoma no local do implante do ureter no cólon (MARVIN, 2017). Ademais, Goldman (2014) enfatizou que pacientes com bacteremia por *Streptococcus bovis* possuem altas taxas de câncer colorretal e necessitam ser submetidos à colonoscopia. Pacientes com acromegalia também estão sob maior risco.

Em relação aos fatores protetores, alguns estudos sugerem benefício de alimentação equilibrada rica em frutas, vegetais e fibras e boa ingestão de água, reduzindo o consumo de alimentos com alto teor calórico e lipídico. Outros indicam que o uso de Aspirina e AINES, pelos seus efeitos inibitórios sobre as prostaglandinas, está associado à redução de risco de crescimento de adenoma e carcinomas colorretais. No entanto, o tema é controverso pois há estudos que não provam estas associações (SANTOS JR, 2008).

Nos Estados Unidos, em contraste com a diminuição da incidência e da mortalidade, houve aumento da incidência específica de adenocarcinoma colorretal na população com menos de 50 anos, a 2,1% por ano desde 1992 até 2012, principalmente em cólon esquerdo e reto. Segundo estudos recentes, a maioria dos pacientes jovens são sintomáticos ao diagnóstico e suas neoplasias são diagnosticadas em estágios mais avançados e com pior prognóstico (DOZOIS, 2008).

RASTREAMENTO

Nos Estados Unidos, para a população geral, é recomendado o rastreio para pacientes entre 50 e 75 anos e o método é definido por decisão compartilhada com o paciente (USPSTF, 2018). As opções são: (1) colonoscopia a cada 10 anos; (2) teste imunoquímico fecal anualmente; (3) pesquisa de sangue oculto nas fezes anualmente pelo teste de Guáiacó de alta sensibilidade; (4) sigmoidoscopia flexível a cada 5 anos associada ao teste de Guáiacó de alta sensibilidade a cada 3 anos. Pela American Cancer Society (2018), ainda há outras opções: (5) enema baritado com duplo contraste a cada 5 anos e (6) colonoscopia virtual – TC helicoidal tridimensional a cada 5 anos.

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, o rastreamento para neoplasias é amplamente incentivado especialmente para câncer de mama e de colo uterino, por questões de custo-efetividade. De acordo com o Caderno de Atenção Primária n. 29 (MS, 2010), o Ministério da Saúde recomenda o rastreamento para câncer de cólon e reto usando como principal estratégia a pesquisa de sangue oculto nas fezes. Refere que evidências mostraram que tanto o rastreamento anual como bienal levam a uma redução semelhante na taxa de mortalidade por câncer de intestino. Entretanto, conclui que atualmente não se considera viável e custo efetiva a implantação de programas populacionais de rastreamento para câncer colorretal no Brasil. O INCA, em documento elaborado em 2003, preconiza o rastreamento através de pesquisa de sangue oculto nas fezes (teste imunoquímico fecal) em pessoas com 50 anos ou mais, seguida de colonoscopia para os casos positivos. Entretanto, em 2012, relatou que até mesmo países desenvolvidos têm dificuldade na aplicabilidade do rastreamento pelo custo-benefício (SMS-SP, 2012).

Para a neoplasia colorretal esporádica, o principal fator de risco é a idade. Segundo dados dos Estados Unidos, a incidência é significativamente maior a partir da 5ª década de vida. Entretanto, recentemente, vem sendo notado aumento da incidência do câncer colorretal em indivíduos com menos de 50 anos (SIEGEL, 2018). Nos Estados Unidos, esta incidência em homens e mulheres com menos de 50 anos vem crescendo a uma taxa de 2% ao ano desde 1992 até 2013. Este aumento vem se apresentando às custas de tumores em cólon esquerdo e reto (AHNEN, 2014), geralmente sintomáticos e em estágios mais avançados e com pior prognóstico. Atualmente, screening para pacientes mais jovens (menos de 50 anos) é

fortemente recomendado apenas para aqueles com história familiar positiva ou síndrome de predisposição genética, como a Síndrome de Lynch ou a Polipose Adenomatosa Familiar.

Recentemente, em 2018, a American Cancer Society publicou uma atualização sobre rastreamento de câncer colorretal para adultos de risco habitual. A nova recomendação é que adultos com idade de 45 anos ou mais, sem maiores riscos, devem se submeter a rastreamento regular através de teste de sangue oculto nas fezes de alta sensibilidade ou exames de imagem (colonoscopia a cada 10 anos ou colonoscopia virtual a cada 5 anos ou retossigmoidoscopia a cada 5 anos), a depender da preferência do paciente. Todos os exames com resultado suspeito devem ser seguidos para comprovação diagnóstica através da colonoscopia, a não ser que o exame de triagem escolhido tenha sido a própria colonoscopia. A recomendação de se iniciar o rastreamento é considerada uma recomendação qualificada, ou seja, há evidência de benefício mas ainda não há certeza sobre custo-benefício ou prejuízos ou aceitação pelos pacientes da nova proposta de rastreamento mais precoce (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

CONDIÇÕES ASSOCIADAS

A Síndrome de Lynch ou Câncer Colorretal Hereditário Não Polipose (CCHNP) é a síndrome de câncer colorretal mais comum, em torno de 3% de todos os casos de câncer colorretal, e é definida na presença de todos os critérios de Amsterdam modificados (CUTAIT, 2005): (1) diagnóstico anatomo-patológico de câncer colônico ou qualquer outro relacionado ao CCHNP (endométrio, ovário, pelve renal, ureter, próstata, estômago, intestino delgado e hepatobiliar) em 3 ou mais familiares sendo que um deles há de ser de primeiro grau dos outros dois; (2) câncer colorretal envolvendo pelo menos duas gerações; (3) pelo menos um caso de câncer colorretal se desenvolvendo antes dos 50 anos e (4) ausência de síndrome de polipose hereditária. É uma desordem autossômica dominante de penetração variável cujos tumores, mais comuns em cólon direito ou ceco, tendem a se desenvolver numa idade entre 35 e 45 anos, com risco mais alto a partir dos 21 anos.

A doença pode se expressar devido a mutações que ocorrem durante a duplicação celular envolvendo um dos seis genes de reparo: hMSH2, hMSH3, hMSH6, hMLH1, hPMS1, hPMS2. A má codificação destes genes de reparo gera proteínas de reparo disfuncionais,

permitindo a ocorrência de instabilidade microssatélite: sequência repetitiva de DNA não reparada. Curiosamente, quanto maior a ocorrência de instabilidade microssatélite, melhor é o prognóstico de carcinomas colorretais.

Segundo as recomendações da American Cancer Society, portadores da Síndrome de Lynch devem ser submetidos a colonoscopia a cada 2 anos a partir dos 20 anos de idade até os 35 anos, quando o rastreamento passa a ocorrer anualmente. As mulheres da família com CCHNP devem ser submetidas anualmente a partir dos 25 anos à biópsia do endométrio, à US transvaginal e à dosagem de CA 125 (TOWNSEND, 2016).

