



**CARCINOMA COLORRETAL – NOVO PARÂMETRO DE IMPORTÂNCIA
PROGNÓSTICA
RECOMENDAÇÕES DA “CONFERÊNCIA INTERNACIONAL PARA O CONSENSO EM
BROTAMENTO TUMORAL (TUMOR BUDDING)” PARA SUA DESCRIÇÃO
HISTOPATOLÓGICA**

Por: Dr. Lucas Hoffmann

Embora o sistema de estadiamento TNM (Tumor, Nódulos linfoides, Metástases) permaneça o padrão ouro de estratificação dos grupos prognósticos do câncer colorretal (CCR) [1], a existência de diferenças de sobrevida num mesmo grupo TNM exige refinamento dos parâmetros para abordagem mais precisa dos pacientes. A avaliação histopatológica de brotamentos tumorais ou *tumor budding* (TB) mostrou-se útil ao acrescentar informação prognóstica ao TNM, porém seu uso rotineiro ainda é restrito, devido à falta de padronização sobre como aplicá-la. Este informativo visa disseminar as informações sobre como padronizar o relatório histopatológico acrescentando informações sobre o TB [2].

1. INFORMES GERAIS

Definição: TB é definido como a presença de células isoladas ou agrupamentos de até quatro células localizadas na margem invasiva da neoplasia colorretal. Esta avaliação deve ser feita com o aumento (objetiva) de 20x do microscópio. Devem ser diferenciados dos agrupamentos neoplásicos indiferenciados, que correspondem a grupos sólidos com 5 ou mais células neoplásicas.

Os TB podem ser classificados em:

- *peritumorais* (localizados no fronte tumoral), avaliados somente em espécimes de ressecção endoscópica ou cirúrgica;
- *intratumorais* (localizados no centro tumoral), avaliados tanto em espécimes de biópsia ou de ressecção cirúrgica.

Biologia dos TB: os TB apresentam marcadores celulares indicativos de transição epitélio-mesênquima, bem como alterações na expressão de moléculas de adesão celular (por ex., perda de E-caderina), entre outras. Essas alterações conferem maior mobilidade à célula neoplásica, aumentando seu caráter invasivo.

Estudos anteriores mostram a relevância prognóstica da presença de altos valores de TB:

- TB representam fator independente de prognóstico desfavorável em CCR;
- TB são frequentemente associados a estágio TNM avançado, alto grau histológico tumoral, presença de invasão linfovascular e conseqüentemente metástases linfonodais e à distância;

- TB em ressecções endoscópicas de CCR-pT1 são associados a aumento de risco de metástases nodais; esses pacientes podem ser beneficiados com uma ressecção cirúrgica;
- TB em pacientes com CCR-estádio II apresentam redução da sobrevida livre de doença; esses pacientes podem ser considerados para terapia adjuvante;
- TB em biopsias pré-operatórias de pacientes com CCR podem auxiliar na seleção de casos que se qualificam para terapia neoadjuvante.

2. INFORMAÇÕES PARA OS ESPECIALISTAS (ONCOLOGISTAS, CIRURGIÕES E PATOLOGISTAS)

Recomendações da ITBCC: Diante destas informações a Conferência Internacional para o Consenso em Brotamento Tumoral (ITBCC, do inglês, *International Tumor Budding Consensus Conference-2016*, [2]) em CCR discutiu e fez as recomendações sumarizadas no Quadro 1.

QUADRO 1: RECOMENDAÇÕES DA ITBCC (para abreviaturas, vide texto)

	Recomendação	Grau de recomendação	Grau de evidência
1	TB é definido pela presença de células isoladas e grupos de até 4 células	Forte	Alto
2	TB representa um preditor independente de metástase linfonodal em CCR-pT1	Forte	Alto
3	TB é um preditor independente de sobrevida em CCR-estádio II	Forte	Alto
4	TB deve ser considerado no conjunto dos achados clinicopatológicos, numa abordagem multidisciplinar	Forte	Alto
5	A contagem do TB é feita em H&E*	Forte	Moderado
6	TB intratumoral existe em CCR e apresenta relação com metástase linfonodal	Forte	Baixo
7	TB deve ser avaliado em um "hotspot" no fronte de invasão, em um campo que mede 0.785 mm ²	Forte	Moderado
8	O método do "hotspot" é recomendado para avaliar o TB	Forte	Moderado
9	Um sistema de três graus deve ser usado em conjunto com a contagem de TB para facilitar a estratificação de risco no CCR	Forte	Moderado
10	A avaliação do TB deveria ser incluída nos relatórios/ laudos de CCR	Forte	Alto
11	TB e grau tumoral não são a mesma coisa	Forte	Alto

Nota * Estudos atuais mostraram que a imunocoloração para panqueratina é factível e pode facilitar a avaliação de TB em casos selecionados [referências 3 e 4].

