

VALOR PROGNÓSTICO DO GRAU DE DIFERENCIAÇÃO CELULAR, DA PRESENÇA DE MUCO E DO PADRÃO DE CRESCIMENTO DA MARGEM INVASIVA EM ADENOCARCINOMAS COLORRETAIS DUKES B*

Clodoaldo HENRIQUE-FILHO¹, Sansom Henrique BROMBERG¹, Elci BARRETO², Antônio Claudio de GODOY¹ e Luís Celso MATTOSINHO-FRANÇA²

RESUMO – *Racional* - A evolução desfavorável de aproximadamente 1/3 dos doentes com neoplasias catalogadas no estágio B de Dukes, mostra ser desejável a adição de outros critérios morfológicos prognósticos. A diferenciação celular, a presença de muco e o padrão de crescimento da margem invasiva foram pouco estudados em tumores Dukes B e os relatos da literatura são controversos. *Objetivos* - Avaliar o valor prognóstico do grau de diferenciação celular, da presença de muco e do padrão de crescimento da margem invasiva em doentes com adenocarcinomas colorretais classificados como Dukes B. *Método* - Foram estudados retrospectivamente 156 doentes com adenocarcinomas colorretais submetidos a extirpação curativa e cujos espécimes foram classificados como Dukes B. A idade mediana era de 58 anos, com 94 (60,26%) do sexo feminino e 62 (39,74%) do sexo masculino. A diferenciação celular foi classificada em dois graus: baixo e alto grau de malignidade, de acordo com a área de diferenciação predominante da neoplasia. Tumores com pelo menos 60% de seu volume em muco foram chamados de mucinosos. O crescimento da margem invasiva foi classificado como expansivo quando o tumor crescia de forma romba, empurrando as estruturas adjacentes e infiltrativo quando formava frentes digitiformes em várias direções e profundidade. *Resultados* - Constatou-se predomínio das neoplasias de baixa malignidade 139 (89,10%), não-mucinosas 142 (91,03%) e com margem do tipo infiltrativo 123 (78,85%). Somente o crescimento da margem invasiva influenciou a sobrevida de 5 anos. Doentes com neoplasias exibindo margem do tipo expansivo apresentaram sobrevida significativamente maior que aqueles com margem do tipo infiltrativo – 81,82% x 60,98%. *Conclusão* - O tipo de crescimento da margem invasiva mostrou-se capaz de identificar sub-populações de doentes de maior ou menor risco prognóstico.

DESCRITORES - Neoplasias colorretais. Prognóstico. Diferenciação celular. Adenocarcinoma mucinoso.

INTRODUÇÃO

Tumores catalogados no estágio B de Dukes representam 35% a 62% dos espécimes estudados de câncer colorretal e pelo menos 1/3 de seus portadores apresentam evolução desfavorável, contrastando com a dos demais da mesma classe^(10, 17, 24, 32, 35).

Torna-se necessário adicionar outras variáveis às que compõem a classificação de Dukes, capazes de aprimorar a avaliação prognóstica, possibilitando a identificação de sub-grupos de candidatos a seguimento mais intensivo ou a modalidades complementares de tratamento⁽¹⁴⁾.

O grau de diferenciação celular da neoplasia tem sido utilizado como indicador prognóstico nos enfermos com carcinomas colorretais, tendo vários estudos mostrado sua importância na

sobrevivência de 5 anos^(5,35). Tumores indiferenciados e pouco diferenciados foram associados com maior extensão local e invasão dos linfonodos^(19, 43), a maior invasão venosa⁽⁴²⁾, e ao risco de recidiva e de metástases hepáticas^(37, 43). No entanto, outros estudos não constataram sua importância prognóstica, sendo questionada inclusive sua confiabilidade^(2, 10, 11, 34).

