



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS PROGRAMA DE PÓS-
GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA

CARACTERIZAÇÃO DA INSTABILIDADE DE MICROSSATÉLITES E
NÍVEIS SÉRICOS DE CITOCINAS EM PACIENTES COM CÂNCER
COLORRETAL ATENDIDOS EM UMA UNIDADE TERCIÁRIA DO
AMAZONAS

MIKELE PRAIA DE OLIVEIRA

MANAUS
2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS PROGRAMA DE PÓS-
GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA

MIKELE PRAIA DE OLIVEIRA

CARACTERIZAÇÃO DA INSTABILIDADE DE MICROSSATÉLITES E
NÍVEIS SÉRICOS DE CITOCINAS EM PACIENTES COM CÂNCER
COLORRETAL ATENDIDOS EM UMA UNIDADE TERCIÁRIA DO
AMAZONAS

Dissertação de mestrado apresentado ao
Programa de Pós-Graduação em Imunologia
Básica e Aplicada da Universidade Federal do
Amazonas como pré-requisito para obtenção do
título de Mestre em Imunologia Básica e Aplicada
do Instituto de ciências biológicas ICB –
Universidade Federal do Estado do Amazonas

Orientadora: Prof.^a. Dra. Valquíria do Carmo Alves Martins.

Coorientadora: Prof.^a. Dra. Kátia Luz Torres Silva.

MANAUS
2025

Ficha Catalográfica

Elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

-
- O48c Oliveira, Mikele Praia de
 Caracterização da instabilidade de microssatélites e níveis séricos de
 citocinas em pacientes com câncer colorretal atendidos em uma unidade
 terciária do Amazonas / Mikele Praia de Oliveira. - 2025.
 96 f. : il., color. ; 31 cm.
- Orientador(a): Valquíria do Carmo Alves Martins .
 Coorientador(a): Kátia Luz Torres Silva.
 Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Amazonas, Programa
 de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Manaus (AM), 2025.
1. Câncer Colorretal. 2. Instabilidade de Microssatelites (MSI). 3.
 Citocinas. 4. Amazonas. I. Martins, Valquíria do Carmo Alves. II. Silva,
 Kátia Luz Torres. III. Universidade Federal do Amazonas. Programa de
 Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada. IV. Título
-

MIKELE PRAIA DE OLIVEIRA

CARACTERIZAÇÃO DA INSTABILIDADE DE MICROSSATÉLITES E
NÍVEIS SÉRICOS DE CITOCINAS EM PACIENTES COM CÂNCER
COLORRETAL ATENDIDOS EM UMA UNIDADE TERCIÁRIA DO
AMAZONAS

Dissertação de Mestrado aprovado pelos
Membros da Banca Examinadora indicada pelo
Programa de Pós-Graduação em Imunologia
Básica e Aplicada da Universidade da
Universidade Federal do Amazonas.

Aprovado em: 29 / 09 / 2025

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Valquíria do Carmo Alves Martins
Universidade Federal do Amazonas-UFAM

Prof.^a Dr.^a Tatiana Nayara Libório Kimura
Universidade Federal do Amazonas-UFAM/FCecon

Prof.^a Dr.^a Michele de Souza Bastos Barrionuevo
Universidade Federal do Amazonas-UFAM

Dedicatória

Dedico este trabalho, primeiramente, a todos os pacientes que, com coragem e generosidade, participaram voluntariamente desta pesquisa, tornando possível a construção deste conhecimento científico.

Ao grupo de pesquisa, expresso minha sincera gratidão pelo apoio, dedicação e colaboração, fundamentais para a realização deste estudo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, fonte de sabedoria, força e esperança, por me conceder discernimento para superar cada desafio até a conclusão deste trabalho.

À memória de minha amada mãe, **Leonice da Silva Praia**, minha eterna inspiração. Seu amor, seus ensinamentos e seu exemplo de dedicação permanecem vivos em meu coração e foram fundamentais para que eu nunca desistisse dos meus sonhos.

À memória o meu padrinho e grande amigo, **Alexandre Tomyo Murakami**, pela amizade sincera, pelo incentivo constante e incondicional ao longo desta trajetória. Sua presença foi essencial em diversos momentos desta caminhada.

Ao meu esposo, **Pablo Douglas Cipriano de Oliveira**, pelo companheirismo e compreensão. Compartilhando os desafios e celebrando cada conquista.

À minha orientadora, **Profª Dra. Valquíria do Carmo Alves Martins**, minha profunda gratidão pela confiança, pelos ensinamentos e pela orientação dedicada. Sua ética e compromisso com a pesquisa foram fundamentais para a concretização deste trabalho.

À minha coorientadora, **Profª Dra. Professora Kátia Luz Torres**, agradeço a disponibilidade, e sua valiosas contribuições.

À minha amiga de bancada, **Flávia Niníver**, pela parceria, amizade, incentivo e por dividir comigo os desafios e aprendizados da rotina laboratorial. À minha querida primeira orientadora, agora amiga de profissão, a biomédica **Profª Dra. Heidy Halanna de Melo Farah Rondon**, pela amizade, apoio, incentivo e pelas palavras de encorajamento em todos os momentos.

Aos acadêmicos do Programa de Apoio à Iniciação Científica (PAIC) e futuros profissionais da saúde **Fernando Raid, Livira Raquel, Lawren Brito, Rebeca Amanda e Bruna Campos**, agradeço a dedicação, colaboração durante o desenvolvimento deste projeto.

Às minhas amigas **Josiane Neves e Cibele Menezes**, pelo incentivo e pelo apoio constante.

À **Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON)**, instituição onde este projeto foi desenvolvido, agradeço pela infraestrutura, pelo acolhimento e pelo incentivo à pesquisa científica.

À **Fundação Hospitalar Alfredo da Matta (FUHAM)**, representada pelo **Dr. André Luiz Leturiondo** e pela **Dra. Camila Gurgel**, agradeço pela parceria e pelo suporte na realização das análises de instabilidade de microssatélites (MSI). À **Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM)**, agradeço a disponibilização da estrutura para a realização das análises por citometria de fluxo. Estendo meus agradecimentos aos pesquisadores **Prof. Dr. Alysson Guimarães, Claudio Lucas e Estela Yasmin**, pela colaboração, disponibilidade e importantes contribuições.

Por fim, agradeço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste estudo. Cada gesto de apoio, incentivo e colaboração foi indispensável para que este trabalho se tornasse realidade. Espero que os resultados aqui apresentados possam contribuir para o avanço do conhecimento científico e para o fortalecimento da pesquisa na área da saúde, beneficiando a sociedade e inspirando novas investigações.

RESUMO

O câncer colorretal (CCR) é um desafio crescente na região amazônica. A instabilidade de microssatélites (MSI) constitui um biomarcador molecular de importância diagnóstica e prognóstica, enquanto as citocinas modulam o microambiente tumoral e influenciam a resposta imune. Trata-se de um estudo transversal, observacional e analítico como objetivo descrever os perfis de MSI e avaliar os níveis séricos de citocinas em pacientes com CCR atendidos na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON). Entre 2023 e 2025, foram incluídos 60 pacientes elegíveis. Amostras pareadas de tumor e sangue periférico foram analisadas por PCR, utilizando o painel *Applied Biosystems™ TrueMark™ MSI* (13 marcadores), e quantificadas com o *TrueMark™ Software*. As citocinas IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IL-12p70 e IL-17A foram avaliadas por citometria de fluxo (*BD™ Human Inflammatory Cytokines* e *Th1/Th2/Th17 kits*). A frequência de MSI-H foi de 28,3% (17/60), enquanto 71,7% (43/60) apresentaram perfil MSI-L/MSS. Os marcadores BAT-40 (56,9%) e NR-22 (58,6%) apresentaram as maiores taxas de instabilidade, seguidos por NR-21 (34,5%), NR-24 (36,2%) e NR-27 (36,2%). Os tumores MSI-H apresentaram maior frequência no cólon direito e no subtipo mucinoso; entretanto, essas diferenças não apresentaram associação estatisticamente significativa. Não foram observadas diferenças significativas entre o status MSI e variáveis clínicas, mas níveis mais altos de IL-12p70 foram encontrados em pacientes sem metástase ($p = 0,0187$), sugerindo papel protetor. Estes achados caracterizam aspectos moleculares e imunológicos do câncer colorretal em uma coorte clínica diagnosticada e tratada em um centro de referência em Manaus, Amazonas, e não devem ser interpretados como representativos da população geral do estado. Os dados observados fornecem uma base para investigações adicionais sobre biomarcadores moleculares e imunológicos no câncer colorretal em populações clínicas da Amazônia e podem contribuir para futuras abordagens de oncologia de precisão em contextos historicamente sub-representações.

Palavras-chave: Câncer Colorretal; Instabilidade de microssatélites; Citocinas; Amazônia.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is a growing challenge in the Amazon region. Microsatellite instability (MSI) is a molecular biomarker of diagnostic and prognostic importance, while cytokines modulate the tumor microenvironment and influence the immune response. This is a cross-sectional, observational, and analytical study aimed at describing MSI profiles and evaluating serum cytokine levels in CRC patients treated at the Amazonas State Oncology Control Center Foundation (FCECON). Between 2023 and 2025, 60 eligible patients were enrolled. Paired tumor and peripheral blood samples were analyzed via PCR using the Applied Biosystems™ TrueMark™ MSI panel (13 markers) and quantified using TrueMark™ Software. Cytokines IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IL-12p70, and IL-17A were evaluated by flow cytometry (BD™ Human Inflammatory Cytokines and Th1/Th2/Th17 kits). The frequency of MSI-H was 28.3% (17/60), while 71.7% (43/60) exhibited an MSI-L/MSS profile. The markers BAT-40 (56.9%) and NR-22 (58.6%) showed the highest instability rates, followed by NR-21 (34.5%), NR-24 (36.2%), and NR-27 (36.2%). MSI-H tumors were more frequently located in the right colon and were more often of the mucinous subtype; however, these differences were not statistically significant. No significant differences were observed between MSI status and clinical variables, but higher levels of IL-12p70 were found in patients without metastasis ($p = 0.0187$), suggesting a protective role. These findings characterize molecular and immunological aspects of colorectal cancer in a clinical cohort diagnosed and treated at a referral center in Manaus, Amazonas, and should not be interpreted as representative of the state's general population. The observed data provide a basis for further investigation into molecular and immunological biomarkers for colorectal cancer in Amazonian clinical populations and may contribute to future precision oncology approaches in historically underrepresented contexts.

