



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS, TECNOLOGIAS E SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO GRADUAÇÃO EM MEDICINA

Tayná Caroline Boni

**Avaliação do perfil imuno-histoquímico no adenocarcinoma colorretal em uma
população de Santa Catarina no período de 2018 a 2022**

Araranguá

2024

Taynã Caroline Boni

Avaliação do perfil imuno-histoquímico no adenocarcinoma colorretal em uma população de Santa Catarina no período de 2018 a 2022

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Medicina do Centro ou Campus Centro de Ciências, Tecnologias e Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. M.Sc Gregório Wrublewski Pereira

Araranguá

2024

Boni, Taynã Caroline

Avaliação do perfil imuno-histoquímico no adenocarcinoma colorretal em uma população de Santa Catarina no período de 2018 a 2022 / Taynã Caroline Boni ; orientador, Gregório Wrublevski Pereira, 2024.

22 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá,
Graduação em Medicina, Araranguá, 2024.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Adenocarcinoma. 3. Câncer colorretal.
4. Imuno-histoquímica. 5. Estadiamento.. I. Pereira,
Gregório Wrublevski. II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Graduação em Medicina. III. Título.

Taynã Caroline Boni

Avaliação do perfil imuno-histoquímico no adenocarcinoma colorretal em uma população de Santa Catarina no período de 2018 a 2022

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Medicina.

Araranguá, 12 de Julho de 2024.

Ritele Hernandez da Silva
Coordenação do Curso

Banca examinadora

Prof. Gregório Wrublevski Pereira, M.Sc
Orientador

Prof.(a) Melissa Negro Dellacqua, Dra
Instituição UFSC

Volnei David Pereira
Membro convidado

Prof. (a) Maruí Weber Corseiul
Instituição UFSC

Araranguá
2024

RESUMO

O câncer colorretal (CCR) algumas décadas atrás representava o 5º tipo mais prevalente a nível mundial e atualmente é considerado o 3º, porém, configura como a segunda principal causa de óbitos a nível mundo, mesmo com a presença de novos tratamentos, sendo que no Brasil, o CCR, é o responsável por 18% dos óbitos em decorrência do câncer. O presente trabalho, classifica-se como um estudo quantitativo, do tipo observacional, de caráter descritivo e delineamento transversal, no período de 01 de Janeiro de 2018 a 31 de Dezembro de 2022. A coleta dos dados secundários ocorreu de forma anonimizada em um laboratório privado de referência do Sul do estado de Santa Catarina e foram incluídos na pesquisa, todos os indivíduos que tiveram câncer colorretal com biópsia realizada durante o período mensurado e excluídos da pesquisa todos os indivíduos que tiveram biópsia escassa; amostra insatisfatória; cânceres do tipo não epitelial; aqueles que não consentiram com o estudo ou os menores de idade. A faixa etária média dos indivíduos com câncer colorretal foi de 63,5 anos, 51,97% são do sexo feminino; 85,53% de prevalência de adenocarcinoma, com subtipo mucinoso; G2 em 46,72%; presença de linfonodos sentinelas em 50% da amostragem; além da menor porcentagem de genes de reparo de DNA nos estadiamentos III-IV e nos graus histológicos G2 e G3. Conclui-se, portanto, que os dados encontrados nesta pesquisa, corroboram com os disponíveis na literatura, pois houve predomínio na referente pesquisa do tipo adenocarcinoma e do grau histológico G2; Já o tipo histológico células em anel de sinete, mesmo que em menor proporção, representando 1,31%, 100% dos casos possuíram piores estadiamentos clínicos III-IV, respectivamente. Quanto ao sexo, houve divergência, dos dados encontrados na literatura, havendo maior incidência na população feminina, provavelmente em virtude de fatores genéticos, associados a doenças inflamatórias e hábitos de vida.