Carcinomas mucinosos são caracterizados por avantajadas áreas de mucina extracelular e representam 8% a 20% de todos os carcinomas colorretais^(13, 29, 31, 35, 40, 46). Estudos sobre seu comportamento biológico mostraram resultados conflitantes. Prognóstico adverso foi constatado por vários autores^(40, 44) enquanto outros não observaram tal fato^(21, 35), havendo ainda quem referisse estar associado a melhor prognóstico⁽²³⁾.

* Trabalho realizado no Curso de Pós-Graduação do ¹Serviço de Gastroenterologia Cirúrgica e do ²Serviço de Anatomia Patológica do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, São Paulo, SP.

Endereço para correspondência: Dr. Sansom Henrique Bromberg - Av. Angélica, 589 - apt.81 - 01227-000 - São Paulo, SP. E-mail: nbrombe@attglobal.net

A importância do padrão de crescimento da margem invasiva neoplásica como fator prognóstico foi defendida com ênfase por alguns estudiosos^(6, 9, 24). Muitos acreditam que essa variável refletiria o comportamento biológico da neoplasia^(9, 17), fato não corroborado por outros estudiosos^(1, 32).

Na literatura, foram encontrados escassos estudos sobre os indicadores morfológicos prognósticos associados especificamente ao estágio B de Dukes^(9, 13, 18, 35, 46).

O principal intuito deste trabalho foi estudar o papel do grau de diferenciação celular, da presença de muco e do padrão de crescimento da margem invasiva neoplásica no prognóstico de uma série de doentes com carcinomas colorretais submetidos a procedimentos cirúrgicos curativos, classificados como Dukes B e acompanhados por longo período de tempo.

MÉTODO

Foram estudados retrospectivamente 156 pacientes com adenocarcinoma colorretal, submetidos a tratamento cirúrgico curativo no Serviço de Gastroenterologia Cirúrgica do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, São Paulo, SP. Todos os espécimes pertenciam à classe B da classificação original de Dukes⁽¹⁵⁾. A média de idade foi de 57,01 anos, variando de 28 a 83 anos, e a mediana de 58 anos. Noventa e quatro doentes (60,26%) eram do sexo feminino e 62 (39,74%) do masculino. Todos foram seguidos até o óbito ou, no mínimo, por 5 anos. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

Foram excluídos do estudo: os enfermos submetidos a operações paliativas, não acompanhados durante os primeiros 5 anos, falecidos nos 2 primeiros meses de pós-operatório, em decorrência de complicações cirúrgicas, falecidos nos primeiros 5 anos por causas não relacionadas à neoplasia, aqueles que apresentaram concomitantemente doenças intestinais inflamatórias ou outras neoplasias, mesmo que intestinais, com documentação anatomopatológica incompleta e que realizaram terapia complementar à cirurgia (quimioterapia ou radioterapia).

Considerou-se como cirurgia curativa a ausência de crescimento de tecido neoplásico à distância do tumor primário, associado à inexistência de neoplasia residual visível e do comprometimento das margens da peça extirpada constatada pelo estudo anatomopatológico. Este foi realizado por patologista do mesmo hospital, que revisou todas as lâminas estocadas, desconhecendo a evolução clínica dos doentes. Sempre que necessário, os blocos de parafina foram reprocessados para o estudo com hematoxilina e eosina. As lâminas foram avaliadas em objetivas de pequeno (40 vezes), médio (100 vezes) e grande aumento (400 vezes).

O grau de diferenciação celular foi classificado de acordo com a área de diferenciação predominante da neoplasia⁽²⁰⁾. Segundo as recomendações do Colégio Americano de Patologistas⁽¹¹⁾, neoplasias bem e moderadamente diferenciadas foram agrupadas e denominadas de baixo grau de malignidade, enquanto as pouco diferenciadas e indiferenciadas foram chamadas de alto grau de malignidade.

Os tumores com pelo menos 60% de seu volume constituído de muco foram denominados de mucinosos, segundo a classificação de SYMONDS e VICKERY⁽⁴⁰⁾.