Keywords: Colorectal cancer; Microsatellite instability; Cytokines; Amazon.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estimativa da incidência dos dez tipos de câncer mais frequentes para o Brasil, no triênio 2023 – 2025, excluindo-se os casos de câncer de pele não-melanoma	19
Figura 2. Taxas brutas de incidentes para o Manaus no ano de 2023, por sexo e localização primária.....	20
Figura 3. Representação do cólon (ascendente, transverso, descendente, sigmoide) e reto	21
Figura 4. Sequência ilustrativa da via adenoma-carcinoma.....	20
Figura 5. Esquema representando corte transversal do intestino grosso indicando as estruturas da parede do cólon e estágios do câncer colorretal	25
Figura 6. Ilustração das três vias moleculares relacionadas para sequência adenocarcinoma.....	29
Figura 7. Mecanismo de reparo de incompatibilidade do DNA (MMR). Complexos MSH2 (homólogo MutS 2), MSH6 (homólogo MutS 6) MLH1 (homólogo MutL 1), PMS2 (segregação pós-meiótica 2).....	32
Figura 8. Diagrama esquemático que ilustra a progressão do epitélio normal, sofre erros genéticos que alteram o equilíbrio celular. Adenoma	37
Figura 9. Esquema representativo de seleção de participantes incluídos no estudo entre agosto de 2021 a julho de 2023.	41
Figura 10. Fluxo de trabalho para análise de PCR.....	44
Figura 11. Fluxo de trabalho para aquisição dos marcadores de microssatélites.....	48
Figura 12. Exemplo de análise por eletroferograma de uma amostra de tecido tumoral de cólon.....	49
Figura 13. Etapa do preparo dos reagentes para análise das citocinas	50
Figura 14. Análise dos níveis séricos de citocinas, de acordo com a lateralidade: cólon direito (D) versus esquerdo (E).	62
Figura 15. Análises de concentrações das citocinas segundo o estadiamento: I; II; III e IV, expressas em pg/mL. Dados apresentados em gráfico de barras de colunas (mediana, IQR e dispersão).	63
Figura 16. Concentrações plasmáticas de citocinas, estratificados pela presença de metástase sim (S) ou não (N). Valores estão expressos em pg/mL.....	64

Figura 17. Concentrações plasmáticas de citocinas, estratificados pela presença de instabilidade de microssatélite-alto (MSI-H); microssatélites-baixo (MSI-L); ou microssatélites estáveis (MMS).....61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características sociodemográficas dos participantes elegíveis atendidos na Fcecon no Amazonas, Brasil.	52
Tabela 2. Características dos fatores de risco relacionados ao estilo de vida dos participantes do estudo.	54
Tabela 3. Características dos tipos histológicos e estadiamento dos pacientes diagnosticado com câncer colorretal, atendidos no Amazonas, Brasil.	55
Tabela 4. Distribuição do perfil de microssatélites MSI-H E MSI-L/MSS na amostra estudada.....	57
Tabela 5. Análise bivariada das características sociodemográficas segundo status de instabilidade de microssatélites MSI-H e MSI-L/MSS.	59
Tabela 6. Características clínicas e o status de instabilidade de microssatélites (MSI-H vs MSI-L/MSS).....	59

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação geral do sistema TNM conforme American Joint Committee on Cancer (AJCC). Fonte: American Joint Committee on Cancer, 2018. **Erro!**

Indicador não definido.

Quadro 2. Classificação geral do estadiamento conforme American Joint Committee on Cancer (AJCC). Fonte: American Joint Committee on Cancer, 2018. **Erro!**

Indicador não definido.

Quadro 3. Comparação entre PCR e Imuno-histoquímica na detecção de MSI em câncer colorretal. **Erro! Indicador não definido.**

Quadro 4. Marcadores amplificados pelo Kit TrueMark MSI™. **Erro! Indicador não definido.**

Quadro 5. Distribuição dos 13 marcadores localizado em regiões genômicas específicas e associação predominante com genes do sistema de reparo de DNA por incompatibilidade de pareamento (MMR — Mismatch Repair), notadamente MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. **Erro! Indicador não definido.**

Quadro 6. Reagentes para reação de PCR. **Erro! Indicador não definido.**

Quadro 7. Componentes para reação de mix de eletroforese capilar. **Erro! Indicador não definido.**

Quadro 1. Classificação geral do sistema TNM conforme American Joint Committee on Cancer (AJCC). Fonte: American Joint Committee on Cancer, 2018. 26

Quadro 2. Classificação geral do estadiamento conforme American Joint Committee on Cancer (AJCC). Fonte: American Joint Committee on Cancer, 2018. 27

Quadro 3. Comparação entre PCR e Imuno-histoquímica na detecção de MSI em câncer colorretal. 35

Quadro 4. Marcadores amplificados pelo Kit TrueMark MSI™. 45

Quadro 5. Distribuição dos 13 marcadores localizado em regiões genômicas específicas e associação predominante com genes do sistema de reparo de DNA por incompatibilidade de pareamento (MMR — Mismatch Repair), notadamente MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. 46

Quadro 6. Reagentes para reação de PCR. 47

Quadro 7. Componentes para reação de mix de eletroforese capilar. 47

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
APC	Polipose adenomatosa <i>Coli</i>
BRAF	Proto-oncogene pertencente à família RAF
CCR	Câncer colorretal
CEP	Comitê de Ensino e Pesquisa
CID	Classificação Internacional de Doenças
CIN	Instabilidade cromossômica
CIMPI	Fenótipo metilador de ilha CPG
Cs	Citocinas
CSCs	Células-tronco cancerígenas
DAMPs	Padrão molecular de consenso
DDT	Diretrizes para o Diagnóstico e Terapêuticas
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EDTA	<i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i>
FAPEAM	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas
FCecon	Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas
FHEMOAM	Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas
HNPCC	<i>Hereditary non-Polyposis Colorectal cancer</i> (Síndrome Hereditária de Câncer Colorretal Não Poliposo)
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
ICIs	Inibidores de Pontos de Controle Imunológico
IDH	Índice de desenvolvimento humano
IHQ	Imuno-histoquímica
K-Ras	<i>Sarcoma de rato Kirsten</i>
IFN- γ	Interferon-gama
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-1	Interleucina 1
IL-2	Interleucina 2
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8

IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina-12p70
IL-17	Interleucina-17 ^a
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
LS	Síndrome de Lynch
MFI	Intensidade média de fluorescência
MLH-1	Homólogo MutL 1
MMR	<i>Mismatch Repair Genes</i> (Proteínas de reparo do DNA)
MSCs	Células tronco mesenquimais
MSI	<i>Microsatellite instability</i> (Instabilidade de microssatélite)
MSI-H	<i>Microsatellite instability-high</i> (alta instabilidade de microssatélites)
MSI-L	<i>Microsatellite instability-low</i> (baixa instabilidade de microssatélites)
MSS	<i>Microsatellite stability</i> (estabilidade de microssatélites)
MSH2	Homólogo MutL 2
MSH6	Homólogo MutL 6
NF-Kb	Fator nuclear kappa B
NGS	Sequenciamento de nova geração
PAF	Polipose adenomatose familiar
pCSCs	Células-tronco pré-cancerígenas
PB	Pares de base
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PMS2	Segregação pós-meiótica 2
SOF	Sangue oculto nas fezes
SUS	Sistema único de saúde
TANDEM	<i>Short Tandem Repeat</i>
TCLE	Termo de conhecimento livre esclarecido
TME	Microambiente Tumoral
TNF- α	Fator de necrose tumoral
RFU	Unidades de fluorescência relativa
vs	Versus

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
2.1	Epidemiologia do câncer colorretal.....	18
2.2	Câncer colorretal (CCR)	21
2.3	Fatores de risco	23
2.4	Diagnóstico e Estadiamento	24
2.5	Tratamento	27
2.6	Carcinogênese do câncer colorretal	28
2.7	Câncer colorretal e Instabilidade de microssatélites	30
3.1	Inflamação no câncer colorretal	35
3.2	Citocinas e o câncer colorretal	36
4	JUSTIFICATIVA.....	39
5	OBJETIVOS	39
5.1	Objetivos gerais	39
5.2	Objetivos específicos	40
6	MATERIAIS E MÉTODOS	40
6.1	Tipo do estudo e local do estudo	40
6.2	População do estudo e amostragem.....	40
6.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	41
6.3.1	Critérios de inclusão	41
6.3.2	Critérios de exclusão.....	42
6.4	MATERIAIS E MÉTODOS	42
6.4.1	Abordagem dos pacientes	42
6.4.2	Coleta e armazenamento do sangue periférico.....	42
6.4.3	Coleta e conservação da peça cirúrgica ou biopsia	43
6.5	ETAPA LABORATORIAL	43
6.5.1	Extração de DNA.....	43
6.5.2	Quantificação do DNA	44
6.5.3	Preparação das amostras para a análise de Instabilidade de Microssatélites - <i>TrueMark™ MSI</i>	44
6.5.4	Preparação das amostras para Eletroforese Capilar.....	47
6.5.5	Análise para caracterização dos níveis séricos de citocinas por citometria de fluxo	49
6.5.6	Análise estatística	50
7	RESULTADOS.....	51

7.1	Características sociodemográficas	52
7.2	Características sobre o estilo de vida	53
7.3	Características clínicas e patológicas.....	54
7.4	Análises dos resultados de Instabilidade de microssatélites.	56
7.5	Níveis séricos de citocinas comparados com status de MSI.	61
7.6	Níveis séricos de citocinas de acordo com a lateralidade do tumor (D e E).	62
7.7	Níveis séricos de citocinas conforme o estadiamento do tumoral.	63
7.8	Níveis séricos de citocinas de acordo metástase do tumor.	64
8	DISCUSSÃO	65
9	CONCLUSÃO	74
10	ORÇAMENTO	75
11	FONTE DE FINANCIAMENTO	75
12	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77
12.1	Aprovação do projeto pelo comitê de ética	85
13	ANEXO	92
13.1	Termo de Consentimento livre e esclarecido -TCLE	92
14	ANEXO	95
14.1	Formulário de coleta de dados	95

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é uma doença multifatorial e heterogênea, ocasionada pela desregulação e pela reprodução desordenada das células da mucosa intestinal. A transformação maligna decorre da ativação de oncogenes ou da inativação de genes supressores tumorais (De Palma et al., 2019).

O CCR constitui um grave problema de saúde pública mundial, sendo o terceiro câncer mais comum e a segunda principal causa de morte relacionada a neoplasias em todo o mundo (Xi; Xu, 2021). Estima-se que ocorram cerca de 1,9 milhão de novos diagnósticos por ano, com projeções que indicam um aumento para 3,2 milhões de casos e 1,6 milhão de óbitos até 2040 (Morgan; Arnold; Gini, 2023).

No Brasil, desconsiderando os tumores de pele não melanoma, o CCR é o terceiro mais frequente em ambos os sexos, com uma estimativa de 45.630 novos casos por ano no triênio 2023-2025, correspondendo a um risco estimado de 21,10 casos por 100 mil habitantes (INCA, 2023).

Quanto à distribuição geográfica, o CCR ocupa a terceira posição em incidência na Região Norte. No Amazonas, estimou-se para 2023 cerca de 140 novos casos em homens e 160 em mulheres. Em Manaus, esses valores correspondem a uma taxa bruta de 8,81 casos por 100 mil homens e 11,55 por 100 mil mulheres (INCA, 2023).