A Polipose Adenomatosa Familiar é também um distúrbio autossômico dominante que se caracteriza pelo surgimento de múltiplos (centenas ou milhares) pólipos adenomatosos de manifestação ainda mais precoce, na adolescência. Seguindo a sequência evolutiva adenoma-carcinoma, há aproximadamente 100% de probabilidade de ocorrência de neoplasia colorretal quando estes pacientes atingem a idade de 40 anos, sendo até mesmo indicada a colectomia profilática para todos os pacientes com a doença entre a segunda e a terceira década de vida. Portadores da PAF também estão mais susceptíveis a outros tumores como carcinoma gástrico, de ampola duodenal e do delgado.

A doença é causada por mutação no braço longo do cromossomo 5 (5q21), alterando o gene supressor tumoral APC. Os adenomas começam a aparecer ainda na segunda década de vida e os sintomas gastrointestinais, na terceira e na quarta. São distribuídos de maneira relativamente homogênea por todo o cólon, com ligeira predominância no cólon distal. A pesquisa laboratorial da mutação do gene APC deve ser pesquisada primeiramente no paciente portador da PAF (85% de sensibilidade segundo Goldman, 2014). Caso a mutação seja detectada no portador, está indicada a pesquisa genética nos familiares: aqueles que forem positivos deverão se submeter a um rastreamento intensivo para a neoplasia colorretal e os parentes negativos para a mutação seguirão o rastreamento convencional. Caso o portador da PAF não tenha a mutação detectada, o rastreamento intensivo passa a ser indicado para todos os familiares. O rastreamento intensivo deve ser feito com retossigmoidoscopia iniciada aos 10-12 anos de idade e repetida anualmente até os 35-40 anos. Ainda, os portadores da PAF também deverão ser submetidos à Endoscopia Digestiva Alta a cada 1-3 anos a partir da idade de 25-30 anos para a investigação de tumores gástricos/duodenais.

Existem ainda 2 variantes da PAF bem conhecidas por suas manifestações extraintestinais: a Síndrome de Gardner e a de Turcot. A Síndrome de Gardner é distinguida

pela presença de osteomas, principalmente na mandíbula, tumores do tecido mole como os lipomas, cistos sebáceos e fibrossarcomas, dentes supranumerários, tumores desmoides, fibromatose mesentérica e hipertrofia congênita do epitélio pigmentoso da retina. A Síndrome de Turcot combina a polipose colorretal com neoplasias do sistema nervoso central como o meduloblastoma, glioblastoma e ependimoma. As variantes da PAF possuem o mesmo potencial de malignização e devem seguir as mesmas recomendações de rastreamento e tratamento.

Por fim, há uma outra polipose de caráter recessivo associada a mutações no gene MYH com risco menor mas ainda alto de desenvolvimento de câncer colorretal. História familiar mesmo nos pacientes que não possuem as síndromes genéticas é também um importante fator de risco, desde que haja parente ou parentes de primeiro grau afetados. O risco de aparecimento da neoplasia dobra em relação à população geral (TUOHY, 2014) e o rastreamento passa a ser recomendado a partir dos 40 anos ou 10 anos antes da idade de diagnóstico da neoplasia do parente de primeiro grau afetado, o que for mais precoce (SOCIEDADE BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA, 2018).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Apesar do aumento de detecção da neoplasia colorretal por rastreamento, ou seja, enquanto assintomática, 70 a 90% dos casos são diagnosticados a partir da apresentação de sintomas e sinais característicos: alteração de hábito intestinal, sangramento retal, anemia, massa retal/abdominal palpável, dor abdominal. As manifestações clínicas dependem da localização do tumor: alteração do hábito intestinal é frequentemente mais vista em tumores do lado esquerdo, principalmente em casos de obstrução intestinal. A hematoquezia é também mais característica de tumores do lado esquerdo, enquanto que a anemia ferropriva é mais comum em tumores do ceco e cólon ascendente (lado direito) com perda média estimada de 9mL/dia. Dor abdominal pode ocorrer em tumores de qualquer localização, podendo ser por obstrução parcial, disseminação peritoneal ou perfuração intestinal. Cânceres retais comumente provocam tenesmo e diminuição do calibre das fezes (MORENO, 2016).

Malignidades no cólon e no reto são geralmente discutidas em conjunto pois compartilham diversas características, mas o prognóstico e as opções terapêuticas podem

variar significativamente. Os principais locais de acometimento neoplásico são: Reto (38%), Cólon Sigmoide (20%), Cólon Descendente (10%), seguidos pelo Ceco e Flexura Hepática(8% cada), Junção Retossigmoide (7%), Cólon Ascendente (3%) e Flexura Esplênica (2%). Lesões do lado esquerdo tendem a provocar alteração do hábito intestinal em 60% dos casos, há presença de massa em 40%, sangramentos e obstruções em 20% dos casos cada, perda de peso em 15% e vômitos em 10%. Lesões do lado direito provocam dor abdominal vaga em 80% dos casos, massa é notada em 70%, seguidos por perda de peso (50%), alteração de hábito intestinal com diarreia (40%), vômitos (30%), sangramento retal (20%) e obstrução em 5% dos casos (PORTH, 2011). O aumento da incidência de neoplasia colorretal em jovens vem sendo liderada por tumores do lado esquerdo em geral e por câncer retal em particular (AHNEN, 2014). Historicamente, a incidência de tumores do lado esquerdo vem sendo maior que a de tumores do cólon direito e dados recentes da American Cancer Society confirmam a proporção de 51% (esquerdo) contra 42% (cólon direito). Entretanto, a incidência de carcinomas colorretais do lado direito vem crescendo constantemente ao longo dos anos. Segundo informações do SEER, levando em consideração uma análise de 30 anos entre 1976 e 2005, a incidência de carcinoma colorretal em regiões específicas do intestino grosso vem diminuindo, exceto no cólon direito cujo aumento anual foi de 0,68% e de 25,26% ao longo dos 30 anos (LEE, 2015).

ESTADIAMENTO

Segundo o College of American Pathologists (CAP, 2018), as peças cirúrgicas dos tumores colorretais devem ser estadiadas de acordo com a mais nova classificação pTNM:

Tumor	Descrição
pTX	tumor primário não pode ser avaliado.
pT0	sem evidência de tumor primário.
pTis	carcinoma in situ (envolvimento da lâmina própria sem extensão à muscular da mucosa).
pT1	tumor invade a submucosa (através da muscular da mucosa sem invadir a muscular própria).

pT2	tumor invade a muscular própria.
pT3	tumor ultrapassa a muscular própria e a subserosa acometendo até os tecidos pericólicas (gordura pericólica / perirretal).
pT4	tumor invade o peritônio visceral ou invade/se adere a órgãos adjacentes.
pT4a	invasão do peritônio visceral
pT4b	invasão/adesão a órgãos adjacentes

Tabela 1: estadiamento pelo tumor (CAP, 2018)

Para um estadiamento mais preciso, pelo menos 12 linfonodos regionais precisam ser ressecados para a avaliação anatomopatológica que se segue:

Linfonodo	Descrição
pNX	linfonodos regionais não podem ser acessados.
pN0	linfonodos regionais não acometidos.
pN1	acometimento de 1 a 3 linfonodos regionais.
pN1a	apenas 1 linfonodo regional.
pN1b	2 ou 3 linfonodos acometidos.
pN1c	sem linfonodos regionais acometidos, mas há depósitos tumorais na subserosa, mesentério ou em tecidos pericólicos/perirretais não recobertos por peritônio.
pN2	4 ou mais linfonodos regionais acometidos.
pN2a	4 a 6 positivos.
pN2b	7 ou mais linfonodos regionais positivos.