Já o crescimento da margem invasiva foi definido como proposto por MING⁽³⁰⁾ em expansivo e infiltrativo.

Para análise dos resultados foi adotado nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$). Aplicou-se o teste do χ^2 corrigido para continuidade segundo Yates para tabelas 2 x 2; para valores menores empregou-se o teste exato de Fisher. A sobrevivência de 5 anos foi representada por curva real; com a finalidade de comparar a sobrevivência de 10 anos dos grupos considerados empregou-se a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier⁽²⁶⁾. A análise dos valores obtidos foi realizada pelo “log rank test”. Sempre que significantes, os valores foram assinalados com asterisco (*).

RESULTADOS

No estudo dos espécimes notou-se predomínio das neoplasias de baixa malignidade, não-mucinosas e com margem do tipo infiltrativo (Tabela 1).

TABELA 1 - Distribuição dos parâmetros morfológicos em cada categoria e sobrevivência de 5 anos de 156 doentes com adenocarcinomas colorretais classificados como Dukes B segundo cada parâmetro estudado

Parâmetro	Classificação	Total	Sobrevivência		χ^2_c
			<5 anos	≥5 anos	
Diferenciação celular	Baixa malig	139	47	92	NS
	Alta malig	17	7	10	
Presença de muco	<60%	142	50	92	NS
	≥60%	14	4	10	
Margem invasiva	Exp	33	6	27	P < 0,05 *
	Inf	123	48	75	
Total	Dukes B	156	54 (34,62%)	102 (65,38%)	

NS = não significante malig = malignidade
Inf = infiltrativa Exp = expansiva Teste do χ^2 corrigido = 4,12 P = 0,0424*

O grau de diferenciação celular e a presença de muco não influenciaram a sobrevivência dos enfermos. Nos doentes com padrão de crescimento da margem invasiva do tipo expansivo, a sobrevivência de 5 anos foi expressivamente maior que nos portadores de margem do tipo infiltrativo. Tal dado não foi confirmado na sobrevivência estimada de 10 anos (Tabela 1, Gráficos 1, 2).

GRÁFICO 1 - Curvas de sobrevivência de 5 anos de 156 doentes com adenocarcinomas colorretais classificados como Dukes B segundo o padrão de crescimento da margem invasiva

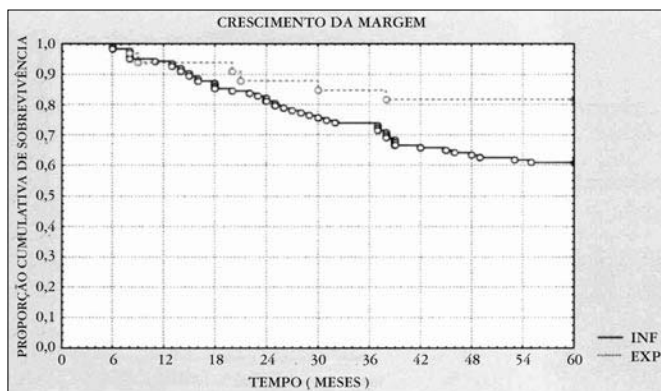
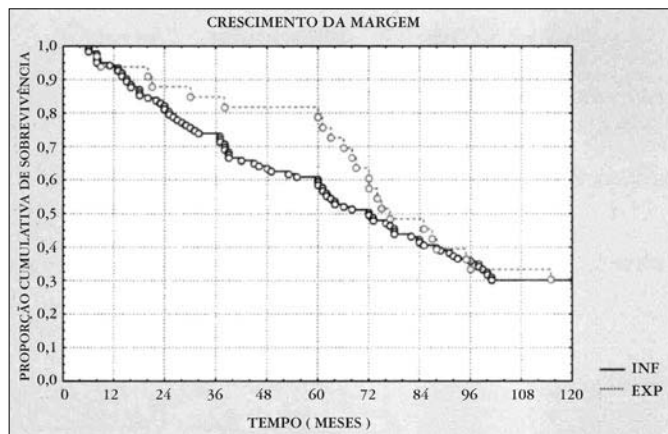