Entre os fatores de risco descritos encontram-se: idade, tabagismo, etilismo, sedentarismo, sobrepeso ou obesidade, diabetes mellitus tipo 2, dieta pobre em fibras e consumo excessivo de carnes vermelhas e processadas. Esses são considerados fatores modificáveis, relacionados ao ambiente e ao estilo de vida. Entre os fatores não modificáveis, destacam-se a idade, o histórico pessoal ou familiar de CCR e síndromes hereditárias, como a polipose adenomatosa familiar (PAF), a síndrome de Lynch (LS) e o câncer colorretal hereditário não polipose (HNPCC) (American Cancer Society, 2024). As manifestações clínicas clássicas do CCR incluem sangramento retal com ou sem presença de muco, dor abdominal, alterações no hábito intestinal, afilamento das fezes, constipação, distensão abdominal, perda de peso, astenia e episódios febris (Holtedahl, 2021).

A tumorigênese do CCR evolui de forma silenciosa, afetando o epitélio do cólon, por meio de alterações nos mecanismos de diferenciação celular, proliferação anormal, resistência à apoptose, invasão de estruturas adjacentes e metástases à distância. Esses processos envolvem três vias moleculares cruciais: a instabilidade cromossômica (CIN), o fenótipo metilador da ilha CpG (CIMP) e a instabilidade de microssatélites (MSI),

presente em aproximadamente 15% dos casos de CCR (Aggarwal; Quaglia; McPhail, 2022; Wang; He; Ugai, 2021).

Os microssatélites são sequências curtas e repetitivas de nucleotídeos, abundantes em diversas regiões do genoma, que desempenham papel essencial na regulação da expressão gênica (Lin; Zhang; Luo, 2020). A manutenção de sua integridade é fundamental para o funcionamento celular adequado. Alterações nesses elementos indicam falhas nos mecanismos de reparo de erros do DNA, conhecidos como reparo por incompatibilidade de microssatélites (MMR). A MSI pode ser classificada em três níveis: alto (MSI-H), baixo (MSI-L) e estável (MSI-S) (Amato; Franco; Facchini, 2022). Tumores com MSI-H pode ser classificado de acordo com o quando há mais de 2 loci instáveis; MSI-L quando há apenas um locus instável; e estabilidade de microssatélites (MSS) quando todos os microssatélites são estáveis (Amato; Franco; Facchini, 2022). Os tumores MSI-L e MSS apresentam características moleculares e clínicas parecidas. Assim, os pacientes com MSI-L são classificados como MSS e não respondem à ICI da mesma forma que os pacientes com MSI-H (Li et al., 2020).

Além das alterações genéticas, a biologia tumoral do CCR também é modulada pelo microambiente inflamatório. Citocinas e quimiocinas secretadas pelas células tumorais e imunológicas, como IL-1, IL-6 e TNF- α , influenciam diretamente a progressão neoplásica (Braumüller et al., 2022). Evidências recentes reforçam o papel da inflamação como eixo central da carcinogênese colorretal (Pei; Gao; Wu, 2024).

O presente estudo visa caracterizar a frequência da MSI e os níveis sérico de citocinas de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de colorretal atendidos na Fundação Centro de Controle de Oncologia no Amazonas-FCECON. O estudo poderá subsidiar aplicações clínicas futuras, incluindo o rastreamento de pacientes com risco elevado e a personalização do tratamento, a partir da identificação de assinaturas moleculares específicas. Assim, a investigação da instabilidade de microssatélites assume relevância estratégica na oncologia moderna, uma vez que a identificação de tumores com MSI são componentes chaves na avaliação possibilitando estratégias terapêuticas mais eficazes e direcionadas subjacentes o CCR.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Epidemiologia do câncer colorretal.

O câncer colorretal figura entre as principais neoplasias malignas em termos de incidência e mortalidade. Globalmente, representa o terceiro tipo mais diagnosticado, sendo responsável por cerca de 10% de todos os casos de câncer e por 9,4% das mortes atribuídas a tumores do cólon e reto (Siegel; Wagle; Cercek, 2023). Estimativas apontam que sua incidência poderá alcançar 3,2 milhões de casos até 2040 (Xi; Xu, 2021). Adicionalmente, observa-se um crescimento preocupante do CCR em indivíduos com menos de 50 anos, tendência já considerada um desafio emergente para a saúde global (Vuik; Nieuwenburg; Bardou, 2019).

No Brasil, o CCR ocupa a quarta posição em incidência quando estratificado por sexo, representando 6,5% de todos os cânceres diagnosticados (INCA, 2023). Para o triênio 2023–2025, projetam-se 45.630 novos casos anuais, equivalentes a um risco estimado de 21,10 por 100 mil habitantes, com distribuição de 21.970 casos entre homens e 23.660 entre mulheres (INCA, 2023) (Figura 1).

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%			Próstata	73.610	30,10%
Cólon e reto	21.970	9,2%			Cólon e reto	23.660	9,70%
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%			Traqueia, brônquio e pulmão	17.010	7,00%
Estômago	13.340	5,6%			Estômago	14.540	6,00%
Cavidade oral	10.900	4,6%			Cavidade oral	14.160	5,80%
Esôfago	8.200	3,4%			Esôfago	8.140	3,30%
Bexiga	7.870	3,3%			Bexiga	7.840	3,20%
Laringe	6.570	2,7%			Laringe	7.310	3,00%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.690	2,30%
Fígado	6.390	2,7%			Fígado	5.620	2,30%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 1. Estimativa da incidência dos dez tipos de câncer mais frequentes para o Brasil, no triênio 2023 – 2025, excluindo-se os casos de câncer de pele não-melanoma (Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

Segundo o levantamento realizado pelo INCA, a distribuição dos casos por Região mostra que o CCR apresenta índices crescentes no Estado do Amazonas (INCA, 2023). Sendo classificado como a quarto estado mais frequente em diagnósticos do CCR com uma taxa bruta de 6,84 casos para 100 mil habitantes, a incidência é maior entre as mulheres, com estimativa de 7,47/100 mil casos, enquanto para os homens a incidência é de 6,20 casos para 100 mil homens (Santos et al., 2023).

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), a distribuição dos casos de câncer colorretal (CCR) por região evidencia índices crescentes no estado do Amazonas. Na capital Manaus, os indicadores posicionam na quarta colocação em números de diagnósticos, com uma taxa bruta de 13,13 casos por 100 mil habitantes. A distribuição por sexo demonstra maior incidência entre mulheres, estimada em uma

média de 130 casos, e uma taxa bruta de 11,55 enquanto entre homens a taxa corresponde a 8,81 mil. (INCA, 2023). (Figura 2).

Estimativas para o ano de 2023 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária*

LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA NEOPLASIA MALIGNA	ESTIMATIVA DOS CASOS NOVOS								
	Homens			Mulheres			Total		
	Casos	Taxa bruta	Taxas ajustadas	Casos	Taxa bruta	Taxas ajustadas	Casos	Taxa bruta	Taxas ajustadas
Mama feminina	-	-	-	420	36,3	45,14	420	36,3	45,14
Próstata	340	30,77	45,63	-	-	-	340	30,77	45,63
Cólon e reto	100	8,81	12,68	130	11,55	13,54	230	10,21	13,13
Traqueia, brônquio e pulmão	140	12,64	18,68	90	7,57	10,86	230	10,05	13,65
Estômago	190	17,26	24,34	100	9	9,79	290	13,03	16,03
Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	1.540	138,86	188,18	1.900	163,42	171,57	3,44	151,43	176,98

*Valores por 100 habitantes.

Figura 2. Taxas butas de incidentes para o Manaus no ano de 2023, por sexo e localização primária. Fonte: (INCA, 2023).

O CCR é considerado uma neoplasia frequentemente diagnosticada em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Estima-se que aproximadamente 60% dos casos ocorram em indivíduos acima dos 50 anos, o que reforça a relação direta entre idade e risco aumentado para o desenvolvimento da doença, o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) têm um impacto significativo nas taxas relacionadas ao CCR podendo ser considerado um marcador de desenvolvimento socioeconômico e de acesso à saúde (Su et al., 2024).

Em países e regiões com IDH elevado geralmente apresentam melhores condições de saúde e acesso aos serviços médicos, fatores que contribuem para a redução da mortalidade, mesmo diante de taxas absolutas de incidência relativamente elevadas (Wang; Sung; Yan, 2021) Em contrapartida, regiões com baixo IDH tendem a apresentar maior exposição a fatores de risco — tais como alimentação inadequada, consumo reduzido de fibras, obesidade e sedentarismo —,além de limitações no acesso a serviços diagnósticos e terapêuticos. Essa combinação resulta em maior mortalidade, diagnóstico em estágios avançados e menor eficácia no tratamento oncológico (Morgan; Arnold; Gini, 2023).

2.2 Câncer colorretal (CCR)

Em 1989, Fearon e Vogelstein propuseram um modelo seminal para a compreensão da tumorigênese colorretal, no qual descreveram a progressão sequencial de mutações em oncogenes e genes supressores tumorais, configurando um processo de múltiplas etapas que culmina na transformação maligna (Fearon; Vogelstein, 1990).

A carcinogênese do CCR é caracterizada pela interação entre alterações genéticas, epigenéticas e fatores ambientais ou comportamentais adquiridos ao longo da vida. Esse processo geralmente ocorre de forma lenta e assintomática, podendo se estender por um período de 5 a 10 anos até a detecção clínica (Dekker et al., 2019; Islas; Quiroz-Reyes; Delgado-Gonzalez, 2022). Alterações herdadas ou adquiridas comprometem mecanismos de controle do ciclo celular, reparo do DNA e apoptose, favorecendo a proliferação descontrolada do epitélio colônico e retal (Shakhpazyan; Mikhaleva; Bedzhanyan, 2023).

Anatomicamente, o cólon de um adulto saudável extensão média entre 80 e 110 cm em adultos, é dividido em quatro segmentos principais: ascendente, transverso, descendente e sigmoide, conectando-se ao reto. Essa organização anatômica é essencial para suas funções fisiológicas de absorção hídrica e formação fecal (Cui et al., 2023) (Figura 3).

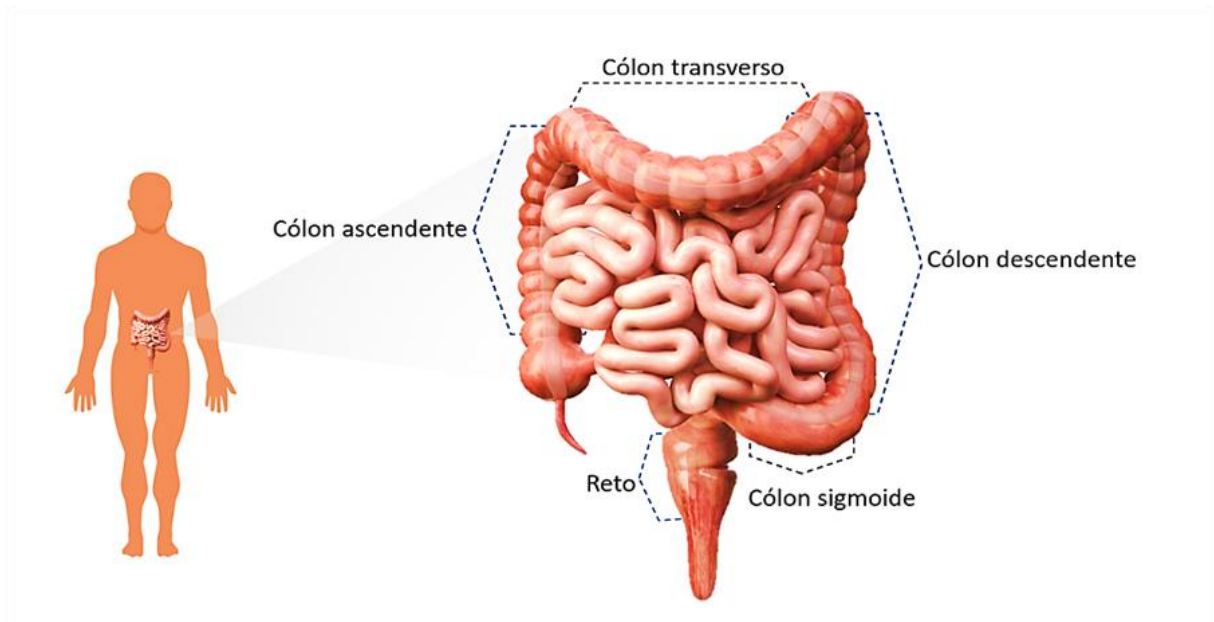


Figura 3. Representação do cólon (ascendente, transverso, descendente, sigmoide) e reto. Fonte: Adaptado de (Santos et al., 2023).