Tabela 2: estadiamento linfonodal (CAP 2018)

Com relação às metástases à distância, podem ser detectadas por exames de imagem; entretanto, seguem a seguinte classificação quando avaliadas patologicamente:

Metástase	Descrição
pM1	metástase para 1 ou mais órgãos à distância ou metástase peritoneal.
pM1a	1 órgão à distância é identificado sem metástase peritoneal.
pM1b	2 ou mais órgãos à distância identificados sem metástase peritoneal.
pM1c	metástase peritoneal identificada com ou sem invasão de órgãos à distância.

Tabela 3: estadiamento por metástase (CAP, 2018)

Agrupando a classificação TNM, segue-se o estadiamento mais atualizado:

Estágio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1 ou T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1 ou T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3 ou T4a	N1	M0
	T2 ou T3	N2a	M0
	T1 ou T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3 ou T4a	N2b	M0
	T4b	N1 ou N2	M0
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1c

Tabela 4: estadiamento completo de tumores colorretais segundo 8th Edition of AJCC Staging Manual.

ANATOMIA PATOLÓGICA

De acordo com the World Health Organization (WHO), os carcinomas colorretais podem ser classificados histologicamente em diversos tipos: a maioria são adenocarcinomas sem outras especificações. Outras variantes descritas são: adenocarcinoma mucinoso (quando mais da metade de suas células são ricas em mucina); carcinoma com células em “anel de sinete” (quando mais da metade da composição é formada por células contendo muco intracitoplasmático e núcleos rechaçados para a periferia); carcinoma medular, que apresenta um padrão sólido; adenocarcinoma micropapilar; carcinoma de células escamosas; carcinoma de células fusiformes; carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado (carcinoma neuroendócrino de grandes células e carcinoma neuroendócrino de pequenas células); carcinoma adenoneuroendócrino misto e carcinoma indiferenciado.

Cada tipo histológico possui sua particularidade clínica e morfológica. Alguns são associados a mau prognóstico independentemente do estadiamento como os carcinomas com células em “anel de sinete” ou os carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados. Já o carcinoma medular possui um melhor prognóstico e é fortemente associado com instabilidade microsatélite e com infiltração de linfócitos intratumorais, podendo estar associado ou não à Síndrome de Lynch. O carcinoma micropapilar, por sua vez, está associado a invasão angiolinfática e a metástase linfonodal.

Os adenocarcinomas ainda podem ser classificados quanto ao grau histológico:

Grau	Descrição
Grau 1	bem diferenciado (> 95% de formação glandular).
Grau 2	moderadamente diferenciado (50 a 95% de formação glandular).
Grau 3	pouco diferenciado (< 50% de formação glandular).
Grau 4	indiferenciado (sem formação glandular ou mucina ou diferenciação escamosa ou neuroendócrina).

Tabela 5: graus histológicos de tumores colorretais.

Em se tratando de pólipos malignos ressecados via colono/retossigmoidoscopia, a polipectomia é considerada como tratamento curativo nos casos em que o pólipo é pediculado

e o carcinoma possui baixo grau histológico (bem diferenciado), margens livres de mais de 1mm e ausência de invasão vascular ou linfática.

A invasão de pequenos vasos inclui linfáticos, capilares e vênulas pós-capilares. Está associada a metástase linfonodal e é fator independente de prognóstico adverso. A invasão de grandes vasos, em especial a extramural, também está associada a mau prognóstico e é fator de risco para metástase hepática. Invasão perineural, similarmente, também é indicador independente de mau prognóstico.

A presença de pequenos grupos de células tumorais nas margens do tumor em avanço é conhecida como brotamento tumoral. É fator de risco para envolvimento linfonodal e é um dos quesitos levados em consideração na decisão de indicar quimioterapia adjuvante para tumores em estágio II (T3 ou T4, N0, M0).

Perfuração tumoral é uma complicação incomum do câncer colorretal mas, quando acontece, implica em aumento de morbi-mortalidade, especialmente quando próxima a uma área de obstrução intestinal levando a peritonite e sepse.

Em se tratando de tumores retais, a excisão total do mesoreto reduz recorrência local de 20 a 30% para 8 a 10% e aumenta sobrevida em 5 anos de 48% para 68%. Margens livres são essenciais para se alcançar um tratamento curativo. A margem circunferencial é considerada negativa (livre) se o tumor dista mais de 1mm. A margem distal é considerada adequada quando maior ou igual a 2cm e a proximal deve distar 5cm ou mais, tornando raras as recorrências em anastomoses. Em se tratando de cólon, por não possuir a limitação da margem anal, deve ser ressecado com ambas as margens proximal e distal constando 5 cm de segurança.

TRATAMENTO

A principal modalidade para tratamento curativo de neoplasias colorretais é a cirurgia. O tipo de cirurgia vai depender da localização e da extensão do tumor. Pacientes estritamente selecionados com doença metastática ainda podem se submeter a cirurgia com intenção curativa. Visando o tratamento curativo, a cirurgia deve seguir os seguintes requisitos: (1) ser

capaz de remover em bloco o tumor com seu suprimento arterial e linfático e mesocólon, (2) obter margens livres negativas para malignidade e (3) obter um mínimo de 12 linfonodos regionais para garantir a precisão do estadiamento linfonodal (GOLDMAN, 2014).

Considerando os tumores de cólon, aqueles localizados em ceco e cólon ascendente devem ser submetidos à hemicolectomia direita, o que inclui a porção distal do íleo distando 8 a 10 cm da válvula ileocecal, o ceco, o cólon ascendente e a metade do cólon transverso. Para tal procedimento, são necessárias as ligaduras vasculares das artérias ileocólica, cólica direita e ramo direito da artéria cólica média. O trânsito intestinal é mantido através da anastomose ileotransversa. Para os tumores localizados em flexura hepática ou na metade direita do transverso, o tratamento consiste em hemicolectomia direita ampliada, incluindo também o seguimento intestinal suprido pelo ramo esquerdo da artéria cólica média e a sua ligadura. Tumores localizados na porção média do cólon transverso requerem transversectomia com ligadura da artéria cólica média em sua base, ligando a sua raiz que dará origem aos ramos direito e esquerdo. A hemicolectomia esquerda da flexura esplênica até a junção retossigmoide é o procedimento de escolha para os tumores em cólon descendente enquanto que a sigmoidectomia é apropriada para os tumores de cólon sigmoide (TOWNSEND, 2016).

Para tumores em estágio II, a indicação de quimioterapia adjuvante é selecionada. A American Society of Clinical Oncology recomenda quimioterapia adjuvante baseada em 5-fluorouracil (5-FU) caso haja pelo menos um indicador de pior prognóstico como ressecção de menos de 12 linfonodos, lesões T4, histologia pouco diferenciada ou perfuração intestinal. A adição de oxaliplatin é controversa para estes casos, mas muitos centros já são a favor desta conduta.

Para tumores em estágio III, a quimioterapia adjuvante é claramente benéfica. O principal esquema em uso é o FOLFOX (5-fluorouracil, leucovorin e oxaliplatin). Infusão contínua é atualmente considerada superior à administração em bolus.