Palavras-chave: Adenocarcinoma; Imuno-histoquímica; Estadiamento.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) a few decades ago represented the 5th most prevalent type worldwide and is currently considered the 3rd, however, it is the second leading cause of death worldwide, even with the presence of new treatments, being that in Brazil, CCR is responsible for 18% of deaths due to cancer. The present work is classified as a quantitative, observational study, of a descriptive nature and cross-sectional design, from January 1, 2018 to December 31, 2022. Secondary data collection took place anonymously in a laboratory private reference in the south of the state of Santa Catarina and all individuals who had colorectal cancer with a biopsy performed during the measured period were included in the research and all individuals who had a scant biopsy were excluded from the research; unsatisfactory sample; non-epithelial cancers; those who did not consent to the study or minors. The average age of individuals with colorectal cancer was 63.5 years, 51.97% were female; 85.53% prevalence of adenocarcinoma, with mucinous subtype; G2 at 46.72%; presence of sentinel lymph nodes in 50% of the sample; in addition to the lower percentage of DNA repair genes in stages III-IV and in histological grades G2 and G3. It is concluded, therefore, that the data found in this research corroborate those available in the literature, as there was a predominance in the related research of the adenocarcinoma type and histological grade G2; The histological type signet ring cells, although in a smaller proportion, representing 1.31%, 100% of cases had worse clinical stages III-IV, respectively. Regarding sex, there was divergence from the data found in the literature, with a higher incidence in the female population, probably due to genetic factors, associated with inflammatory diseases and lifestyle habits.

Keywords: Adenocarcinoma; Immunohistochemistry; Staging.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde.
OMS:	Organização Mundial de saúde.
CCR	Câncer Colorretal.
INCA	Instituto Nacional de Câncer.
AJCC	Associação Americana em Conjunto contra o Câncer.
TNM	Tumor; Linfonodo e Metástase.
LVI	Invasão linfovascular.
LGPD	Lei Geral de Proteção de Dados.
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
STATA	Um software de análise estatística.
CEPSH	Conselho de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.
CAP	Colégio Americano de Patologia.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	METODOLOGIA.....	10
3	RESULTADOS.....	13
4	DISCUSSÃO.....	16
5	CONCLUSÃO.....	18
	REFERÊNCIAS.....	19

1 INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA,2023), e os dados para o próximo triênio 2023-2025, a estimativa é de que ocorram 74 mil novos casos de câncer por ano no Brasil, sendo que a região Sudeste e Sul representam aproximadamente 70% destes casos.

No que tange a incidência de CCR, dados do INCA, no período compreendido entre 2018 e 2022, detectou 195.690 mil casos (INCA, 2018, 2019,2020). A estimativa de incidência para cada ano do triênio 2023-2025 é de 21,10 casos a cada 100 mil habitantes, perfazendo um total de 21.970 homens e 23.660 mulheres com diagnóstico de CCR (INCA,2023).

Os altos índices epidemiológicos encontrados são decorrentes principalmente do envelhecimento da população, assim como aos hábitos de vida tais como: tabagismo, etilismo, sedentarismo, infecções; além de fatores genéticos e mutacionais, que levam ao desenvolvimento do CCR ao longo da vida, principalmente após os 65 anos de idade (Cuyper, 2020; Li et al., 2014; Liu et al., 2020; Harada et al., 2017; Parreiras, 2011; Rosenbaum, 2021).

Ademais, dentre os fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento do câncer colorretal, destacam-se: a obesidade que tem relação diretamente proporcional com a instabilidade microssatélite; a inatividade física; o consumo exagerado de carne vermelha. No que diz respeito aos fatores de risco não modificáveis, correspondem às síndromes hereditárias, sendo que a síndrome de Lynch a mais prevalente entre elas, estando presente na maioria dos casos de CCR em idade jovem (Hoff et al., 2023).

O CCR esporádico surge geralmente de lesões polipoides (pólipos adenomatosos), geralmente após a 4º-5º década de vida, sendo que alguns desses pólipos tanto os hiperplásicos quanto os inflamatórios, podem propiciar o CCR (Hoff et al., 2023). Outra forma de lesão pré-cancerígena é a displasia que pode ocorrer principalmente em pacientes que já possui histórico de inflamações crônicas por outras patologias, como por exemplo na doença de Crohn (Levin et al., 2008).

No início da lesão, os sintomas podem incluir alteração do hábito intestinal, associado com emagrecimento, hematoquezia, anemia e dor abdominal (Neto et al., 2006). No entanto, conforme a localização do tumor e o tempo da neoplasia, o

paciente poderá ter sintomatologias típicas (Altemburg et al., 2009; Ballester et al., 2016).