O CCR frequentemente tem origem a partir de pólipos adenomatosos, inicialmente benignos, mas com potencial de adquirir mutações que favorecem sua progressão para adenomas avançados e, subsequentemente, carcinomas invasivos (Xu; He; Wang, 2020).

O evento inicial mais comum é a mutação ou inativação do gene APC (*Adenomatous Polyposis Coli*), regulador da proliferação celular e adesão epitelial. A perda dessa função resulta na formação de pólipos adenomatosos, que podem ser classificados em tubulares, vilosos ou tubulovilosos (Shakhpazyan; Mikhaleva; Bedzhanyan, 2023). Posteriormente, mutações no KRAS, envolvido na sinalização intracelular, são observadas em aproximadamente 40–50% dos adenomas que evoluem para carcinoma, especialmente nos de fenótipo viloso (Hossain et al., 2022; Liu; Weng; Dang, 2022).

Outro evento crucial é a perda de função do TP53, gene supressor tumoral responsável pela indução do apoptose e regulação do ciclo celular. A inativação desse gene é frequentemente detectada em adenomas de alto grau, representando uma etapa crítica para a transição para carcinoma invasivo (Frebourg et al., 2020). Quando o TP53 é perdido ou inativado, as células podem escapar da morte celular e continuar a se dividir de forma descontrolada, contribuindo para a progressão do tumor, perda de TP53 ocorre frequentemente em adenomas de alto grau (com displasia avançada), um passo crítico para a transformação do adenoma em um carcinoma invasivo. Quando o adenoma adquire mutações adicionais, ele pode se transformar em câncer, invadindo as camadas mais profundas da parede intestinal e se espalhando para outras partes do corpo (metástase) (Morris; Kennedy; Baxter, 2023; Xu; He; Wang, 2020).

Características Moleculares e Fenotípicas, com a progressão do câncer, o tumor adquire características moleculares e fenotípicas que permitem sua sobrevivência e proliferação descontrolada. Alguns desses processos incluem: Evasão da morte celular programada (apoptose). Tumores desenvolvem mecanismos para evitar a apoptose, permitindo que células com danos genéticos continuem se proliferando. Angiogênese: O tumor estimula o crescimento de novos vasos sanguíneos para fornecer nutrientes e oxigênio, sustentando seu crescimento. Metástase: As células tumorais adquirem a capacidade de invadir tecidos adjacentes e se espalhar para órgãos distantes (Malki; ElRuz; Gupta, 2020; Xu; He; Wang, 2020) (Figura 4).

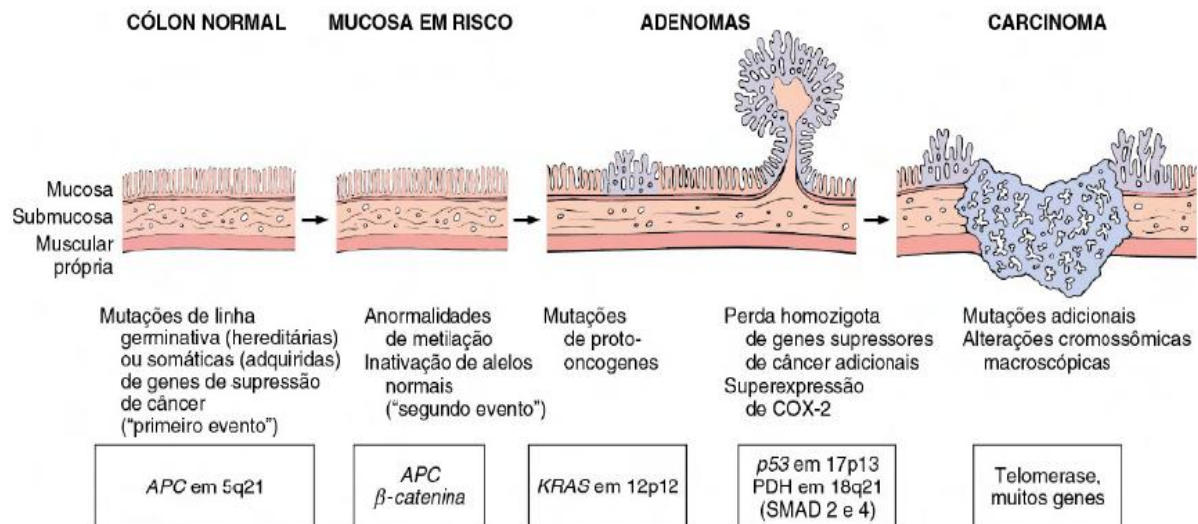


Figura 4. Sequência ilustrativa da via adenoma-carcinoma. Fonte: Adaptado de (Patologia Básica Robbins, 9º ed, 2013).

2.3 Fatores de risco

O risco de desenvolvimento do CCR resulta da interação entre predisposições genéticas, envelhecimento e fatores ambientais. Entre as condições hereditárias, destacam-se a Síndrome de Lynch (SL) e a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), que elevam significativamente a probabilidade de formação de pólipos e subsequente evolução maligna (Chen; Ye; Hu, 2022).

A maioria dos diagnósticos é esporádica, associada a idade avançada, entre indivíduos acima dos 50 anos, o envelhecimento é um processo fisiológico que está associado a mudanças progressivas nos níveis celulares, levando a um risco aumentado para o desenvolvimento de várias doenças, incluindo o CCR (Rychter et al., 2023).

Fatores comportamentais e ambientais também exercem influência importante. O sedentarismo, a obesidade e a inflamação crônica associada ao tecido adiposo contribuem para o aumento da proliferação celular e angiogênese tumoral (Murphy; Moreno; Hughes, 2019). O estilo de vida e exposição a carcinógenos, também são fatores que podem contribuir para alterações epigenéticas e mutações genéticas no surgimento do CCR (Sawicki; Ruszkowska; Danielewicz, 2021).

O consumo excessivo de álcool e o tabagismo são fatores de risco que podem agir como carcinógenos, promovendo estresse oxidativo, silenciamento gênico e falhas no reparo do DNA (Fliss-Isakov et al., 2020; McNabb; Harrison; Albanes, 2020).

A dieta desempenha papel central, a ingestão elevada de carnes vermelhas e processadas, alimentos ultraprocessados e dietas hipercalóricas, associada a baixo

consumo de fibras, favorece um microambiente intestinal pró-inflamatório e mutagênico (John Kenneth; Tsai; Fang, 2023; Puzzono; Mannucci; Grannò, 2021).

Atualmente, o CCR é reconhecido como uma das principais causas de incidência e mortalidade por câncer em nível global. As diretrizes internacionais recomendam o rastreamento sistemático a partir dos 45 anos em indivíduos de risco médio, estendendo-se até os 75 anos. Para aqueles com idade ≥ 76 anos, a continuidade do rastreamento deve ser individualizada, considerando condições clínicas e histórico prévio de exames (Robert A Smith, 2021). Assim, o CCR pode ser classificado em esporádico, familiar ou hereditário, sendo que a maioria dos casos resulta de fatores ambientais e comportamentais associados ao envelhecimento, enquanto uma menor proporção decorre de síndromes genéticas (Gupta; Bharti; Ahnen, 2020).

2.4 Diagnóstico e Estadiamento

O diagnóstico precoce desempenha um papel fundamental na redução desses índices, visto que o CCR apresenta um longo período de latência, durante o qual podem ser detectadas lesões precursoras, como pólipos adenomatosos, antes da progressão para formas invasivas da doença (Islas; Quiroz-Reyes; Delgado-Gonzalez, 2022). Nesse sentido, diversas organizações internacionais, como a *World Health Organization* (WHO) e a *American Cancer Society* (ACS), recomendam o rastreamento periódico de indivíduos com risco médio a partir dos 45 a 50 anos (ACS, 2024; WHO, 2023). Os métodos empregados incluem: pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF ou FIT), colonoscopia (padrão-ouro), sigmoidoscopia flexível, colonografia por tomografia computadorizada (colonoscopia virtual) e testes de DNA fecal (Burnett-Hartman et al., 2021). A escolha do exame depende da disponibilidade de recursos e da organização do sistema de saúde de cada país (WHO, 2023).

No Brasil as Diretrizes para o Diagnóstico e terapêuticas (DDT) do Ministério da Saúde e os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (DDT) orientam as ações de rastreamento, diagnóstico e tratamento do CCR no Sistema Único de Saúde (SUS). Entre as principais recomendações estão, o rastreamento em indivíduos de risco médio iniciado aos 50 anos, realização anual de pesquisa de sangue oculto nas fezes (teste imunológico – FIT), que pode ser um sinal de pólipos ou câncer; em caso de resultado positivo, é indicada a colonoscopia (Ministério da Saúde., 2024).

A Colonoscopia é o exame padrão no Brasil para diagnóstico definitivo, permitindo biópsia e polipectomia para remoção dos pólipos e submetidas à análise histopatológica

para confirmação ou descarte de malignidade (Ministério da Saúde., 2024; Ministério da Saúde, 2025).

Para indivíduos de alto risco (história familiar de câncer colorretal, síndromes genéticas como a síndrome de Lynch, ou doenças inflamatórias intestinais) o rastreamento deve começar mais precocemente, entre 20 e 40 anos, com colonoscopia, tomografia computadorizada periódica a cada 5 anos conforme o risco individual (INCA, 2023; Ministério da Saúde, 2025).

As diretrizes também destacam a importância da integração entre atenção primária e serviços especializados, bem como a ampliação do acesso à colonoscopia e aos exames de triagem como estratégia para diagnóstico precoce (Burnett-Hartman et al., 2021; INCA, 2023; Ministério da Saúde., 2024).

Aproximadamente 95% dos casos de CCR emergem através de uma lesão pré-maligna, na sua grande maioria assintomática que permite a detecção precoce sendo essencialmente importante para determinação de uma terapia de precisão e sobrevivência do paciente (ACS, 2024).