O tratamento de lesões em estágio IV depende da localização e da extensão das metástases. Se houver até 3 lesões unilobulares em fígado ou uma lesão isolada em pulmão, estas metástases são passíveis de ressecção. A quimioterapia adjuvante é necessária seguindo os esquemas à base de 5-fluorouracil associados aos novos agentes, os anticorpos monoclonais bevacizumab, cetuximab e panitumumab. O cetuximab e o panitumumab são efetivos ao se ligarem e inibirem o EGFR, que é expresso em 60 a 80% dos cânceres

colorretais que não apresentam a mutação do gene KRAS. O bevacizumab age inibindo o VEGF.

Aproximadamente 85% das recorrências ocorrem em até 2 anos após a ressecção cirúrgica, o que incentiva o rastreamento intensivo para prevenção secundária durante este período. A colonoscopia deve ser repetida em 1 ano e a dosagem de CEA deve ser aplicada a cada 3 meses durante os 2 primeiros anos. Para pacientes com estágio II ou mais, o rastreamento deve continuar com dosagem de CEA a cada 6 meses até serem completados os 5 anos de seguimento.

Considerando os tumores retais, a quimiorradiação pré-operatória pode aumentar a capacidade do cirurgião em preservar a continência fecal por reduzir a invasão tumoral, permitindo inclusive transformar uma ressecção que seria inicialmente uma Cirurgia de Miles em uma Ressecção Anterior Baixa com Anastomose Colorretal ou Coloanal. Inicialmente, radioterapia associada a quimioterapia neoadjuvante eram reservadas para tumores localmente avançados (dentro de 10cm da borda anal, estágios II ou mais) mas atualmente radioterapia curta (25Gy por 5 dias) pré-operatória está se mostrando benéfica para todos os estágios com redução da recorrência local e aumento da sobrevida livre da doença, segundo o National Cancer Institute of the United Kingdom. Na Europa, este curto curso de radioterapia neoadjuvante seguida da ressecção cirúrgica é a principal abordagem. Já nos Estados Unidos, os tumores em estágio maior ou igual a II são comumente tratados com quimiorradioterapia neoadjuvante consistindo de 4500 a 5040 cGy de radiação associado a quimioterapia à base de 5-fluorouracil. A radiação é administrada por 5 a 6 semanas e a cirurgia (ressecção anterior baixa ou a ressecção abdominoperineal) realizada após 6 a 10 semanas após finalização da radioterapia.

O tipo de cirurgia depende principalmente da localização tumoral. Os tumores localizados acima de 5 cm da margem anal podem ser tratados através da ressecção do reto e do cólon sigmoide em bloco com excisão total do mesorreto, com a vantagem da preservação esfinteriana: a Ressecção Anterior Baixa com Anastomose Colorretal ou Coloanal. Uma derivação intestinal é geralmente feita para a proteção da anastomose, sendo as mais empregadas a colostomia em ângulo hepático ou ileostomia em alça, devendo ser fechada 10 semanas depois. Para os tumores localizados a 5 cm da margem anal ou que invadam o complexo esfinteriano ou caso já haja disfunção esfinteriana pré-operatória, é recomendada a ressecção de todo o reto, mesorreto e cólon sigmoide por via abdominal e perineal com

colostomia definitiva: a Ressecção Abdominoperineal somada à Colostomia Definitiva ou Cirurgia de Miles. A excisão local endoscópica tem indicações muito restritas: (1) tumor dentro de 6 cm da margem anal; (2) menor que 4 cm de diâmetro ocupando menos que 40% da circunferência retal; (3) T1 ou T2 sendo bem ou moderadamente diferenciado sem invasão vascular/linfática; (4) sem evidência de invasão linfonodal por US ou RM. A excisão local pode também ser utilizada para tratamento paliativo de neoplasia bastante avançada com intenção de reduzir sintomas em pacientes de alto risco cirúrgico. A quimioterapia adjuvante é também benéfica para os tumores retais e segue os mesmos esquemas para o câncer de cólon.

REFERÊNCIAS

1. AHMAD, A. Colorectal Cancer: Prevention, Diagnosis, and Therapeutic Options. 2017.
Disponível em: <<https://reference.medscape.com/slideshow/colorectal-cancer-6007241#1>>
Acesso em: 08 mai. 2018.
2. AHNEN, DJ. et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. **Mayo Clin Proc.** 2014 Feb;89(2):216-24. Epub 2014 Jan 4.
3. AMERICAN CANCER SOCIETY. Colorectal Cancer. Disponível em:
<<https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer.html>> Acesso em: 08 mai. 2018 e 04 jun. 2018
4. COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. June 2017. Valid since January 2018.
5. CUTAIT, R. et al. Diagnóstico Clínico de HNPCC: Caracterização de Famílias "Amsterdam" Positivas. **Rev bras Coloproct**, 2005;25(1): 6-11.
6. DOZOIS, EJ. et al. Young-Onset Colorectal Cancer in Patients With No Known Genetic Predisposition. **Medicine** 2008, 87(5), pp.259-263.
7. FERLAY J. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013

8. GOLDMAN, L; SCHAFER, A. Goldman-Cecil Medicina. 24ª edição. Elsevier Brasil, 28 de ago de 2014.
9. INCA. Estimativa 2018 - Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em:
<<http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/estimativa-2018.pdf>>. Acesso em: 20 mar. 2018.
10. LEE, GH. et al. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? - a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41: 300-308.
11. LEE, SE. et al. Characteristics of and risk factors for colorectal neoplasms in young adults in a screening population. **World J Gastroenterol** 2016; 22(10): 2981-2992 Available from:
<<http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i10/2981.htm>> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i10.2981>.
12. MARVIN, L. et al. Cirurgia Colorretal. Thieme Revinter Publicações LTDA, 17 de nov de 2017.
13. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Série A. Normas e Manuais Técnicos: Cadernos de Atenção Primária, n. 29. Brasília-DF, 2010. Disponível em:
<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_primaria_29_rastreamento.pdf>. Acesso em: 26 jun. 2018.
14. MORENO, CC. et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. **Clinical Colorectal Cancer** 2016, 15(1), pp.67-73.
15. PORTH, C. Disorders of gastrointestinal function. Essentials of Pathophysiology: Concepts of Altered Health States. Chapter 29. 3rd edition, 2011.
16. SANTOS JR, JCM. Câncer Ano-Reto-Cólico: Aspectos Atuais II – Câncer Colorretal – Fatores de Riscos e Prevenção. **Rev bras Coloproct**, 2007;27(4): 459-473
17. SANTOS JR, JCM. Câncer Ano-Reto-Cólico: Aspectos Atuais IV - Câncer de Cólon - Fatores Clínicos, Epidemiológicos e Preventivos. **Rev bras Coloproct**, 2008;28(3): 378-385
18. SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE DE SÃO PAULO. Boletim CEInfo Análise nº 6, Novembro 2012. Rastreamento de Câncer Colorretal: um desafio a ser enfrentado. Disponível em:

- <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/publicacoes/Boletim_CEInfo_Analise_06.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2018.
19. SIEGEL, RL. MILLER, KD. JEMAL, A. Cancer statistics, 2018. **CA Cancer J Clin.** 2018;68(1):7. Epub 2018 Jan 4.
 20. SOCIEDADE BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA. Prevenção e Rastreamento. Disponível em: <<https://www.sbcpr.org.br/geral/?PrevencaoRastreamento>> Acesso em: 08 mai. 2018.
 21. TOWNSEND, C. et al. Sabiston Textbook of Surgery. 20th edition. Elsevier. June 3rd 2016.
 22. TUOHY, TM. et al. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. **Cancer**, 2014 Jan;120(1):35-42. Epub 2013 Oct 21.
 23. US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Final Recommendation Statement: Colorectal Cancer: Screening. [Uspreventiveservicestaskforce.org](http://uspreventiveservicestaskforce.org). Disponível em: <<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/colorectal-cancer-screening2#tab>>. Acesso em: 20 mar. 2018.
 24. WOLF, AMD. et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. **CA Cancer J Clin** 2018;000:000-000.