Este trabalho tem como objetivo, avaliar a localização anatômica do carcinoma; o tipo/subtipo e grau histológico; a focalidade; o status linfonodal; sua profundidade de extensão; presença de invasão linfovascular; o estadiamento da neoplasia e a presença de genes/proteínas de reparo de DNA, em uma população do Sul de Santa Catarina no período de 01 de Janeiro de 2018 a 31 de Dezembro de 2022.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho classifica-se como um estudo quantitativo, do tipo observacional, de caráter descritivo e delineamento transversal, no período de 01 de Janeiro de 2018 a 31 de Dezembro de 2022. A coleta dos dados secundários ocorreu por meio de relatórios de estudo anatomopatológico e imuno-histoquímica em pacientes portadores de CCR, de um laboratório privado no Sul de Santa Catarina.

Dessa forma, foram incluídos na pesquisa, todos aqueles indivíduos que tinham CCR com biópsia realizada, no período compreendido pela pesquisa e excluídos da amostragem da pesquisa, todos aqueles pacientes que tiveram biópsia escassa; amostra insatisfatória; indivíduos que tenham câncer do tipo não epitelial; indivíduos menores de 18 anos ou todos aqueles indivíduos que não consentiram com o estudo.

Consoante a isso, esse trabalho verificou as seguintes variáveis: idade (anos); sexo (masculino e feminino); mês/ano de realização do teste; sítio anatômico (ceco; válvula íleo-cecal; cólon ascendente; flexura hepática; cólon transverso; flexura esplênica; cólon descendente; cólon sigmóide; retossigmóide; reto) (CAP,2022).

Ademais, quanto o tipo histológico, os resultados foram classificados em: adenocarcinoma; adenocarcinoma mucinoso; carcinoma de células em anel de sinete; carcinoma medular; adenocarcinoma serrilhado; carcinoma micropapilar; carcinoma adenoescamoso; carcinoma indiferenciado; carcinoma com componente sarcomatóide; carcinoma neuroendócrino de grandes células; carcinoma neuroendócrino de pequenas células; carcinoma misto- adenoneuroendócrino e não neuroendócrino); subtipo e status linfonodal (CAP,2022).

Conforme o grau histológico (G1:bem diferenciado; G2: moderadamente diferenciado; G3: pouco diferenciado e G4: indiferenciado); Focalidade (Unifocal, Bifocal, Multifocal); invasão linfo-vascular (não identificado; presente em pequenos vasos; presente em grandes vasos; presente sem outras especificações ou não pôde ser determinado) e proteínas de reparo de DNA: MLH1; MSH2; MSH6 e PMS2 (positividade nuclear intacta; perda de positividade nuclear) (CAP,2022).

De acordo com estadiamento da Associação Americana em Conjunto Contra o Câncer, sendo T= Tumor primário que não foi previamente tratado; N= acometimento linfonodal e M= múltiplos tumores, metástase (Amin,2017);

Profundidade de invasão e extensão tumoral (sem invasão, com displasia de alto grau; tumor invade a lâmina própria/muscular da mucosa; invadindo a submucosa; invadindo a muscular própria; invade a muscular própria no tecido pericolônico ou perirretal; invade o peritônio visceral; invade ou aderido à estruturas adjacentes ou sem detecção) (CAP,2022).

O teste de imuno-histoquímica é realizado por meio de material ressecado, quer seja por meio de biópsia, material retirado para diagnóstico ou em cirurgia, este para por várias etapas de processamento até a completa análise, em blocos de parafina, no qual o princípio básico é a ligação antígeno-anticorpo, no qual, um anticorpo, quando marcado é visualizado no microscópio, possibilitando assim a visualização de marcadores genéticos, tipos celulares de gravidade ou alerta ou agentes infecciosos.

Após a liberação da pesquisa pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH), da UFSC, Florianópolis, sob o número CAAE: 71238223.0.0000.0121, a base de dados que subsidiou essa pesquisa foi disponibilizada aos pesquisadores pelo laboratório de referência, em cujos dados de identificação dos participantes estavam criptografados a fim de proteger dados sigilosos e que pudessem permitir a identificação dos indivíduos.