A maioria dos CCR são adenocarcinomas, que contribuem para 90% dos cânceres de cólon e reto. Esses adenocarcinomas revestem o interior do cólon e dos tecidos do reto. Devido ao seu desenvolvimento heterogêneo, e a depender da sua localização anatômica, os subtipos de CCR são caracterizados em três segmentos: cólon proximal, cólon distal e câncer retal (Ahmad et al., 2021) (Figura 5).

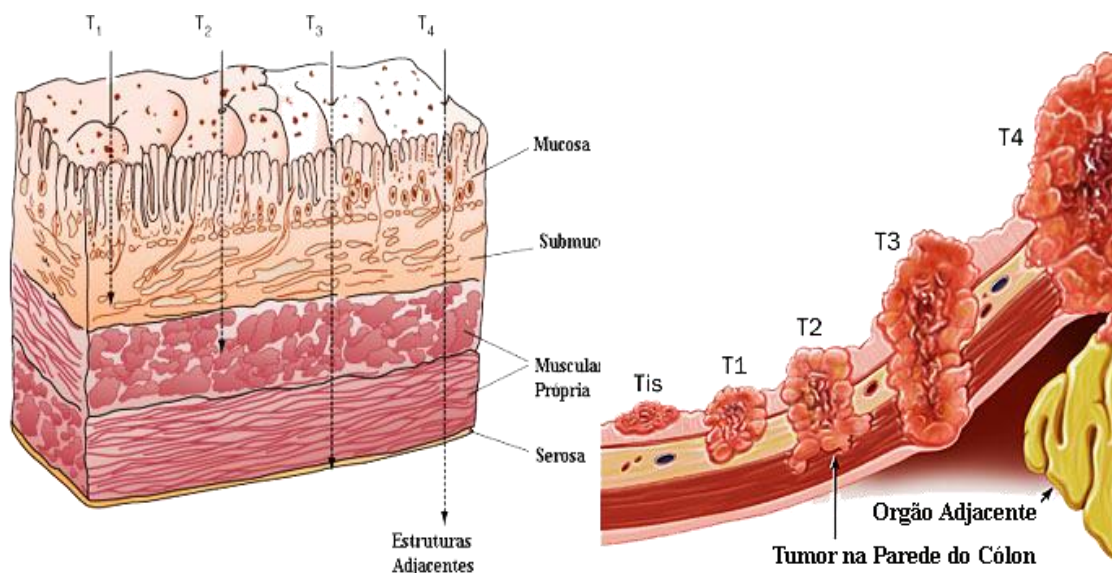


Figura 5. Esquema representando corte transversal do intestino grosso indicando as estruturas da parede do cólon e estágios do câncer colorretal. Fonte: Adaptado de INCA Rio Preto (INCA RIO PRETO, 2022).

Quando diagnosticado, sistema de estadiamento do CCR é aplicado para avaliar a extensão e progressão da doença, fornecendo informações para a tomada de decisão clínica auxiliando no prognóstico do paciente. De acordo com o *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), o estadiamento do CCR é baseado no sistema TNM (tumor-nódulos-metástase), que utiliza três critérios para avaliação do estágio tumoral *T* (tumor primário) T1, T2, T3a, T3b, T3c, T3d, T4a T4b; caracteriza a extensão da infiltração do tumor na parede intestinal, o estágio nodal *N* (linfonodos regionais) N0, N1a, N1b, N2a, N2b; refere a diferenciação linfonodal local ou regional, e a disseminação metastática *M* (metástase) M0, M1a, M1b, Mx define a presença de metástase à distância. (Tong et al., 2018) (Quadro 1).

Quadro 1. Classificação geral do sistema TNM conforme *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Fonte: *American Joint Committee on Cancer*, 2018.

Estágio	Definição
Tumor primário	
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepitelial ou invasão da lâmina própria
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor que invade a muscular própria e camada mais externa do cólon (serosa).
T4	Tumor invade diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou perfura o peritônio visceral
T4a	Tumor perfura peritônio visceral
T4b	O tumor cresceu através da parede do cólon ou reto ou invade os tecidos e órgãos
Linfonodos regionais (N)	
N0	Nenhum linfonodo regional (gânglios linfáticos)
N1	O câncer afetou 1 a 3 linfonodos regionais.
N1a	1 gânglio linfático
N1b	2 ou 3 nódulos metastáticos
N1c	Pequenos depósitos de células cancerosas em áreas de gordura dos gânglios.
N2	O câncer afetou 4 ou mais linfonodos regionais
N2a	4 a 6 nódulos metastáticos
N2B	7 ou mais nódulos metastáticos
Metástase à distância (M)	
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância
M1a	Disseminação para 1 órgão ou conjunto linfonodos distintos
M1b	Disseminação para mais de 7 gânglios

Fonte: Sistema TNM do AJCC 8ª Edição.

Após a caracterização do T, N e M, combina-se a informação para determinar o estágio do câncer colorretal, que varia de estágio 0 a estágio IV. Estágio 0: Carcinoma in situ (tumor confinado à mucosa, sem invasão); Estágio I: O tumor invade a submucosa ou a muscular própria, mas sem atingir os linfonodos ou metástases; Estágio II: O tumor se espalha para as camadas mais profundas da parede intestinal, mas ainda não há envolvimento de linfonodos; Estágio III: O câncer afeta os linfonodos regionais, mas não há metástases à distância; Estágio IV: O câncer se espalhou para órgãos distantes, com metástases à distância (Khachatryan et al., 2017) (**Quadro 2**).

Quadro 2. Classificação geral do estadiamento *conforme American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. Fonte: *American Joint Committee on Cancer, 2018*.

Estágios	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1 -T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1 – T2	N1 – N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3 – T4a	N1 – N1c	M0
	T2 – T3	N2a	M0
	T1 – T2	N2a	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3 - T4a	N2a	M0
	T4b	N1 - N2	M0
IVA	Qualquer T	Qualquer T	M1a
IVB	Qualquer T	Qualquer T	M1b
IVC	Qualquer T	Qualquer T	M1b

Fonte: Sistema TNM do AJCC 8ª Edição

2.5 Tratamento

Após o diagnóstico e o estadiamento, a maioria dos casos segue a indicação para tratamento cirúrgico. As opções de tratamento dependem do estágio da doença, do estado de desempenho do paciente e, cada vez mais, da composição molecular do tumor. Em países com programas de vigilância atuante, as taxas de incidência, bem

como as taxas de mortalidade, caíram devido a detecção do CCR em estágios iniciais (Luo et al., 2022).

No entanto, características como o tamanho e a localização do tumor podem indicar a necessidade de quimioterapia e radioterapia (Morris; Kennedy; Baxter, 2023). Em alguns casos, é necessário o uso de tratamentos adicionais, como quimioterapia e a radioterapia adjuvante e/ou neoadjuvante, com o objetivo de reduzir o tamanho e preservar a funcionalidade do órgão. A escolha do tratamento dependerá da extensão da doença e do estado geral de saúde do paciente (Johdi; Sukor, 2020).

Os tratamentos atuais têm inúmeros efeitos colaterais devido à sua inespecificidade e citotoxicidade sem diferenciação de quaisquer células, muitas vezes sendo necessários novas abordagens terapêuticas alternativas e eficazes para o tratamento de pacientes com CCR, portanto novas linhas de pesquisas concentram esforços para desenvolverem ferramentas de diagnósticos confiáveis e terapias direcionadas para o CCR (Johdi; Sukor, 2020).

Em pacientes recém-diagnosticados com CCR, recomenda-se a realização das análises de imunohistoquímica (IHQ) e de instabilidade de microssatélites (MSI), independentemente da idade e histórico familiar. Essa abordagem é endossada por diversas diretrizes de especialistas e visa aumentar a identificação de casos associados à Síndrome de Lynch (SL). A detecção precoce da SL permite a identificação de indivíduos em risco para câncer hereditário, (Sierra; Pérez-Mayoral; Rosado, 2021).

As probabilidades de cura para o CCR são grandes quando diagnosticado precocemente, antes que ele se dissemine, do que aqueles tipos que se desenvolveram profundamente ou através da parede do cólon. A taxa de sobrevida é de aproximadamente 90% em cinco anos quando afeta apenas o revestimento da parede intestinal, entre 70% e 80% quando atravessa a parede intestinal, entre 30% e 50% quando disseminado para os gânglios linfáticos no abdômen e inferior a 20% quando houver metástase para outros órgãos (Manual MSD, 2021).

2.6 Carcinogênese do câncer colorretal

A carcinogênese do CCR é um processo multietápico e heterogêneo, no qual células epiteliais do cólon acumulam alterações genéticas e epigenéticas que afetam vias de reparo do DNA, sinalização, ciclo celular e interação tumor–microambiente. (Islas; Quiroz-Reyes; Delgado-Gonzalez, 2022).

Três eixos moleculares explicam a maior parte dos casos: instabilidade cromossômica (CIN), instabilidade de microssatélites (MSI) e o fenótipo metilador de ilhas CpG (CIMP), frequentemente sobrepostos em graus variáveis. Esses eixos reconfiguram redes de sinalização (WNT/ β -catenina, MAPK, PI3K/AKT, TGF- β /SMAD) e definem trajetórias evolutivas distintas (sequência adenoma–carcinoma “convencional” e via serrilhada) (Li et al., 2024; Yaeger et al., 2018; Yang et al., 2024).

Na via “convencional” (adenoma–carcinoma), a ativação constitutiva da via WNT por inativação bialélica de APC é considerada evento inicial que confere vantagem proliferativa e inicia a formação do adenoma (Lecarpentier et al., 2019). Em seguida, alterações em KRAS (MAPK) e, mais tardiamente, em TP53 e TGF- β /SMAD4 favorecem progressão, invasão e instabilidade genômica (Figura 6).