NORMAS PARA A PUBLICAÇÃO

GUIDE FOR AUTHORS

The Journal of Coloproctology (JCOL) publishes articles that contribute to the improvement and the development of the practice, research, and training in Coloproctology and related specialities. Also published in English version, starting in vol. 31, issue 3, 2011. The guidelines are based on the format proposed by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and published in the article: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals, which was updated in April 2010 and is available on the Website (<http://www.icmje.org>).

Manuscript categories

Editorial The text should have up to 900 words and 5 references.

Original article

The text should have up to 3000 words, not including references and tables. It should have up to 5 tables and/or figures. The number of references should not exceed 30. Their structure should contain the following: Introduction: it should be brief, defining the studied problem and highlighting its importance and gaps in knowledge.

Methods: the methods employed, the population studied, sources of data and selection criteria should be described in an objective and detailed manner. Insert the protocol number of approval of the Research Ethics Committee and inform that the study was conducted according to the ethical standards required.

Results: they should be clearly and objectively presented, describing the obtained data only, without interpretations or comments, and, for a better understanding, they may have tables, charts and figures. The text should complement and not repeat what is described in the illustrations. Discussion: it should be limited to the obtained data and results, emphasizing the new and important aspects observed in the study and discussing the agreements and disagreements with previously published studies.

Conclusion: it should correspond to the study objectives or assumptions, based on the results and discussion, aligned with the title, proposition and method.

Clinical information

Clinical case reports, presentation of technical notes, methods and devices. They should address questions of interest to Coloproctology and related specialties. Their structure should contain the following: Introduction: it should be brief and show the theme relevance.

Presentation of clinical case, or technique, or method, or device: it should be described with clarity and objectiveness. It should present significant data for Coloproctology and related specialties, and have up to five figures, including tables. Discussion: it should be based on the literature. The text not exceed 1500 words, not including references and figures.

Patients' initials and dates should be avoided, showing only relevant laboratorial exams for diagnosis and discussion. The total number of illustrations and/or tables should not exceed 3 and the limit of references is 20. When the number of presented cases exceed 3, the manuscript will be classified as a Case Series, and the rules for original articles should be applicable. .

Review articles

Systematic review: broad research method, conducted through a rigorous synthesis of results from original studies, either quantitative or qualitative, with the purpose of clearly answering a specific question of relevance to Coloproctology and related specialties. It should include the search strategy of original studies, the selection criteria for studies included in the review and the procedures used in the synthesis of results obtained from reviewed studies, which may or may not include meta-analysis. Integrative review: research method that presents the synthesis of multiple published studies and enables general conclusions regarding a specific area of study, contributing to enhanced knowledge of the investigated theme. It should follow standards of methodological rigor, clarity of result presentation, enabling the reader to identify the real characteristics of studies included in the review. Integrative review phases: elaboration of a guiding question, search strategy, data collection, critical analysis of included studies, integrative review presentation and result discussion. The text should not exceed 5000 words, not including references and tables. The total number of illustrations and tables should not exceed 8. The number of references should be limited to 60.

Special articles

They should have up to 2000 words and 30 references. In all categories, in-text citation of authors should be numerical and sequential, using superscript Arabic numerals in parentheses, avoiding the indication of authors' names. In-text citations and references mentioned in legends of tables and figures should be consecutively numbered in the order of their appearance in the text, with Arabic numerals (index numbers). Only the reference number should be included, without further information.

Page charges

This journal has no page charges.

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Human and animal rights

If the work involves the use of animal or human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>; EU Directive 2010/63/EU for animal experiments http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm; Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals <http://www.icmje.org>. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

Conflict of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid

expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. If there are no conflicts of interest then please state this: 'Conflicts of interest: none'. See also <http://www.elsevier.com/conflictsofinterest>. Further information and an example of a Conflict of Interest form can be found at: http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/286/p/7923.

Submission declaration

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere including electronically in the same form, in English or in any other language, without the written consent of the copyright-holder.

Authorship criteria

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted. Data collection and indexing are not authorship criteria. Likewise, authors are not technical assistants that perform routine tasks, physicians that refer patients or interpret routine exams and heads of services or departments not directly involved in the study. Special acknowledgments can be made to these people.

Changes to authorship

This policy concerns the addition, deletion, or rearrangement of author names in the authorship of accepted manuscripts: *Before the accepted manuscript is published in an online issue*: Requests to add or remove an author, or to rearrange the author names, must be sent to the Journal Manager from the corresponding author of the accepted manuscript and must include: (a) the reason the name should be added or removed, or the author names rearranged and (b) written confirmation (e-mail, fax, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed. Requests that are not sent by the corresponding author will be forwarded by the Journal Manager to the corresponding author, who must follow the procedure as described above. Note that: (1) Journal Managers

will inform the Journal Editors of any such requests and (2) publication of the accepted manuscript in an online issue is suspended until authorship has been agreed.

After the accepted manuscript is published in an online issue: Any requests to add, delete, or rearrange author names in an article published in an online issue will follow the same policies as noted above and result in a corrigendum.

Records of clinical essays

The **Journal of Coloproctology** supports the guideline for clinical essay recording issued by the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Articles on clinical essays will be accepted for publication only if an identification (ID) number has been assigned by one of the Clinical Essay Record validated according to the criteria established by the WHO and ICMJE, whose addresses are at (<http://www.icmje.org>). The ID number should be displayed at the end of the abstract.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <http://ees.elsevier.com/jcol>. **PREPARATION**

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier:

<http://www.elsevier.com/guidepublication>). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure The identification page It should contain: a) The article title, in Portuguese and English, which should be concise and informative; it should express the manuscript content with precision. In addition, the title is important for physicians and investigators to find an article in the bibliographical databases after it is published. Please, be sure the title: - Is not a question. - Does not have colon or any punctuation that separates it in two parts. - Does not reaffirm the article type. Ex.: Case Report, Review. - Does not indicate the type of statistical analysis. Ex.: Multivariate Analysis. - Does not include the institution name.

Full name of each author and institutional affiliation. Name of the department and institution to which the paper should be attributed. Name, address, e-mail of the corresponding author in charge. Sources of support to study development.

For studies presented in scientific meetings, indicate the meeting name, place, date, type of presentation.

Abstract

The second page should have the abstract, in Portuguese and English, with no more than 200 words. For original and review articles, the abstract structure should highlight the study objectives, methods, main results with significant data and conclusions. For clinical information special articles, the abstract does not need to be structured as mentioned above, but it should contain important information for the study value recognition, as described in details in the publications: Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DG, Gardiner MJ. More informative abstracts revisited. *Ann Intern Med* 1990;113:69-76 Ad Hoc Working Group for Critical Appraisal of the Medical Literature. A proposal for more informative abstracts of clinical articles. *Ann Intern Med* 1987;106:598-604.