GRÁFICO 2 – Curvas de sobrevivência estimada de 10 anos (Kaplan-Meier) em 156 doentes com adenocarcinomas colorretais classificados como Dukes B segundo o padrão de crescimento da margem invasiva



Inf = infiltrativa Exp = expansiva
 Teste do "log-rank" = 0,58 P = 0,5603 NS

Ao se realizar a análise das associações entre as variáveis, não foram constatadas influências no prognóstico dos doentes (Tabela 2).

TABELA 2 - Sobrevida de 5 anos de 156 doentes com adenocarcinomas colorretais Dukes B segundo associações de parâmetros

Parâmetro	Parâmetro	Sobrevida		Estatística
		<5 a	≥5 a	
Baixa malig	Muco <60%	45	84	$\chi^2_c = NS$
	Muco ≥60%	2	8	
Alta malig	Muco <60%	5	8	Fisher P = 1,000000 NS
	Muco ≥60%	2	2	
Baixa malig	Margem expansiva	6	25	$\chi^2_c = NS$
	Margem infiltrativa	41	67	
Alta malig	Margem expansiva	0	2	Fisher P = 0,485294 NS
	Margem infiltrativa	7	8	
Muco <60%	Margem expansiva	6	24	$\chi^2_c = NS$
	Margem infiltrativa	44	68	
Muco ≥60%	Margem expansiva	0	3	Fisher P = 0,505495 NS
	Margem infiltrativa	4	7	

malig = malignidade χ^2_c = qui quadrado corrigido por Yates

DISCUSSÃO

Na literatura constata-se índices variando de 55% a 70% para a sobrevivência de 5 anos em doentes com adenocarcinomas colorretais classificados como Dukes B^(9, 28, 35).

Neste estudo, a sobrevida de 5 anos desses pacientes, independentemente de qualquer outra variável, foi de 65,38% (Tabela 1).

A evolução distinta de um terço dos doentes com neoplasias catalogadas na classe B de Dukes suscita dos estudiosos constantes pesquisas, visando esclarecer os motivos de tal evolução. O reconhecimento de outros fatores prognósticos não constituintes da classificação de Dukes, poderia ampliar

o percentual de sobrevivência dos acometidos por essas neoplasias, individualizando sub-populações sujeitas a maior risco de recidiva, passíveis de serem submetidas a eventual terapêutica complementar.

A individualização de subgrupos mediante a utilização de três variáveis morfológicas, cujos méritos ainda não foram totalmente reconhecidos, e com escassos estudos associados especificamente ao estágio B de Dukes, direcionou o propósito fundamental deste trabalho.

O emprego dessas variáveis encontrou amparo nas recomendações do Colégio Americano de Patologistas, que classificou o estudo de tumores mucinosos e o tipo de crescimento das bordas tumorais como parâmetros promissores no prognóstico, mas ainda necessitando de novos estudos⁽¹²⁾.

Apesar dos critérios sugeridos para o diagnóstico do grau de diferenciação celular^(19,38), na prática geral, a gradação histológica do carcinoma colorretal é avaliada subjetivamente, sendo dependente do observador⁽³⁾.

Muitos autores acreditam que o grau de diferenciação celular deveria ser firmado com base na área de padrão mais indiferenciado, independentemente da percentagem ocupada por ela^(2, 3, 19, 35). Outros crêem que as pequenas áreas de indiferenciação não pioram o prognóstico; assim, a gradação histológica poderia basear-se no grau de diferenciação predominante do tumor^(20, 43).