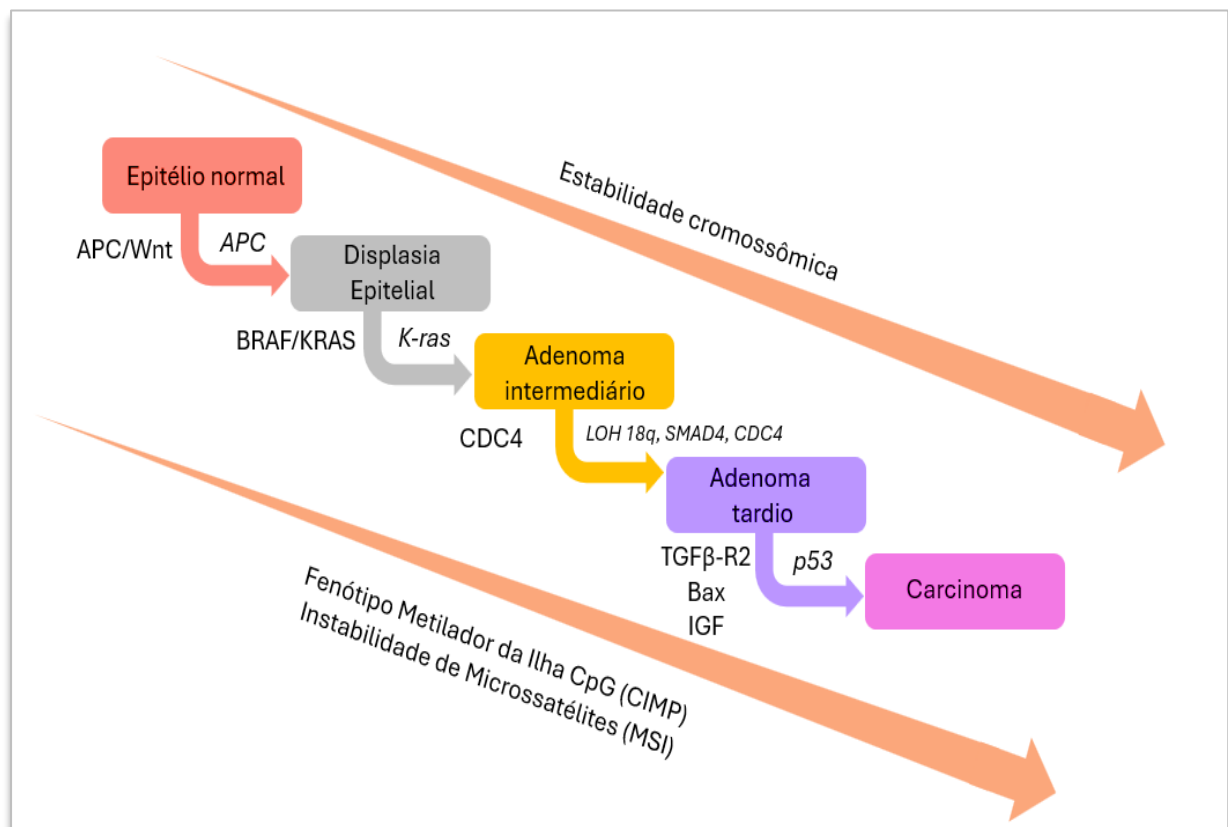


Figura 6. Ilustração das três vias molecular relacionadas para sequência adenocarcinoma. Fonte: MALKI et al., 2021.

A via de instabilidade cromossômica (CIN) está associada com 65-70% dos casos de câncer colorretal esporádicos, é caracterizada pelo surgimento de mutações no gene supressor tumoral Polipose adenomatosa *Coli* (APC), ativação do oncogene *sarcoma de rato Kirsten* (KRAS), *Phosphatidylinositol-4,5- Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha* (PIK3CA), TP53 e posterior perda de heterozigossidade nos braços longo e curto dos cromossomos 18 e 17, respectivamente nos estágios iniciais da progressão tumoral

(Wu; Liu; Wang, 2020). Mutações nestes genes provocam defeitos na segregação cromossômica (WANG *et al.*, 2004).

Além da via de Instabilidade Cromossômica, existe uma a via alternativa, que gera outros dois outros fenótipos observados na carcinogênese em câncer colorretal. Esta via é conhecida como A via do fenótipo metilador das ilhas CpG (CIMP) se inicia com a presença de mutações no oncogene *B-Raf Proto-Oncogene (BRAF)*, seguida da metilação das ilhas CpGs de genes envolvidos com o reparo de DNA, originando adenomas serrados sésseis, que são caracterizados pela presença de criptas em formas de dente. CIMP provoca ainda a metilação do gene *MutL Homolog 1 (MLH1)*, provocando displasia nas células e levando a formação de carcinomas com instabilidade nas regiões microssatélites (MSI) (PEĆINA-ŠLAUS *et al.*, 2020; PICIOTTI *et al.*, 2021) ocasionado pela hipermetilação do DNA, resultando no silenciamento gênico. (Ahmad *et al.*, 2021).

A via de instabilidade das regiões de microssatélites (MSI), é o terceiro mecanismo da carcinogênese do CCR provocado pela inativação dos genes do sistema de reparo do DNA ou *Mismatch Repair (MMR)* (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*). A principal função destes genes é corrigir nucleotídeos de DNA que foram mal pareados durante o processo de replicação, por meio do reconhecimento dos complexos proteicos *MutS* (*MSH2/MSH6* ou *MSH2/MSH3*) e *MutL* (*MLH1/PMS2*) (IYER *et al.*, 2006). As mutações nos genes *MLH1* ou *MSH2* predisõem a um risco aumentado para o desenvolvimento do CCR, enquanto mutações nos genes *MSH6* ou *PMS2* possuem risco comparativamente menor (Nguyen; Goel; Chung, 2020; Sawicki; Ruzkowska; Danielewicz, 2021).

Cerca de 10–20% dos CCR são caracterizados como tendo alta instabilidade de microssatélites (MSI-high) esses tumores são predominantemente atribuídos as mutações germinativas nos genes de reparação *MLH1* e *MSH2*, que se originaram da HNPCC ou síndrome de Lynch, e no gene *APC*. Esses casos correspondem às formas hereditárias de CCR, que apresentam padrão de herança autossômico dominante, podendo, portanto, ser utilizados como marcadores preditivos no diagnóstico precoce (Nguyen; Goel; Chung, 2020). Essas vias estão associadas as principais características moleculares do CRC (Malki; ElRuz; Gupta, 2020; Nguyen; Goel; Chung, 2020).

2.7 Câncer colorretal e Instabilidade de microssatélites

Os microssatélites são sequências curtas de DNA compostas por repetições de 1 a 6 pares de bases, também conhecidos como *Short Tandem Repeats (STR)*,

amplamente distribuídos no genoma humano. Essas regiões apresentam elevada taxa de polimorfismo e, por sua natureza repetitiva, são altamente suscetíveis a erros durante a replicação do DNA, principalmente por inserções ou deleções de nucleotídeos (Amato; Franco; Facchini, 2022). A instabilidade de microssatélites (MSI) surge justamente a partir de alterações repetitivas, que consistem em unidades de 1 a 6 pares de bases (pb) as mais comuns são A (adenina) T (timina) seu comprimento varia de mononucleotídeos a hexanucleotídeos. As regiões geralmente estão localizadas nos telômeros e entre as sequências codificantes de um gene e são altamente polimórficas entre os indivíduos (Pecina-Šlaus et al., 2020). As alterações de deleção ou inserção encontradas envolvendo essas pequenas unidades repetitivas se caracteriza como instabilidade de microssatélites (Amato; Franco; Facchini, 2022).

A MSI é um fenótipo hipermutável resultante da deficiência no sistema de reparo de incompatibilidade do DNA (*Mismatch Repair*, MMR). Estima-se que aproximadamente 15% dos cânceres colorretais apresentem instabilidade de microssatélites, sendo que cerca de 3% estão relacionados a síndromes hereditárias, como a síndrome de Lynch, na qual mutações germinativas em genes do MMR estão presentes em mais de 95% dos casos (Wu; Liu; Wang, 2020).

Os demais, cerca de 12%, geralmente são atribuídos à hipermetilação adquirida do promotor do gene MLH1, evento epigenético comum em tumores esporádicos com fenótipo metilador da ilha CpG (Shrestha; Tuominen; Kauppi, 2021). O status do MSI é determinado utilizando um painel padrão de marcadores de microssatélites definidos pelas diretrizes de consenso do NCI/Bethesda (Provenzale; Ness; Llor, 2020; Umar; Boland; Terdiman, 2004).

O defeito do sistema MMR está diretamente relacionado à perda funcional de proteínas-chave como MLH1 (MutL homolog 1), MSH2 (MutS homolog 2), MSH6 (MutS homolog 6) e PMS2 (postmeiotic segregation 2) (Yakushina et al., 2023). A ausência ou inativação dessas proteínas compromete o reconhecimento e a correção de erros de pareamento de bases durante a replicação, resultando no acúmulo progressivo de mutações em regiões microssatélites e genes reguladores do ciclo celular e da apoptose (Topal et al., 2023) (Figura 7).

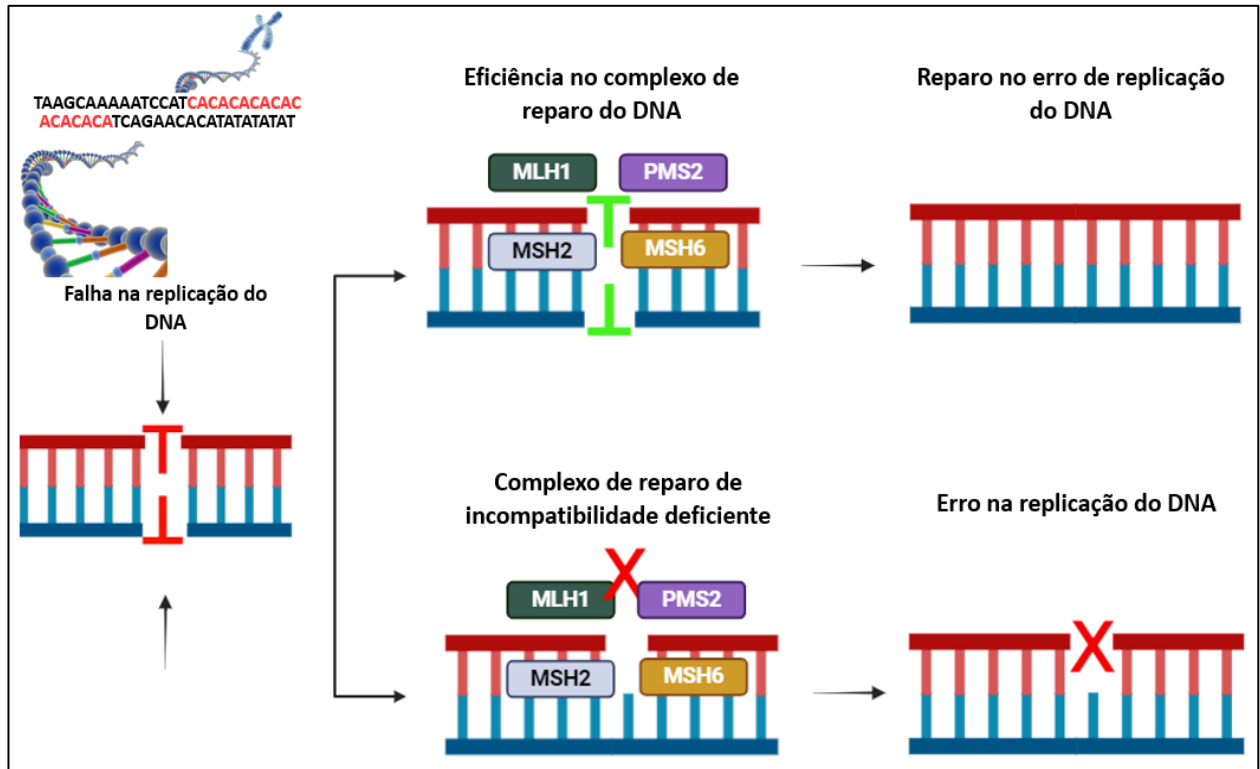


Figura 7. Mecanismo de reparo de incompatibilidade do DNA (MMR). Complexos MSH2 (homólogo MutS 2), MSH6 (homólogo MutS 6) reconhece a incompatibilidade e recruta o complexo MLH1 (homólogo MutL 1), PMS2 (segregação pós-meiótica 2) que excisa a região defeituosa, permitindo a síntese correta do DNA. Na deficiência de MMR, causada por mutações ou perda de expressão de MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2, o erro não é reparado, resultando em instabilidade de microsatélites (MSI) e aumento do risco de carcinogênese. Fonte: Adaptado de (MOON et al., 2021).