Keywords

After the abstract, specify three to six terms in Portuguese and English the subject of the

study should be included as well as the corresponding. Keywords in must be based on the Health and Science Keywords (DeCS), published by Bireme and available at (<http://decs.bvs.br>), and Medical Subject Headings (MeSH) is the Nation Library Medicine controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed at (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>).

Abbreviations should be indicated when they first appear in the text. After that, the full name should not be repeated.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Statistical analysis

The authors should demonstrate that the statistical procedures used in the study were not only appropriate to test the study hypotheses, but also correctly interpreted. The levels of statistical significance (ex. $p < 0.05$; $p < 0.01$; $p < 0.001$) should be mentioned.

Electronic artwork General points • Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork. • Embed the used fonts if the application provides that option. • Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar. • Number the illustrations according to their sequence in the text. • Use a logical naming convention for your artwork files. • Provide captions to illustrations separately. • Size the illustrations close to the desired dimensions of the printed version. • Submit each illustration as a separate file. A detailed guide on electronic artwork is available on our website: <http://www.elsevier.com/artworkinstructions> **You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.** *Formats* If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format. Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below): EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts. TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a

minimum of 300 dpi. TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi. TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi. **Please do not:** • Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors; • Supply files that are too low in resolution; • Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Figures

The illustrations (pictures, charts, drawings, etc.) should be submitted individually. They should be consecutively numbered, with Arabic numerals, in the order of their appearance in the text, and they should be clear enough to enable their reproduction. Photocopies will not be accepted.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication

date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference style

They should be consecutively numbered in the order of their appearance in the text and identified with Arabic numerals. They should be presented according to the style presented by the List of Journal Indexed Medicus, of the National Library of Medicine, which can be accessed at <http://www.nlm.gov/tsd/serials/lji.html>. The authors should be sure that in-text citations of references are included in the list of references with exact dates and correctly spelled names of authors. The accuracy of references is the authors' responsibility. Personal notes, unprecedented studies or studies in progress may be cited when really required, but should not be included in the list of references; only cited in the text or footnotes. Cite up to six authors for each reference. If any reference has more than six authors, cite the six first names, followed by "et al.". We request texts with lean writing style. Shorter texts involve shorter revision and formatting times, and have higher chances of quick publication.

Submission checklist

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item. **Ensure that the following items are present:** One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address • Full postal address • Phone numbers

All necessary files have been uploaded, and contain:

- Keywords • All figure captions • All tables (including title, description, footnotes)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell-checked' and 'grammar-checked' • References are in the correct format for this journal • All references mentioned in the Reference list are cited in the text, and vice versa • Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)

Printed version of figures (if applicable) in color or black-and-white

- Indicate clearly whether or not color or black-and-white in print is required.

- For reproduction in black-and-white, please supply black-and-white versions of the figures for printing purposes. For any further information please visit our customer support site at <http://support.elsevier.com>.

Checklist (www.jcol.org.br)

For improved process and enhanced publication quality, we offer a checklist for your self-evaluation.

AFTER ACCEPTANCE

Use of the Digital Object Identifier

The Digital Object Identifier (DOI) may be used to cite and link to electronic documents. The DOI consists of a unique alpha-numeric character string which is assigned to a document by the publisher upon the initial electronic publication. The assigned DOI never changes. Therefore, it is an ideal medium for citing a document, particularly 'Articles in press' because they have not yet received their full bibliographic information. Example of a correctly given DOI (in URL format; here an article in the journal *Physics Letters B*):

<http://dx.doi.org/10.1016/j.physletb.2010.09.059>

When you use a DOI to create links to documents on the web, the DOIs are guaranteed never to change.

Proofs

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or, a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 9 (or higher) available free from <http://get.adobe.com/reader>. Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the Adobe site: <http://www.adobe.com/products/reader/tech-specs.html>.

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and return by fax, or scan the pages and e-mail, or by post. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and

figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

AUTHOR INQUIRIES

You can track your submitted article at http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/89/p/8045/. You can track your accepted article at <http://www.elsevier.com/trackarticle>. You are also welcome to contact Customer Support via <http://support.elsevier.com>.

© Copyright 2014 Elsevier | <http://www.elsevier.com>

ARTIGO ORIGINAL

Histopathological Features of Colorectal Carcinoma in Surgical Specimens of Young and Old Patients.

Características Histopatológicas do Carcinoma Colorretal em Peças Cirúrgicas de Pacientes Jovens e Idosos.

Hugo Leite de Farias Brito ^a; Luiza Nolasco Viana ^b; Antônio Lucas Silva-Filho ^b; Juvenal da Rocha Torres-Neto ^c; Carlos Anselmo Lima ^d

^a Universidade Federal de Sergipe, Faculdade de Medicina, Patologia.

^b Universidade Federal de Sergipe, Faculdade de Medicina, Graduação.

^c Universidade Federal de Sergipe, Faculdade de Medicina, Coloproctologia.

^d Universidade Federal de Sergipe, Faculdade de Medicina, Cirurgia Oncológica.

Study conducted at the Unit of Anatomic Pathology, Hospital Universitário - Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brazil.

ABSTRACT

Recently, some studies noticed that the diagnosis of Colorectal Carcinoma, one of the most common and lethal types of cancer, has increased in younger patients. Identifying the characteristics of advanced neoplasms in the population aged ≤ 50 years may help in the development of new preventive and early detection strategies. The relevance of this subject motivated this study to analyze morphological features of CRC in patients ≤ 50 years old and compare them with older than 50 years old. Colectomy specimens from 2012 to 2016 performed for CRC treatment were histologically reviewed and several pathological parameters were taken into consideration. Our analysis indicated that older patients are more likely to have free lymph nodes and no perineural infiltration in comparison to younger patients. On the other hand, tumor stage, size and grade as well as angiolymphatic invasion, surgical margins status and tumor budding did not show any significant difference in both age groups.

KEYWORDS

Carcinoma Colorretal, Características Patológicas, Idade.

Colorectal Carcinoma, Pathological features, Age.

INTRODUCTION

Colorectal Carcinoma (CRC) is a major global health problem and constitutes the third more prevalent type of cancer and the fourth cause of death from cancer. In Brazil, 16.83 cases/100.000 males and 17.90 cases/100.000 females are estimated to occur in 2018-2019 (1).

Most patients with CRC are adults older than 50 years of age (2). Since this older population is prone to be screened for CRC by colonoscopy with systematic removal of colonic polyps, lowering incidence of CRC has been reported (3,4). Nevertheless, a possible increase of CRC in young patients has been detected and there is a possibility that a more aggressive course of this disease is experienced in this age group (3–7). Indeed, it is undefined if this alleged aggressiveness of CRC in young patients is related to intrinsic tumor biology or higher stage at diagnosis secondary to a delay in searching for medical care (4,5). Some authors have found no differences in clinical-pathological features and survival of CRC in both groups (5,8). Actually, a better survival is also reported for young patients (8–10).

Since this is a controversial subject so far, we decided to analyse pathological parameters of CRC in patients younger and older than 50 years of age, in a selected population from Brazil.