Ademais, os pesquisadores se comprometem a zelar e a cumprir com a confidencialidade e privacidade dos dados dos pacientes, de acordo com as Resoluções CNS 466/2012 (área biomédica) e CNS 510/2016 (pesquisas em Ciências Humanas e Sociais). Bem como o descrito na Lei Geral de Proteção de Dados (Lei Nº 13.709, de 14 de agosto de 2018).

Em conformidade com as variáveis, foi realizada uma descrição da amostra de acordo com as características imuno-histoquímicas do tumor, utilizando frequências absolutas e relativas, para as variáveis categóricas, e médias e desvio padrão (DP) para as variáveis numéricas. Além disso, a associação entre a presença dos genes de reparo e o tipo e grau histológicos foi testada. Ainda, avaliou-se a associação entre estadiamento do tumor e variáveis independentes. Para testar as associações citadas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson, e quando apropriado, foi empregado o teste exato de Fisher. A significância estatística foi considerada para valores-p <0,05. As análises foram realizadas utilizando o programa estatístico Stata 16.1.

O desenvolvimento é a parte mais extensa do trabalho. Deve apresentar a fundamentação teórica, a metodologia, os resultados e a discussão. Divide-se em seções e subseções (capítulos e subcapítulos) conforme a NBR 6024 (Associação Brasileira de Normas Técnicas, 2012). Os títulos e os conteúdos das seções (capítulos) citadas neste *template* são meramente ilustrativos.

3 RESULTADOS

Dos 152 casos de carcinoma colorrectal, teve prevalência o sexo feminino, porém, não com grandes discrepâncias entre o sexo masculino. De acordo com a localização anatômica do tumor, o local mais acometido foi o retossigmoide, em 77 dos 152 casos, representando 50,66% da amostragem, enquanto seis casos foram localizados no cólon sigmoide, representando 3,95%. No que tange ao tipo histológico de maior prevalência foi o adenocarcinoma, correspondendo a 85,53%.

Na tabela 1 abaixo, podemos observar a prevalência na amostra total (n=152) de acordo com o sexo, referente à média e ao desvio padrão; tipo e grau histológico compreendendo valor total e porcentagem, respectivamente.

Tabela 1- Prevalência por sexo, tipo e grau histológico.

Variáveis	N	%
Idade (média/DP)	63,5 (12,56)	
Sexo		
Feminino	79	51,97
Masculino	73	48,03
Tipo histológico		
Adenocarcinoma	130	85,53
Mucinoso	20	13,16
Céls em anel de sinete	2	1,31
Grau histológico		
0	47	30,92
1	22	14,47
2	71	46,72
3	12	7,89

Fonte: autoria própria

No aspecto do grau histológico, o mais prevalente foi o G2 representando a maioria, correspondendo a 46,72%. Na Tabela 2 abaixo, observa-se o panorama entre a porcentagem em cada estadiamento de acordo com o grau histológico.

Tabela 2 - Relação entre grau histológico e estadiamento.

Grau	Estadiamento		
	I	II	III-IV
0 (%)	16,67	16,67	66,67
1 (%)	36,36	27,27	36,36
2 (%)	13,43	26,87	59,70
3 (%)	18,18	18,18	63,64

Fonte: autoria própria

Tabela 3 - Prevalência na amostra da invasão linfovascular de acordo com estadiamento.

ILV	Estadiamento			valor-p
	I	II	III-IV	
Presente	4,00%	14,67%	81,33%	0,000

Fonte: autoria própria

Na Tabela 3 acima, nota-se a relação de acordo com o estadiamento, estadio I, II, III e IV, correlacionando-o com a presença da invasão linfovascular, tendo predomínio do estadio III-IV.

Tabela 4 - Relação entre tipo histológico e estadiamento tumoral.