Contagem de TB feita pelo Patologista, na prática:

- 1- Defina o campo da amostra para a objetiva de 20x de seu microscópio baseando no diâmetro da ocular (DO, ver Quadro 2);

QUADRO 2: NORMALIZAÇÃO DO DIÂMETRO OCULAR (DO)

Objetiva de 20x		
Diâmetro de sua ocular (mm)	Área do espécime (mm ²)	Fator de normalização
18	0.636	0.810
19	0.709	0.903
20	0.785	1.000
21	0.866	1.103
22	0.950	1.210
23	1.039	1.323
24	1.131	1.440
25	1.227	1.563
26	1.327	1.690

2- Selecione o corte de tumor com a maior quantidade de TB;

3- Percorra 10 campos com a objetiva de 10x para avaliar a área com maior número de TB;

4- Conte os TB no “hotspot” selecionado, com a objetiva de 20x;

5- Divida a contagem de TB pelo **fator de normalização** (terceira coluna do Quadro 2) para determinar o número de TB por 0.785mm²;

$$nTB = \frac{\text{Contagem de TB no "hotspot"}}{\text{Fator de normalização}}$$

6- Selecione a categoria de TB (Bd) baseando-se na contagem indicada por 0.785mm² (Quadro 3).

QUADRO 3: TRÊS NÍVEIS DE TB

Número de TB (nTB)	Grau	Notação no laudo
0 a 4	TB baixo	Bd1
5 a 9	TB intermediário	Bd2
10 ou mais	TB alto	Bd3

7- Inclua esta informação em seu laudo anatomopatológico (Quadro 4).

QUADRO 4: EXEMPLO DE INFORMAÇÃO NO LAUDO

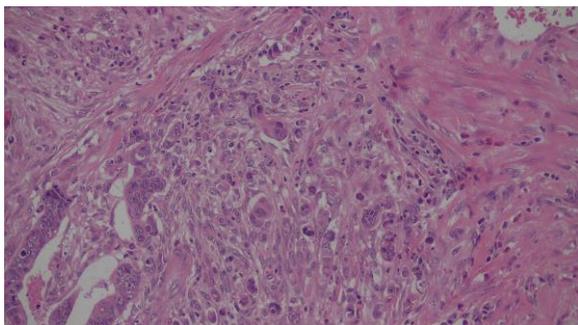
<i>Brotamento Tumoral (tumor budding)= Bd3 (alto), contagem 14 brotamentos por 0.785mm²</i>
--

ATENÇÃO!

- Em alguns subtipos de CCR (mucinoso, células em “anel de sinete”, medular e micropapilar) a avaliação do TB deve ser realizada com cautela.
- Em neoplasias mucinosas e de células em “anel de sinete”, os brotamentos suspensos pelos lagos de mucina não devem ser contados;
- Nos carcinomas medulares, células tumorais separadas ou pouco coesas devido à inflamação podem ser indistinguíveis dos brotamentos verdadeiros tumorais;
- No carcinoma micropapilar, deve-se tomar o cuidado de não incluir os agrupamentos pouco diferenciados na contagem dos brotamentos tumorais;
- Em casos nos quais a contagem fidedigna dos brotamentos não puder ser realizada, laudar o TB como “Bd inavaliável”, dando uma nota explanatória;
- Nos casos de CCR pós terapia neoadjuvante, o TB não deve ser reportado, devido à ausência de dados na literatura que apoiem seu valor prognóstico.

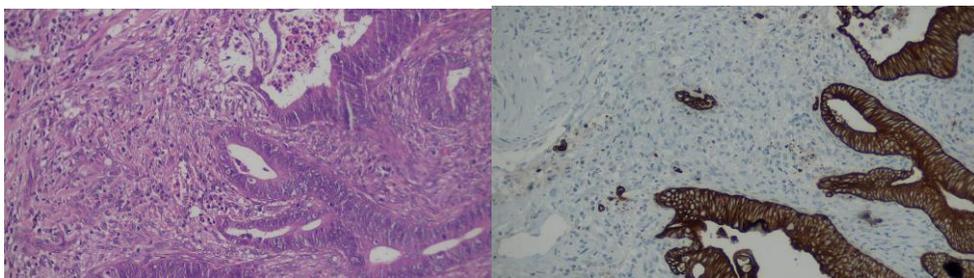
Exemplos de casos:

Brotamento Tumoral (*tumor budding*)= alto



(HE- aumento de 200x)

Brotamento Tumoral (*tumor budding*)= baixo. Neste caso, foi realizado o estudo imunoistoquímico com queratina evidenciando-se poucos brotamentos



(HE - aumento de 200x)

(marcador AE1/AE3 - aumento de 200x)

Referências

1. Staging of colonic carcinoma. PathologyOutlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorstaging.html>. Accessed August 8th, 2017.
2. Lugli A, Kirsh 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, 1-13.
- 3- Koelzer VH, Assarzadegan N, Dawson H, Mitrovic B, Grin A, Messenger DE, et al. Cytokeratin-based assessment of tumour budding in colorectal cancer: analysis in stage II patients and prospective diagnostic experience. **J Path: Clin Res** 2017, 3: 171–178.
4. Rieger G, Koelzer V H, Dawson H E, Berger M D, Hadrich M, Inderbitzin D, Lugli A, Zlobec I. Comprehensive assessment of tumour budding by cytokeratin staining in colorectal cancer **Histopathology** 2017, 70:1044–1051.