METHODS

This is an observational, retrospective and descriptive study based on histological analyses and clinical data collection from patients with CRC. We performed a five-year retrospective (2012-2016) research of the pathology files from the Pathology Unit at the University Hospital (HU) of the Federal University of Sergipe (UFS).

All cases with a final diagnosis of adenocarcinoma of the colon or rectum were selected. Neuroendocrine and non-epithelial tumors were discarded. We identified 59 patients with a diagnosis of adenocarcinoma in colon or rectum (colorectal adenocarcinoma). The sample was divided into two groups. Group A consisted of 46 patients > 50 years and Group B

consisted of 13 patients ≤ 50 years. All representative histological slides of selected cases were retrieved from files and reviewed by a pathologist from this study (HLB). All biopsies were previously fixed in 40g/L formaldehyde and included in paraffin. Histological sections were stained with Hematoxylin and Eosin (HE). Additional data were collected from reported gross descriptions in pathology reports.

Morphological features were reported according to the College of American Pathologists (CAP) guidelines (11) and WHO Classification of tumors from the colon and rectum, 2010 (2). Clinical information about age and gender was collected. Morphological data was analyzed and consisted of: topography (right colon, left colon/rectosigmoide); tumor size; histological pattern (tubular/cribriform, mucinous, solid, others – any amount of mucinous component were reported); histological grade (well, moderate, poorly differentiated); TNM staging; lymphovascular invasion; perineural invasion; tumor budding; intraglandular “dirty” necrosis; surgical margins; histological features suggestive of microsatellite instability (tumor-infiltrating lymphocytes >3 /hpf, Crohn-like response); associated lesions (adenoma, diverticulosis, parasites). Histological analysis was blinded for patients’ age.

Statistical analysis was performed with Software R (3.5.1) and Microsoft Excel, using the Chi-square test. The significance level was set at $p < 0.05$. The study was approved by the ethical committee of Federal University of Sergipe (UFS) and followed the precepts of the declaration of Helsinki and the resolution 466/2012 of the National Health Council. It was not necessary the use of consent form in this research considering that all data was acquired from pathology files. We declare that there is no competing interest regarding the publication of this paper.

RESULTS

40,6% (24/59) were males (41,4% in group A and 38,5% in group B) and 59,4% (35/59) females (58,6% in group A and 61,5% in group B). The parameters gender and topography are described in Table 1 and statistical analysis is showed in Table 2 and 3. Average tumor size was 6,04 cm (6,14 cm in group A and 5,73 cm in group B). Diverticular disease was detected in 3 patients from group A and Schistosomiasis in 1 patient from group

B. 9/59 patients were previously submitted to neoadjuvant therapy. Frequencies of neoadjuvant therapy were similar in group A (15,2%) and group B (15,3%). Two cases of Familial Adenomatous Polyposis were observed in group A.

	Group A (> 50)	Group B ($\leq$ 50)	Total
Gender			
Male	19	5	24
Female	27	8	35
	46	13	59
Topography			
Right colon	17	2	19
Left colon	29	11	40
	46	13	59

Table 1: Gender and topography.

	Group A (> 50)	Group B ($\leq$ 50)	Total	P-value
Histological patterns				
Tubular/Cribriform	31	11	42	0,361
Mucinous	10	2	12	
Solid	5	0	5	
	46	13	59	
Histological grade				
I	4	0	4	0,389
II	40	13	53	
III	2	0	2	
	46	13	59	
TNM stage (T)				
T1	2	0	2	0,208
T2	3	2	5	
T3	33	6	39	
T4	8	5	13	
	46	13	59	

Table 2: Statistical analysis of histological patterns, grade and stage.

	Group A (> 50)	Group B (≤ 50)	Total	P-value
Angiolymphatic invasion				
Yes	10	1	11	0,251
No	36	12	48	
	46	13	59	
Perineural infiltration				
Yes	9	7	16	0,014
No	37	6	43	
	46	13	59	
Tumor budding				
Yes	13	11	24	0,085
No	33	2	35	
	46	13	59	
Dirty necrosis				
Yes	33	11	44	0,346
No	13	2	15	
	46	13	59	
Margin status +				
Yes	1	0	1	0,592
No	45	13	58	
	46	13	59	
Lymph node metastasis				
Yes	14	9	23	0,011
No	32	4	36	
	46	13	59	

Table 3: Statistical analyses of angiolymphatic and perineural infiltration, tumor budding, dirty necrosis, compromised margins and lymph node metastasis.

DISCUSSION

CRC is a common cancer in populations of Western countries, including Brazil, where this disease is the third more common malignancy in males and the second in females. Most cases occur in patients in their sixth decade of life, although an increase in cases of young

patients is recently reported (3–7). Definitions of what is young are not uniform in literature: some papers just consider CRC in patients less than 40 years old as the cut off point for young case definition (8,10,12). In our study, the young age group includes patients ≤ 50 years old based on most guidelines whose recommendation of screening starts at this age. Furthermore, colorectal cancer diagnosis in a patient who is < 50 y of age is a criteria for testing for Hereditary Lynch Syndrome and Microsatellite instability (MSI) in the revised Bethesda guidelines (2).

Females were prevalent in both groups and corresponded to 59,4% of all studied cases. Fonseca et al (13) also detected a female predominance (58%) in their study of 521 surgical specimens of CRC and Torres-Neto et al (14) observed a frequency of 56,2% females in a populational study of CRC in the state of Sergipe in Brazil. Some studies suggest that male sex is an independent risk factor for colorectal adenoma (what might lead to a carcinoma), but Lee et al (3) did not show this association in young age patients. According to the American Cancer Society, the incidence is approximately 30% higher in men than in women, while mortality rates are approximately 40% higher. Reasons for gender disparity are not fully understood but partly attributed to risk factors (e.g., cigarette smoking) and sex hormones (15). Rates in women tend to be lower (25% less) than in men, except in Latin America where the rates of incidence and mortality are quite similar for both sexes (16).

Rectosigmoid and left colon were the most frequent topography in our cases. Indeed, most cases of colonic carcinoma occur in sigmoid colon and rectum. Torres-Neto et al (14) observed a predominance of left colon tumors against right colon ones, similarly to what is noted in literature, which states that rectum is the most affected site (2). A higher amount of proximal tumors are expected in Lynch Syndrome cases and in those with high levels of microsatellite instability (MSI-H) (2). In the younger group (≤ 50 y), just two cases were located in the right colon and 84,7% were in rectosigmoid /left colon, similar to general population. Actually, the frequency of left colon/rectosigmoid cases in the younger group, in our study, was higher than in the older group

Histologic phenotypes were similar in both groups, mostly well to moderately differentiated (low grade) tumors, characterized by a tubular or cribriform pattern, with frequent intraluminal “dirty” necrosis. This is the classic histological picture of sporadic CRC (2). A mucinous component (focal or predominant) was observed in 26% of older cases and in

30,8% of younger cases. Mucinous carcinoma behaves as high-grade lesions in tumors that are microsatellite-stable with low levels of microsatellite instability (MSI-L) (2).