Tipo	Estadiamento		
	I	II	III-IV
Adenocarcinoma (%)	19,80	24,75	55,45
Mucinoso (%)	9,09	27,27	63,64
Anel de sinete(%)	0,00	0,00	100,0

Fonte: autoria própria

Na Tabela 4 acima, destaca-se a prevalência do tipo histológico de acordo com o estadiamento tumoral, variando de I a IV. As tabelas abaixo, Tabela 5 e Tabela 6, respectivamente, referem-se a prevalência do gene de reparo de DNA de acordo com o tipo e grau histológico.

Tabela 5 - Relação dos genes de reparo de DNA com o tipo histológico.

Genes	Tipo histológico			valor-p
	Adenocarcinoma	Mucinoso	Anel de sinete	
MLH1 (%)	87,7	90,0	100,0	0,889
MSH2 (%)	97,7	95,0	100,0	0,895
MSH6 (%)	97,7	100,0	100,0	0,904
PMS2 (%)	88,4	80,0	50,0	0,280

Fonte: autoria própria

Tabela 6 - Relação dos genes de reparo de DNA com o grau histológico.

Genes	Grau histológico				valor-p
	0	1	2	3	
MLH1 (%)	85,4	90,9	91,6	83,3	0,668
MSH2 (%)	97,9	100,0	97,1	91,6	0,533
MSH6 (%)	100,0	100,0	97,1	91,6	0,240
PMS2 (%)	83,3	90,9	92,9	66,6	0,052

Fonte: autoria própria

Dessa maneira, pode-se observar de acordo com as tabelas 5 e 6, que não existe houve relação entre o tipo ou grau histológico associado com os genes de reparo de DNA (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2), pois, os valores de $p > 0,05$.

4 DISCUSSÃO

Na análise das variáveis de forma individual e em associações, ficou explícito o predomínio do tipo histológico na referente pesquisa como adenocarcinoma, bem como o predomínio da invasão linfovascular quando o paciente possui um grau histológico e estadiamentos clínicos mais avançados. O grau histológico do tipo 2 teve predomínio, enquanto que no tipo histológico células em anel de sinete, mesmo que obtivemos poucos pacientes com confirmação (2 pacientes), ambos apresentaram piores estádios, o que corrobora com os dados encontrados na literatura.

O fato de termos encontrado nessa pesquisa maiores proporções da doença no sexo feminino, acredita-se haver relação com fatores genéticos, associados a doenças inflamatórias e mudanças nos hábitos de vida, como a dieta do ocidental, pois todos esses fatores aumentam as chances de desenvolver CCR.

De acordo com dados obtidos através da pesquisa de (Neto et al, 2006), encontraram resultados semelhantes a pesquisa em questão, houve maior prevalência do sexo feminino; o sítio anatômico com maior acometimento foi o retossigmoide, mas citava também o reto, ademais apresentaram estadiamentos mais elevados.

Em contrapartida, (Pucci et al, 2023), encontraram a maior prevalência de CCR no sexo masculino, na faixa sexagenária e o sítio anatômico mais acometido foi o cólon esquerdo. No entanto, no que tange o tipo histológico, também foi o adenocarcinoma, semelhante como foi na pesquisa feita por (Hoff et al, 2023; Freitas et al, 2008), também evidenciaram. No trabalho realizado por (Marco et al, 2016), também foi evidenciado a maior prevalência de adenocarcinoma, em 95% da amostra.

De acordo com (Basílio; Fonseca, 2006), a pesquisa por linfonodos sentinelas, são de fundamental importância tanto no prognóstico, quanto na terapia auxiliar adjuvante contra o câncer. Na pesquisa em questão, os indivíduos com CCR metastático tiveram piores prognósticos quanto a presença de linfonodos sentinelas. Convergindo para a mesma ideia, (Freitas et al, 2008), também apresentaram linfonodos sentinelas em pacientes com metástases e estadiamentos mais elevados.

No que diz respeito aos genes de reparo de DNA, na pesquisa feita por (Proscurshim et al, 2007), encontraram a presença dos genes MSH2 e MLH1 em

todas as amostras, tendo expressão alterada só do gene MSH6, de acordo com os autores pode haver a presença de mais de um tumor sincrônico e devido a isso chegaram a esse resultado. Já na pesquisa feita por (Marco et al, 2016), não foi evidenciada correlação com os genes de reparo de DNA comparado com outras variáveis estudadas.