Os resultados de falhas nos genes de reparo resultam no acúmulo de mutações que podem afetar a função de muitos oncogenes e genes supressores de tumores (Evrard et al., 2019). Independentemente da origem (hereditária ou esporádica) ou do tipo de mutação, o MSI-H altera quantitativa ou qualitativamente a expressão de numerosos genes que abrigam repetições de nucleotídeos, como o receptor 2 do transformador de crescimento – β (TGF- β) que pode contribuir para o desenvolvimento do CCR e o aumento da produção de neoantígenos (Jang; Kwon; Kim, 2018).

O status MSI pode alterar o microambiente tumoral (TME) de pacientes com CCR de vários aspectos, afetando assim a eficácia dos inibidores de pontos de controle imunológico (ICIs) em pacientes com CCR, os com tumores MSI mostram uma expressão regulada positivamente em pontos de verificação imunológicos, fornecendo melhor prognóstico e potenciais alvos terapêuticos, além de serem marcantes no CCR, o fenótipo de MSI tem sido frequentemente relatado em outros tipos de câncer, como por exemplo nos cânceres de endometriais e gástricos, demonstrando que a detecção precisa e precoce do status do MSI (Greco et al., 2023).

A presença de MSI tem implicações tanto no diagnóstico quanto no prognóstico dos pacientes, além de ser um indicador importante para a escolha de terapias específicas, como o tratamento com inibidores de pontos de checagem imunológicos, especialmente em pacientes com tumores com MSI-H (Jiang et al., 2020; Lanza et al., 2021).

3 Classificação dos perfis MSI

A avaliação da MSI é realizada por meio da análise da proporção de marcadores genômicos que apresentam alterações em relação ao padrão esperado que estabelece critérios para a categorização dos resultados, permitindo distinguir entre amostras estáveis e instáveis de acordo com o percentual de loci afetados. Com base na frequência dos marcadores serão definidos como microssatélite alto (MSI-H), microssatélite baixo (MSI-L) e aquele sem instabilidade são considerados estáveis para microssatélite (MSS) (Amato; Franco; Facchini, 2022; Styk; Pös; Pös, 2023).

Quando o resultado apresenta MSS, corresponde a amostras em que nenhum marcador apresenta instabilidade. Este perfil indica manutenção da integridade dos microssatélites e ausência de deficiência significativa no sistema de reparo de DNA por incompatibilidade de bases (BOLAND; GOEL, 2010; HAUSE et al., 2016).

A categoria denominada MSI-Low é utilizada para descrever tumores que apresentam instabilidade em menos de 30% de loci analisados, sugerindo limitado de instabilidade genômica. Essa condição pode estar relacionada a eventos pontuais ou heterogeneidade intratumoral, mas não configura um fenótipo clássico de deficiência do MMR (AMATO et al., 2022; UMAR et al., 2004).

O perfil de MSI-high corresponde a tumores nos quais a instabilidade é detectada em 30% ou mais dos marcadores avaliados. Este padrão é fortemente associado à deficiência do sistema MMR, e caracteriza neoplasias com elevada carga mutacional. A presença de MSI-high é considerada um marcador molecular robusto, com implicações prognósticas e terapêuticas relevantes, especialmente pela correlação com maior potencial de resposta a imunoterapias baseadas em bloqueio de checkpoint imunológico (STYK; PÖS; PÖS, 2023; LE et al., 2015).

O ponto de corte de 30% de marcadores instáveis é adotado como referência universal para diferenciar MSS, MSI-low e MSI-high, assegurando consistência entre diferentes painéis de análise. Por exemplo, em um painel composto por 10 marcadores, três ou mais instáveis já configuram MSI-high; em um painel de 13 marcadores, cinco ou

mais instáveis são necessários para a mesma classificação. Permitindo comparabilidade entre estudos e confere maior robustez à interpretação clínica dos resultados (SURAWEERA et al., 2002; HAUSE et al., 2016).

A detecção da MSI é fundamental na caracterização molecular do CCR, pois permite identificar subgrupos tumorais com relevância diagnóstica, prognóstica e terapêutica (Gandini et al., 2023; Nowak; Yurgelun; Bruce, 2017). Atualmente, os dois principais métodos são empregados para avaliação da instabilidade de microssatélites (MSI) são a imuno-histoquímica (IHQ) para proteínas do sistema de reparo de DNA por mismatch repair (MMR) e a reação em cadeia da polimerase (PCR) com amplificação de fragmentos de microssatélites específicos (Chen et al., 2023).

A IHQ é amplamente utilizada na prática clínica devido à sua simplicidade, baixo custo e aplicabilidade em tecidos fixados em formalina e embebidos em parafina. Essa técnica avalia a expressão das principais proteínas envolvidas no reparo de DNA por MMR (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2) (Styk; Pös; Pös, 2023). A perda de expressão de uma ou mais dessas proteínas indica deficiência no sistema de reparo (dMMR), frequentemente associada ao fenótipo MSI-H. Apesar de sua utilidade como exame de triagem, a IHQ pode apresentar resultados falso-negativos em casos de mutações *missense*, em que a proteína é expressa, mas funcionalmente inativa, onde a interpretação pode variar conforme a qualidade da amostra, sendo recomendada a correlação com métodos moleculares (Ludford et al., e a2023).

A PCR por sua vez análise de fragmentos, consiste na amplificação de microssatélites específicos, geralmente um painel recomendado pelo *National Cancer Institute (NCI)*, como BAT25, BAT26, NR21, NR24 e MONO27 (Chen et al., 2023). A instabilidade é identificada pela presença de variação no comprimento dos fragmentos amplificados quando comparados ao DNA normal do paciente. Esse método apresenta elevada sensibilidade e especificidade, sendo capaz de classificar tumores em MSI-H, MSI-L e MSS (Amato; Franco; Facchini, 2022; Boland; Goel, 2010a; Tang et al., 2024).

Novas técnicas moleculares estão possibilitando análise abrangente de múltiplos loci e correlação com mutações em genes de reparo, além de fornecer novas informações de potenciais alvos terapêuticos. Essa evolução metodológica reforça a importância da integração entre IHQ, PCR e NGS para maior precisão diagnóstica e melhor estratificação dos pacientes com câncer colorretal (Quadro 3).

Quadro 3. Comparação entre PCR e Imuno-histoquímica na detecção de MSI em câncer colorretal.

Aspecto	PCR (Análise de fragmentos)	Imuno-histoquímica (IHQ)
Princípio	- Amplificação de microssatélites por PCR e comparação de fragmentos tumorais e normais.	- Avaliação da expressão das proteínas MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) em cortes histológicos.
Classificação	- MSI-H, MSI-L, MSS.	- Deficiência de MMR (dMMR) ou proficiência (pMMR).
Vantagens	-Alta sensibilidade e especificidade. - Detecta instabilidade em diferentes loci.	- Pode ser feito em tecidos fixados em formalina e emblocados em parafina ou tecido fresco.
Limitações	- Necessidade de DNA tumoral e normal (Se o kit exigir); - Requer infraestrutura laboratorial avançada; Maior custo em alguns contextos.	- Pode gerar falso-negativos em mutações <i>missense</i> (proteína expressa, mas inativa); Interpretação pode depender da experiência do patologista.
Aplicação clínica	- Utilizado como confirmação diagnóstica e em casos inconclusivos da IHQ.	- Exame inicial de triagem na prática clínica.
Situação ideal	- Utilizado em conjunto com a IHQ para maior acurácia diagnóstica.	- Utilizado em conjunto com a PCR para confirmação.

A escolha entre IHQ e PCR depende de fatores como custo, aplicabilidade clínica e a necessidade de precisão diagnóstica. A combinação desses métodos, no entanto, pode proporcionar uma avaliação mais robusta, maximizando a acurácia na detecção de MSI e, assim, melhorando a orientação terapêutica para os pacientes com CCR (Boland; Goel, 2010a; Piciotti et al., 2021).

3.1 Inflamação no câncer colorretal

A inflamação desempenha um papel central na carcinogênese colorretal, atuando tanto como fator predisponente quanto como modulador da progressão tumoral. O CCR caracteriza-se por uma complexa rede de células imunes, fibroblastos, células endoteliais e citocinas pró e anti-inflamatórias, que interagem de forma dinâmica promovendo alterações no crescimento, invasão e evasão imunológica. tumores classificados como MSI-high apresentam um microambiente inflamatório particularmente ativo, marcado por elevada infiltração linfocitária e maior expressão de moléculas de reconhecimento imunológico, o que reforça a ligação entre instabilidade genômica e resposta inflamatória. (Maryam; Krukiewicz; Haq, 2023)

O microbioma intestinal é essencial para manutenção da homeostase e da saúde geral, o desequilíbrio ocasionado por inflamação crônica pode ativar cascatas pró-inflamatórias, contribuindo para alterações moleculares e imunológicas que favorecem o crescimento descontrolado e a falha na apoptose de células epiteliais, estimulando a formação de tumores (Wu; Wang; Zheng, 2021).

Este ambiente inflamatório recruta vários tipos de células imunes que serão ativadas e sofrerão alterações fenotípicas funcionais (Borowczak et al., 2022). Em tumores MSI-H, essa resposta é intensificada: células estromais, células-tronco mesenquimais (MSCs) e células endoteliais tumorais produzem grandes quantidades de citocinas, criando um cenário de inflamação persistente associado à progressão tumoral do CCR (Cui et al., 2022; Islas; Quiroz-Reyes; Delgado-Gonzalez, 2022).

Assim, a interação entre citocinas pró e anti-inflamatórias molda a evolução do CCR. O desequilíbrio entre elas favorece a cronificação da inflamação, a instabilidade genômica e a progressão tumoral, além de influenciar diretamente a resposta ao tratamento, especialmente em pacientes com tumores MSI-H, que apresentam maior infiltração imunológica e, consequentemente, maior resposta a bloqueadores de checkpoint imunológico (Kim et al., 2021).

3.2 Citocinas e o câncer colorretal

As citocinas são proteínas sinalizadoras fundamentais que atuam mediando funções entre as células. São secretadas por várias principalmente pelas células imunes (células linfócitos T, macrófagos, leucócitos, eosinófilos, monócitos, células NK) (Cui et al., 2022). A principal função das citocinas é estimular e modular respostas imunes contra inflamações e infecções. No desenvolvimento do CCR a presença de citocinas pode

influenciar na transição de células-tronco pré cancerígenas (pCSCs) para células-tronco cancerígenas (CSCs) (Braumüller et al., 2022) (Figura 8).