Tumor stage is a major prognostic factor in CRC (2). We could not detect a significant difference in staging in the studied groups ($p>0,05$). Similarly, Nadal et al (8) could not find significant statistical difference in stage comparing patients <40 and >40 years old. According to TNM staging (11), most cases in our study were T3/T4 in both groups (89% in >50 y and 84,5% in <50 y) with the predominance of T3 cases. Pereira Júnior et al (17) also observed T3 predominance with 64,7% of the total. Advanced and more infiltrative tumors were also reported by Fonseca et al in a surgical pathology based study and by Torres-Neto et al (14) in a population-based research carried out in the our same geographical region. We could not detect a greater amount of later stages in younger group as reported by Wang et al (5) in a population-based cohort study that included 279,623 patients. Also, there was no statistically significant difference in average tumor size in both groups ($p>0,05$), which is in accordance with staging findings. A larger tumor average size could point out to a delay in cancer diagnosis or a more aggressive tumor phenotype. Possibly, the high frequency of advanced stage cases in both groups, in our study, could be related to cancer diagnosis and treatment procedures limitations in public health institutions. According to Mitchell et al (18), there was no relationship between diagnostic delay and patients' age or sex, but lower levels of education, rural residence, misdiagnosis and practitioner failure to examine the patient (usually rectal examination) did contribute to the delay.

Additional pathological parameters have prognostic significance and are regularly described in pathology reports (13,17). Lymph node analysis is crucial for staging, as node metastasis is associated with a drop in survival (2,11). A higher frequency of regional metastasis was more detected in group B (69,2%) than in group A (30,4%). Moreover, older group disclosed a statistically significant higher probability to have free lymph nodes than younger patients ($p<0,05$). Similar findings were observed with perineural infiltration, another unfavorable histological parameter, usually associated with advanced disease. Most patients devoid of perineural invasion (86%) were in group A ($p<0,05$). These findings suggest a propensity to a less aggressive CRC in group A. Maybe a larger sample analysis could disclose better and with stronger results in favor of this idea.

Tumor budding is characterized by the presence of single cells or small clusters of less than five cells in the advancing invasive tumoral front (19). This parameter is an independent

adverse prognostic factor in CRC. It is so true that, in stage II, this finding is a high-risk marker for chemotherapy adoption in this group (11,19). Although younger group showed a higher frequency of tumor budding than older group, this was not significant ($p>0,05$). Others prognostic factors such as angiolymphatic invasion, histologic grade, surgical margins status and histologic type showed no significant deviation in both groups ($p>0,05$).

Histological features suggestive of MSI-H are characterized by the presence of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL), Crohn-like lymphocytic reaction, mucinous/signet-ring cell differentiation or medullary growth pattern (11). These parameters were independent of age group ($p>0,05$). Nevertheless, 59,3% of our sample disclosed >3 TIL/hpf and 38,9% showed Crohn-like lymphocytic peritumoral reaction. Also, almost half of our patients (50,8%) presented at least two histological features associated with a possible MSI-H phenotype. A complimentary immunohistochemistry analysis for MMR proteins deficiency should be offered for those patients. Indeed, this is already a practice in reference medical centers for almost all patients with CRC, regardless having or not histologic features suggestive of MSI-H, since this molecular change is a predictive marker for lack of efficacy of Fluoracil-based therapy (20).

CONCLUSION

CRC in this study consisted mostly of advanced T3/T4 cases, with a female prevalence and a high frequency of MSI-H histologic features. Patients > 50 years old showed a significant higher probability to have free lymph nodes and no perineural infiltration by neoplastic cells. Others histological parameters such as grade, histologic type, size, angiolymphatic invasion, dirty necrosis, margin status, TIL, Crohn-like peritumoral lymphocyte infiltrate and tumor budding showed no significant frequency differences in both groups.

REFERENCES

1. Ferreira AK da MBJ, Santos LA de M, Rebelo MS, Costa RM de O. Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil. [Internet]. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro. 2017. 130 p. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>
2. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. WHO classification of tumors of digestive system. WHO Press. 2010;
3. Lee SE, Jo HB, Kwack WG, Jeong YJ, Yoon YJ, Kang HW. Characteristics of and risk factors for colorectal neoplasms in young adults in a screening population. *World J Gastroenterol*. 2016;22(10):2981–92.
4. Huang B, Ni M, Chen C, Feng Y, Cai S. Younger Age Is Associated with Poorer Survival in Patients with Signet-Ring Cell Carcinoma of the Colon without Distant Metastasis. *Gastroenterol Res Pract*. Hindawi Publishing Corporation; 2016;2016.
5. Wang R, Wang MJ, Ping J. Clinicopathological Features and Survival Outcomes of Colorectal Cancer in Young Versus Elderly. *Med (United States)*. 2015;94(35):e1402.
6. Goldvaser H, Purim O, Kundel Y, Shepshelovich D, Shochat T, Shemesh-Bar L, et al. Colorectal cancer in young patients: is it a distinct clinical entity? *Int J Clin Oncol*. 2016;
7. Wang M-J, Ping J, Li Y, Adell G, Arbmán G, Nodin B, et al. The prognostic factors and multiple biomarkers in young patients with colorectal cancer. *Sci Rep* [Internet]. Nature Publishing Group; 2015;5(1):10645. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep10645>
8. Nadal LRM, Adachi CT, Nunes MAA, Ishiy CAA, Bobotis VC, Andreotti AP, et al. Evolução do carcinoma colorretal, comparando doentes com idades acima e abaixo de 40 anos, quanto à diferenciação tumoral e ao estágio do tumor. *Rev Bras Coloproctol* [Internet]. 2009;29(3):351–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-

98802009000300009&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

9. Inra JA, Syngal S. Colorectal Cancer in Young Adults. *Dig Dis Sci*. 2015;60(3):722–33.
10. O’Connell JB, Maggard MA, Livingston EH, Yo CK. Colorectal cancer in the young. *Am J Surg*. 2004;187(3):343–8.
11. Kakar S, Shi C, Berho ME, Driman DK, Fitzgibbons P, Frankel WL, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. *Coll Am Pathol*. 2017;
12. Li Q, Zhuo C, Cai G, Zheng H, Li D, Cai SJ. Pathological features and survival outcomes of young patients with operable colon cancer: Are they homogeneous? *PLoS One*. 2014;9(7):2–6.
13. Fonseca LM da, Quites LV, Cabral MMDÁ, Silva RG da, Luz MMP da, Lacerda Filho A. Câncer colorretal: resultados da avaliação patológica padronizada de 521 casos operados no Hospital das Clínicas da UFMG. *Rev Bras Coloproctol* [Internet]. 2011;31(1):17–25. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-98802011000100003&lng=pt&tlng=pt
14. Torres-Neto J, Teixeira F, Prudente A, Silvino C, Filho MV. Estudo Demográfico do Câncer de Cólon e Reto no Estado de Sergipe Demographic Study of Colon and Rectum Cancer in the State of Sergipe. 2008;28(3):215–22.
15. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2017 - 2019. Atlanta. 2017.
16. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Globocan 2012 v1.0. 2013.
17. Pereira Júnior T, Alves AJ da C, Nogueira AMMF. Câncer colorretal: análise anatomopatológica de 476 colectomias consecutivas em Belo Horizonte (MG). *J Bras Patol e Med Lab* [Internet]. 2005;175–84. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442005000300007&lang=pt

18. Mitchell E, Macdonald S, Campbell NC, Weller D, Macleod U. Influences on pre-hospital delay in the diagnosis of colorectal cancer: A systematic review. *Br J Cancer*. 2008;98(1):60–70.
19. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol*. 2017;
20. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3219–26.