5 CONCLUSÃO

Dentre os 152 casos de CCR analisados, conclui-se que existe prevalência de CCR do tipo adenocarcinoma, sendo encontrado em 85,54% da amostragem, G2 em 46,72%; somente 1,31 dos 152 casos encontrados foram do tipo anel de sinete, entretanto, 100% destes tiveram classificação em pior estadiamento clínico, tais como III e IV. Além do mais, foi detectado menor porcentagem de genes de reparo de DNA nos estadiamentos III-IV e nos graus histológicos G2 e G3.

Quanto à prevalência por sexo, houve predomínio do feminino, compreendendo 51,97%, esse aumento pode ser explicado provavelmente em virtude de fatores genéticos, associados a doenças inflamatórias e hábitos de vida.

Dessa forma, o presente estudo, corroborou com os dados encontrados na literatura, conclui-se, portanto que com o aumento nas últimas décadas dos casos de CCR, faz-se necessário um alerta para o quadro clínico dos pacientes, com vistas a detecção precoce da doença, sendo que o teste imuno-histoquímica é fundamental para tal desfecho, bem como novas pesquisas sobre a temática em questão.

REFERÊNCIAS

- ALTEMBURG, F. L.; BIONDO-SIMÕES, M. L. P.; VON, B. L. C. **A pesquisa de sangue oculto nas fezes associadas a um questionário e Sintomas na Prevenção do Câncer Colorretal.** Rev Bras Coloproct. v. 1, n. 29, p.57-64, 2009.
- AMIN, M.B; EDGE, S.B; GREENE, F.L, et al. **The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual:** Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging 8th ed. New York, NY: Springer; 2017. DOI: [10.3322/caac.21388](https://doi.org/10.3322/caac.21388).
- ASCO. **Clinical and radiological predictors of organ preservation in patients with rectal cancer treated with total neoadjuvant therapy.** GUIDELINE, 2022. Disponível em: <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/208331>.
- BALLESTER, V; RASHTAK, S; BOARDMAN, L. **Clinical and molecular features of young-onset colorectal cancer.** World J Gastroenterol. n. 22, v. 5, p.1736-1744, 2016.
- BASÍLIO, PEDRO; FONSECA, LEA MIRIAM BARBOSA. **Detecção de linfonodo sentinela no câncer colorretal:** importância, técnicas e resultados. Arq. Gastroenterologia. Set,2006. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032006000300002>.
- BURGART, L.B; CHOPP, W.V; JAIN, D. **Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum.** College of American Pathologists. CAP, 2022. Disponível em: www.cap.org/cancerprotocols>.
- CUYPER, A; EYNDE, M. V; MACHIELS, J. P. **HER2 as a Predictive Biomarker and Treatment Target in Colorectal Cancer.** *Clinical Colorectal Cancer.* Elsevier, Vol.19, Issue 2, June 2020, Pages 65-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.02.007>.
- FREITAS, A.; NUNES, T.A.; WAINSTEIN, A.J.A.; BARROSO, A.A.; RICARDO-FILHO, O.P.; DIAS, M.A.; DIAS-FILHO, M.A.; PENNA, W.N.B. **Pesquisa de Linfonodo-Sentinela em Pacientes com Adenocarcinoma de Cólon.** Rev bras Coloproct, 2008;28(2): 170-177.
- HARADA, K; MIZRAK, K.D; SHIMODAIRA, Y; SONG, S; BABA, H; AJANI, J.A. **Translating genomic profiling to gastrointestinal cancer treatment.** Future Oncol. 2017 Apr;13(10):919-934. doi: 10.2217/fon-2016-0422. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28067073; PMCID: PMC5348722.
- HOFF, P.M.G; CHAMMAS,R; BONADIO, R.C.C. **Tratado de oncologia.** 2. ed.- Pág: 85; 548; 589; 987-997; 1039-1045. Rio de Janeiro: Atheneu,2023.
- INCA. **Estimativas para o ano de 2023.** Santa Catarina- Estimativa dos casos novos. Publicado em 08/09/2022 15h55. Atualizado em 19/11/2022 09h26. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/santa-catarina>.