Muitos estudiosos são favoráveis à divisão em apenas duas classes de estratificação, sendo consideradas neoplasias de baixo grau de malignidade os adenocarcinomas bem e moderadamente diferenciados. Os pouco diferenciados estariam associados a maior grau de malignidade^(5, 11, 28). Para esses autores, tal modelo de estratificação seria capaz de diminuir a diferença entre observadores e melhorar a precisão prognóstica dessa variável. Essa recomendação foi seguida nesse estudo.

Neoplasias pouco diferenciadas ou indiferenciadas estariam associadas a maior incidência em jovens, a maior percentual de invasão local e metástases nos linfonodos, a maiores índices de invasão venosa, além de associarem-se a estádios mais avançados^(8, 19, 43).

Entretanto, o real valor da diferenciação celular como fator prognóstico continua controverso, com estudos comprovando seu valor, independente dos demais parâmetros^(5, 20, 35), enquanto outros estudiosos não atribuíram valor prognóstico a essa variável^(1, 4, 9, 32).

No presente estudo, o grau de diferenciação celular não influenciou o prognóstico dos enfermos quer isoladamente, quer associado às outras variáveis (Tabelas 1, 2).

Há grande sinonímia designando os adenocarcinomas contendo volume expressivo de muco. Foram chamados de adenocarcinomas mucosos, colóides, mucóides, gelatinosos e mucinosos^(19, 44).

A caracterização histopatológica do adenocarcinoma colorretal do tipo mucinoso é subjetiva, com diversas classificações propostas, dificultando a homogeneidade de sua individualização. Esta razão poderia explicar, pelo menos parcialmente, os resultados contraditórios do seu papel prognóstico^(21, 25, 39, 40).

Muitos estudos associaram tumores mucinosos a estádios mais avançados da doença^(18, 25, 31, 44, 46). Diversas são as razões apontadas para a maior agressividade dos tumores mucinosos, destacando-se entre elas sua maior capacidade de invasão dos linfonodos^(18, 25, 33, 39, 44), maior disseminação peritoneal^(31, 33) e maior incidência de recidiva local pélvica⁽²⁷⁾. Sua maior incidência em pacientes de faixa etária mais jovem foi relatada por vários autores, sendo responsabilizada pela menor sobrevida desses doentes^(8, 36, 46).

Alterações na composição das mucinas ácidas também foram associadas ao comportamento biológico dos tumores colorretais,

sugerindo que o predomínio das sialomucinas estaria relacionado a maior agressividade dos mesmos⁽¹⁶⁾.

Outra linha de estudos chamou a atenção de eventual efeito supressivo do muco sobre a formação do infiltrado linfoplasmocitário devido à escassa presença do mesmo nesses tumores^(25, 39, 40). Para esses estudiosos, mecanismos teciduais defensivos do hospedeiro estariam menos aptos a exercer suas funções.

Poucos estudaram a associação dos tumores mucinosos às classes de Dukes, sendo seus resultados contraditórios. A presença de muco foi associada a pior prognóstico nos estádios A e C mas não no grupo de enfermos com adenocarcinomas catalogados como Dukes B⁽¹⁸⁾. Outros observaram pior evolução somente no estágio B de Dukes^(13, 39).

No presente estudo, a presença de muco não influenciou o prognóstico dos doentes com carcinomas extirpados e classificados no estágio B de Dukes (Tabelas 1, 2).

O modo de crescimento da margem invasiva neoplásica vem sendo considerado parâmetro histológico de importância, pelo melhor prognóstico observado nos portadores do padrão expansivo^(6, 7, 9, 20, 24). Tal tipo associa-se freqüentemente à presença do infiltrado linfocitário peritumoral, enquanto o de margem infiltrativa, geralmente, está associado à escassez desse infiltrado, propiciando a seus portadores pior prognóstico^(16, 22, 24, 45). A característica da margem infiltrativa estaria

assim relacionada à resposta imunológica do hospedeiro⁽¹⁾.