INCA. Estimativa 2018: **Incidência de Câncer no Brasil**. v. 64 n. 1: jan./fev./mar, 2018. DOI: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2018v64n1.115>.

LEVIN, B. et al. **Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008**: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin*, v. 134, n.1, p.1570–1595, 2008.

LI, C; LIU, D.R; YE, L.Y; HUANG, L.N; JAISWAL, S; LI, X.W; WANG, H.H; CHEN, L. **HER-2 overexpression and survival in colorectal cancer: a meta-analysis**. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014 Jun;15(6):582-9. doi: 10.1631/jzus.B1300258. PMID: 24903996; PMCID: PMC4116855.

LIU, F; REN, C; JIN, Y; XI, S; HE, C; WANG, F; WANG, Z; XU, R.H; WANG, F. **Assessment of two different HER2 scoring systems and clinical relevance for colorectal cancer**. *Virchows Arch*. 2020 Mar;476(3):391-398. doi: 10.1007/s00428-019-02668-9. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31720832; PMCID: PMC7085476.

MARCO, A.R.T., NICARETTA, A; MAGALHÃES, M.A.B.; FRANCISCO, J.A.F.; MARTIN, S.; MICHAELIS, W.; AMARANTE, A.C.M.; SANTOS-FILHO, A.L. **Fatores Clínicos, Epidemiológicos e Histopatológicos Associados à Instabilidade de Microsatélites em Câncer Colorretal**. *Rev. Méd. Paraná, Curitiba*, 2016;74(1):51-55.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva- Rio de Janeiro : INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.

NETO, J.D.C et al. **Câncer colorretal**: características clínicas e anatomopatológicas em pacientes com idade inferior a 40 anos. *Rev bras. colo-proctol*. 26 (4). Dez, 2006. <https://doi.org/10.1590/S0101-98802006000400009>

PARREIRAS, F. C., et. al. **Aspectos genéticos do câncer colorretal e seu impacto no manejo da doença**. *RMMG*. Vol:23.2, 2011. doi: DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20130034>

PROSCURSHIM, I. et al. A expressão de genes reparadores do DNA nos tumores sincrônicos de câncer colorretal esporádico. *ABCD, Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. São Paulo, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0102-67202007000100003>.

PUCCI, M.D; DASENBROCK, A; TANZAWA, C.K; SANTOS, M.B. **Perfil Clínico-Epidemiológico do Câncer Colorretal na Região Oeste do Paraná, Brasil, 2016-2018**. *Rev. Bras. Cancerol*. [Internet]. 24º de janeiro de 2023 [citado 10º de junho de 2024];69(1):e-113143. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3143>

ROSENBAUM, M. W; GONZALEZ, R.S. **Immunohistochemistry as predictive and prognostic markers for gastrointestinal malignancies**. *Seminars in Diagnostic Pathology*. Elsevier, Vol.39, Issue 1, January 2022, Pages 48-57. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2021.10.003>.

SANTOS M.O.; LIMA, F.C.S.; MARTINS, L.F.L.; OLIVEIRA, J.F.P.; ALMEIDA, L.M.; CANCELA, M.C. INCA. **Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025**. Revista Brasileira de Cancerologia 2023. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700/2644>>.

STENZINGER, A; WEICHERT, W. **Genetic Profiling of Cancers of the Digestive System**: Biological Insights and Clinical Implications. Pathobiology. 2017;84(6):306-322. doi:<https://doi.org/10.1159/000446545>.

VALTORTA, E; MARTINO, C; SARTORE-BIANCHI, A; PENAULT-LLORCA, F; VIALE, G; RISIO, M; RUGGE, M; GRIGIONI, W; BENCARDINO, K; LONARDI, S; ZAGONEL, V; LEONE, F; NOE, J; CIARDIELLO, F; PINTO, C; LABIANCA, R; MOSCONI, S; GRAIFF, C; APRILE, G; FRAU, B; GARUFI, C; LOUPAKIS, F; RACCA, P; TONINI, G; LAURICELLA, C; VERONESE, S; TRUINI, M; SIENA, S; MARSONI, S; GAMBACORTA, M. **Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study**. Mod Pathol. 2015 Nov;28(11):1481-91. doi: 10.1038/modpathol.2015.98. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26449765.