O padrão de crescimento do tipo expansivo foi associado a enfermos com neoplasias na classe A de Dukes, a menor comprometimento linfonodal e a menor número de casos metastáticos; além disso, mesmo nos doentes com linfonodos comprometidos pela neoplasia, aqueles com margem expansiva apresentaram sobrevivência de 5 anos expressivamente maior quando comparados aos doentes com margem infiltrativa⁽⁶⁾.

Estudos recentes constataram que neoplasias classificadas como Dukes B e com margem do tipo expansivo conferiram a seus portadores sobrevida significativamente maior que a dos portadores de neoplasias com margem do tipo infiltrativa^(9, 14).

Fundamentalmente, este estudo constatou que a sobrevida de 5 anos dos doentes com carcinomas extirpados curativamente e catalogados como Dukes B foi influenciada pelo padrão de crescimento da margem invasiva. Portadores de neoplasias com padrão de crescimento expansivo apresentaram sobrevivência de 5 anos significativamente maior que aqueles com padrão infiltrativo – 81,82% e 60,98%, respectivamente (Tabela 1, Gráfico 1).

A análise desses resultados permite sugerir a utilização do padrão de crescimento da margem invasiva no laudo anatomopatológico, por identificar sub-grupos de enfermos candidatos a receberem terapia adjuvante e necessitados de rigoroso acompanhamento pós-operatório.

Henrique-Filho C, Bromberg SH, Barreto E, Godoy AC, Mattosinho-França LC. Prognostic value of the grade of cellular differentiation, of mucus' presence and the growth pattern of the invasive margin in colorectal adenocarcinomas Dukes B. *Arq Gastroenterol* 2004;41(3):185-9.

ABSTRACT – Background - The unfavorable evolution of approximately 1/3 of the patients with colorectal cancer, classified in the Dukes B stage, shows to be desirable the addition of another approaches morphologic prognostics. The reports of the literature about prognostic significance of cellular differentiation, mucus' presence and the pattern of growth of the invasive margin in colorectal cancer were controversial. **Aims** - To evaluate the prognostic significance of tumor differentiation, mucus' presence and the growth pattern of the invasive margin in patients with colorectal carcinomas classified in Dukes B stage. **Materials and Method** – A retrospective study of 156 patients who had undergone curative resection for colorectal cancer was made at the Department of Gastroenterology Surgery of the “Hospital do Servidor Público Estadual”, in São Paulo, SP, Brazil. Their mean age was 58 (range 28-83) years and consisted of 94 (60.26%) women and 62 (39.74%) men. The cellular differentiation was classified in two degrees: low and high malignancy degree, in agreement with the area of predominant differentiation of the tumor. Tumors with at least 60% of its volume in mucus were called mucinous carcinoma. The growth of the invasive margin was classified as expanding when the tumor showed a well-delineated and circumscribed border pushing the adjacent structures and infiltrating when the tumor advances by a process of seemingly effortless dissection between the normal structures of the bowel wall. **Results** – There were predominance of tumors of low malignancy (139 (89.10%)), non-mucinous (142 (91.03%)) and with margin of the infiltrating type (123 (78.85%)). Only the growth of the invasive margin influenced the survival of 5 years. Patients with tumor exhibiting margin of the expanding type, presented a favorable outcome than those with margin of the infiltrating type – 81.82% x 60.98%. **Conclusion** - The type of growth of the invasive tumor margin may help to identify the prognosis of low and high-risk subgroups of patients

HEADINGS - Colorectal neoplasms. Prognosis. Cell differentiation. Adenocarcinoma, mucinous.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adachi Y, Mori M, Kuroiwa S, Sugimachi K, Enjoji M. Histopathologic evaluation of survival time in patients with colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 1989;42:219-24.
2. Bannura-Cumsille G, Cumsille-Gaibe A, Contreras JP, Melo CL, Barrera AE, Reiner MC, Pardo LT. Factores pronósticos en el cáncer colorrectal: análisis multivariado de 224 pacientes. *Rev Méd Chile* 2001;129:237-46.
3. Blenkinsopp WK, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G, Fielding LP. Histopathology reporting in large bowel cancer. *J Clin Pathol* 1981;34:509-13.
4. Blumberg D, Paty PB, Picon AI, Guilem JG, Klimstra DS, Minsky BD, Quan SH, Cohen AM. Stage I rectal cancer: identification of high-risk patients. *J Am Coll Surg* 1998;186:574-80.
5. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Koorey SG, Zelas PJ, Stewart PJ. Factors affecting survival after excision of the rectum for cancer: a multivariate analysis. *Dis Colon Rectum* 1997;40:3-10.
6. Bromberg SH, Barreto E, Moncau JEC, Goldenberg S. Estudo de fatores morfológicos prognósticos do câncer colo-retal extirpado. *Acta Cir Bras* 1997;12:206-12.
7. Carlon CA, Fabris G, Arslan-Pagnini C, Pluchinotta AM, Chinelli E, Carniato S. Prognostic correlations of operable carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1985;28:47-50.
8. Chiang JM, Chen MC, Changchien CR, Chen JS, Tang R, Wang JY, Yeh CY, Fan CW, Tsai WS. Favorable influence of age on tumor characteristics of sporadic colorectal adenocarcinoma: patients 30 years of age or younger may be a distinct patient group. *Dis Colon Rectum* 2003;46:904-10.
9. Cianchi F, Messerini L, Palomba A, Boddi V, Perigli G, Pucciani F, Bechi P, Cortesini C. Character of the invasive margin in colorectal cancer: does it improve prognostic information of Dukes staging? *Dis Colon Rectum* 1997;40:1170-6.
10. Cianchi F, Palomba A, Messerini L, Boddi V, Asirelli G, Perigli G, Bechi P, Taddei A, Pucciani F, Cortesini C. Tumor angiogenesis in lymph node-negative rectal cancer: correlation with clinicopathological parameters and prognosis. *Ann Surg Oncol* 2002;9:20-6.
11. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000;88:1739-57.
12. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, Hammond MEH, Henson DE, Hutter RVP, Nagle RB, Nielsen ML, Sargent DJ, Taylor CR, Welton M, Willett C. Prognostic factors in colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2004;124:979-94.
13. Connelly JH, Robey-Cafferty SS, Cleary KR. Mucinous carcinomas of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:1022-5.

14. De Quay N, Cerottini JP, Albe X, Saraga E, Givel JC, Caplin S. Prognosis in Duke's B colorectal carcinoma: the Jass classification revisited. *Eur J Surg* 1999;165:588-92.
15. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol* 1932;35:323-32.
16. Filipe MI. Malignant and inflammatory diseases of the gastrointestinal tract. In: Filipe MI, Lake BD, editors. *Histochemistry in pathology*. Edinburgh: Churchill & Livingstone; 1983. p.126-39.
17. Gervaz P, Bouzourene H, Cerottini JP, Chaubert P, Benhattar J, Secic M, Wexner S, Givel JC, Belin B. Dukes B colorectal cancer: distinct genetic categories and clinical outcome based on proximal or distal tumor location. *Dis Colon Rectum* 2001;44:364-72.
18. Green JB, Timmcke AE, Mitchell WT, Hicks TC, Gathright JB, Ray JE. Mucinous carcinoma - just another colon cancer? *Dis Colon Rectum* 1993;36:49-54.
19. Grimmel RS. The grading and prognosis of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1939;109:500-33.
20. Halvorsen TB, Seim E. Degree of differentiation in colorectal adenocarcinomas: a multivariate analysis of the influence on survival. *J Clin Pathol* 1988;41:532-7.
21. Halvorsen TB, Seim E. Influence of mucinous components on survival in colorectal adenocarcinomas: a multivariate analysis. *J Clin Pathol* 1988;41:1068-72.
22. Halvorsen TB, Seim E. Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 1989;42:162-6.
23. Isono K, Saitoh T, Sato H, Koike S, Onoda T, Ishikawa K, Okuyama K, Tsukahara H, Sato H. Histopathological studies on the prognosis of the rectal carcinoma, especially on the comparison with that of the gastric carcinoma. *Gan No Rinsho* 1975;21:905-9.
24. Jass JR, Atkin WS, Cuzick J, Bussey HJ, Morson BC, Northover JM, Todd IP. The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology* 1986;10:437-59.
25. Karnak I, Ciftci AO, Senocak ME, Buyukpamukcu N. Colorectal carcinoma in children. *J Pediatr Surg* 1999;34:1499-504.
26. Lee ET. *Statistical methods for survival data analysis*. Belmont, USA: Lifetime Learning; 1980. 551p.
27. Michelassi F, Block GE, Vannucci L, Montag A, Chappell R. A 5- to 21- years follow-up and analysis of 250 patients with rectal adenocarcinoma. *Ann Surg* 1988;208:379-89.
28. Michiels C, Boutron MC, Chatelain N, Quipourt V, Roy P, Faivre J. Prognostic factors in colorectal adenocarcinoma of Dukes stage B. Study of a series of population. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:456-61.
29. Millar EKA, Beretov J, Sarris M, Lee CS. Mucinous differentiation in colonic adenocarcinoma is associated with a reduction in tumor-infiltrating lymphocytes. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:273-7.
30. Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer* 1977;39:2475-85.
31. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A, Chaffey JT. Colloid carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1987;60:3103-12.
32. Mulcahy HE, Toner M, Path MRC, Patchett SE, Daly L, O'Donoghue DP. Identifying stage B colorectal cancer patients at high risk of tumor recurrence and death. *Dis Colon Rectum* 1997;40:326-31.
33. Okuno M, Ikehara T, Nagayama M, Kato Y, Yui S, Umeyama K. Mucinous colorectal carcinoma: clinical pathology and prognosis. *Am Surg* 1988;54: 681-5.
34. Phillips RK, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP. Large bowel cancer: surgical pathology and its relationship to survival. *Br J Surg* 1984;71:604-10.
35. Purdie CA, Piris J. Histopathological grade, mucinous differentiation and DNA ploidy in relation to prognosis in colorectal carcinoma. *Histopathology* 2000;36:121-6.
36. Recio P, Bussey HJR. The pathology and prognosis of carcinoma of the rectum in the young. *Proc R Soc Med* 1965;58:789-90.
37. Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983;52:1317-29.
38. Rodrigues MAM. Carcinomas do colon e do reto. In: Bacchi CE, Almeida PCC, Franco M. *Manual de padronização de laudos histopatológicos*. Sociedade Brasileira de Patologia. 2 ed. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso; 1999. p. 83-8.
39. Sasaki O, Atkin WS, Jass JR. Mucinous carcinoma of the rectum. *Histopathology* 1987;11:259-72.
40. Symonds DA, Vickery AL. Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1976;37:1891-900.
41. Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Histopathology* 1981;5:141-63.
42. Teixeira CR, Tanaka S, Haruma K, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G, Shimamoto F. The clinical significance of the histologic subclassification of colorectal carcinoma. *Oncology* 1993;50:495-9.
43. Trimpi HD, Bacon HE. Mucoid carcinoma of the rectum. *Cancer* 1951;4:597-609.
44. Ueno H, Jones A, Jass JR, Talbot IC. Clinicopathological significance of the "keloid-like" collagen and myxoid stroma in advanced rectal cancer. *Histopathology* 2002;40:327-34.
45. Umpleby HC, Ransom DL, Williamsom RC. Peculiarities of mucinous colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1985;72:715-8.

Recebido em 6/1/2004.
Aprovado em 10/5/2004.