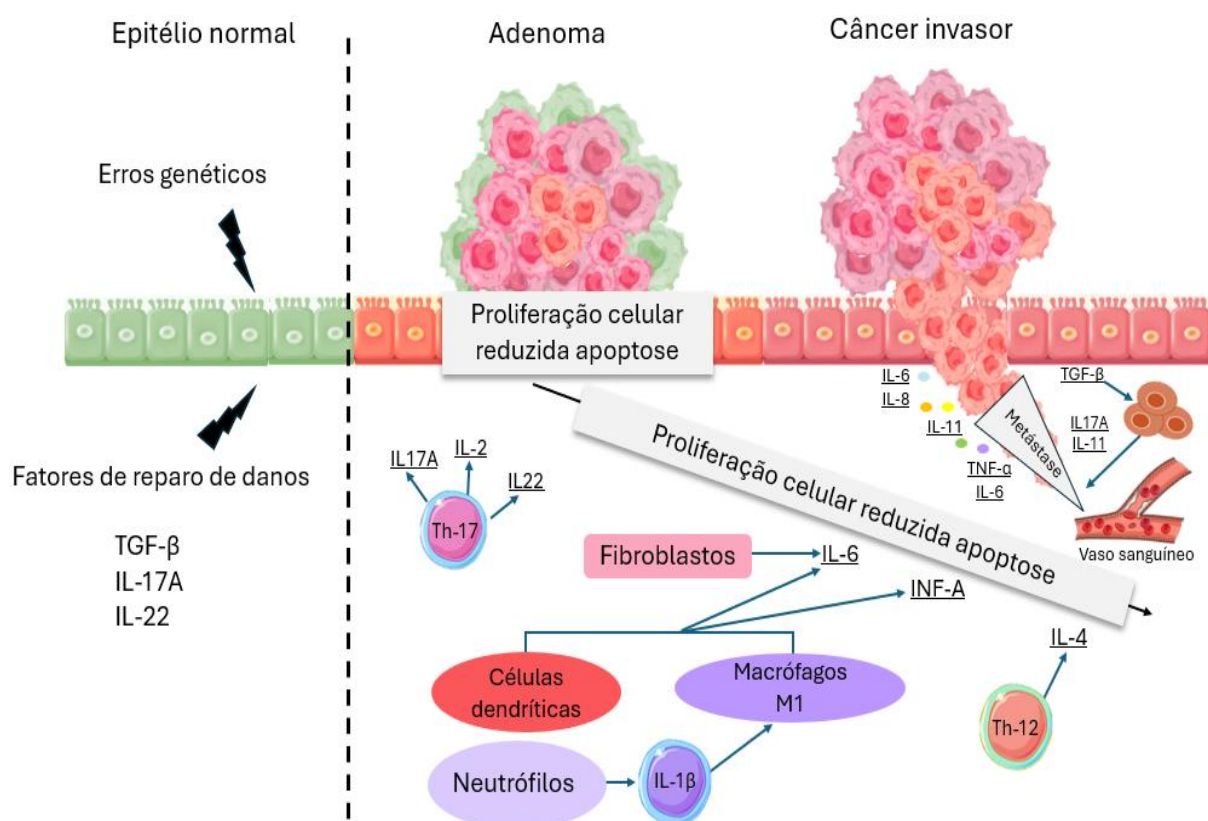


Figura 8. Diagrama esquemático que ilustra a progressão do epitélio normal, sofre erros genéticos que alteram o equilíbrio celular. Adenoma, onde ocorre proliferação celular e redução do apoptose (morte celular programada). E, em seguida, para carcinoma invasor, as células tumorais se disseminam e podem invadir vasos sanguíneos, favorecendo metástases. Mostrando o papel de citocinas inflamatórias e vias de sinalização nesse processo. Imagem adaptada de Borowczak J, *et al.*, 2022.

As principais citocinas associadas ao CCR são interleucina IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, IL12p70 e IL-10. A interleucina IL-1β produzida por monócitos, macrófagos, neutrófilos e células dendríticas, tem ação pró-tumorais e antitumorais (Cui, 2019).

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina produzida por vários tipos de células como linfócito T, macrófagos e células estromais circulantes (Cui et al., 2022; Li et al., 2023). A IL-6 desempenha papel anti e pró-inflamatório, e seu receptor IL-6R está envolvido na patogênese do desenvolvimento, progressão e metástase do CCR. O nível aumentado de IL-6 está associado ao mal prognóstico, contribuindo para aceleração e progressão no CCR (KASPRZAK, 2021; CHONOV et al., 2019).

A Interleucina 8 (IL-8) é uma citocina inflamatória contribuinte nos fatores de crescimento tumoral, secretada por macrófagos M2, monócitos e células endoteliais (Maryam; Krukiewicz; Haq, 2023). A IL-8 aumentada foram associadas com aumento da infiltração de neutrófilos em tumores e respostas ruins ao bloqueio de *checkpoint* imunológico (Schalper; Sanmamed; Melero, 2020).

A Interleucina 10 (IL-10) é produzida por macrófagos, células T e linfócitos B, pode estimular ou reprimir a resposta imune (GONZALEZ-GARZA *et al.*, 2020). Foi demonstrado que a IL-10 inibe várias funções das citocinas pró-inflamatórias, como: interleucinas 1 (IL-1), interleucina 12 (IL-12), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon-gama (IFN- γ) (Cui *et al.*, 2022). Além disso, tem sido proposto que a IL-10 desempenha um papel fundamental na capacidade oncogênica e metastática do CCR (Li; Wang; Ma, 2019).

A Interleucina-12 (IL-12p70) exibe notáveis propriedades antitumorais que são mediadas principalmente pela secreção de interferon (IFN)- γ por células T CD4+, CD8+, natural killer (NK) ou células NK-T (Mirlekar; Pylayeva-Gupta, 2021). É constituída por duas subunidades, IL-12p35 e IL-12p40; essas subunidades podem formar um heterodímero agonístico IL-12p70 ou um homodímero IL-12p80 antagônico. Os níveis aumentados de IL-12p70 no plasma de pacientes com CCR está correlacionado ao avanço da doença (Cui, 2020).

O Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é produzido por monócitos ativados, células T e células NK. Atua sobre diferentes tipos de células “normais”, quanto na inflação aguda e crônica, além de estar relacionado ao câncer, podendo agir diretamente no estado clínico do paciente (HUANG *et al.*, 2019). O TNF- α desempenha papel pró-tumoral no desenvolvimento do CCR, a expressão de TNF- α está aumentado nos tecidos do CCR e estes níveis séricos de TNF- α correlacionam-se com a progressão do CCR e a redução da sobrevida dos pacientes (Kobelt; Zhang; Clayton-Lucey, 2020).

As citocinas alertam as células imunológicas na presença de danos nos tecidos e infecções para estimular as células a libera mais sinais de citocinas, levando à inflamação crônica. A inflamação crônica promove secreção diversificada de citocinas durante vários estágios do CCR (Maryam; Krukiewicz; Haq, 2023).

A compreensão da expressão nos níveis séricos das citocinas no microambiente tumoral (TMEs) de pacientes com câncer colorretal, dependendo do status de microssatélites, pode abrir novas oportunidades para abordagens terapêuticas personalizadas.

4 JUSTIFICATIVA

O câncer colorretal é uma das principais causas de morte por câncer globalmente. No Brasil ocupa a quarta posição em incidência entre homens e mulheres, evidenciando uma crescente preocupação de saúde pública. No estado do Amazonas, essa realidade é ainda mais preocupante devido à falta de acesso a diagnósticos precoces. Os fatores de risco associados incluem hábitos alimentares inadequados, dietas ricas em gorduras e pobres em fibras, obesidade, sedentarismo e histórico familiar da doença. Esses fatores estão interligados a processos inflamatórios crônicos do cólon, que podem ser mediados por citocinas. As alterações genéticas, como a presença de instabilidade de microssatélite, é um marcador genético relevante em certos subtipos de câncer colorretal, frequentemente associado a um perfil imunológico distinto e a uma resposta inflamatória exacerbada. A instabilidade de microssatélites (MSI) ocorre quando há uma falha no sistema de reparo do DNA, responsável por corrigir os erros que surgem durante a replicação celular. Esse reparo é fundamental para garantir a estabilidade genética. Estudos apontam que tumores com MSI, independentemente de seu local primário, têm uma resposta promissora aos inibidores do ponto de *checkpoints* imunológico. Com aos avanços na compreensão do microambiente tumoral, pacientes com CCR possuem diferentes status de microssatélites, o que resulta em variações nas células do sistema imunológico e nas citocinas presentes no microambiente tumoral. Diante disso, novos estudos que possam traçar estratégias de prevenção e aprimoramento no diagnóstico, que venham ser utilizados como ferramentas no auxílio para a definição da conduta clínica envolvendo o CCR são de extrema importância. Neste sentido, o estudo possibilitará maiores esclarecimentos sobre a MSI e os níveis séricos de citocinas no CCR, tendo caráter inovador em trazer para a realidade as práticas metodológicas modernas não só como pesquisa, mas também na perspectiva de aplicação da prática assistencial em pacientes com diagnóstico desse câncer no Amazonas.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivos gerais

Caracterizar a instabilidade de microssatélites e níveis séricos de citocinas em pacientes com câncer colorretal atendidos na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas (FCECON).

5.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar o perfil sociodemográfico e clínico dos participantes do estudo;
2. Descrever a frequência de instabilidade de microssatélites no tecido tumoral de pacientes com diagnóstico confirmado de câncer colorretal;
3. Avaliar os níveis séricos de citocinas em amostras de sangue periférico dos participantes do estudo;
4. Comparar os níveis séricos de citocinas com a características clínicas dos participantes da pesquisa;
5. Comparar os níveis séricos de citocinas com a presença de instabilidade de microssatélites.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Tipo do estudo e local do estudo

Este estudo observacional transversal descritivo analítico, que avaliou a instabilidade de microssatélites em tumores sólidos e os níveis séricos de citocinas em pacientes com câncer colorretal atendidos na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCEcon), instituição de referência em oncologia no Estado do Amazonas.

6.2 População do estudo e amostragem

A população do estudo foi composta por pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, diagnosticados com adenocarcinoma colorretal e encaminhados para tratamento na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCEcon), instituição de referência em oncologia na região Norte do Brasil. Considerando a média anual de casos novos diagnosticados na instituição, estimada em 95 casos por ano conforme o relatório de gestão da FCEcon (2024), observa-se que aproximadamente 50% dos pacientes são submetidos ao tratamento cirúrgico como primeira escolha terapêutica.

Para o cálculo do tamanho amostral (N), adotou-se um erro amostral de 5%, nível de confiança de 95% e uma perda estimada de 10% da população total, resultando em

uma amostra de 70 participantes para um período de dois anos. Entre agosto de 2023 e julho de 2025, foram incluídos 66 participantes no estudo. Após revisão dos laudos histopatológicos, seis foram excluídos seis participantes por apresentarem diagnóstico confirmado de carcinoma de células escamosas (CEC) e câncer de canal anal, resultando em 60 amostras de tecido tumoral destinadas à análise de instabilidade de microssatélites (MSI). Destas, 58 amostras de plasma foram coletadas para avaliação por citometria de fluxo, técnica que permite a quantificação simultânea de múltiplos mediadores inflamatórios circulantes.

Todas as amostras obtidas (tecido tumoral e plasma) foram armazenadas no biorrepositório do projeto principal intitulado *“Análise do espectro molecular e clínico do câncer colorretal: da epidemiologia e qualidade de vida à genética e análises ômicas”* (EMCOR), coordenado pela Dra. Valquíria do Carmo Alves Martins, autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Centro de Controle do Estado do Amazonas (FCECON) com CAAE: 52343821.2.0000.0004.

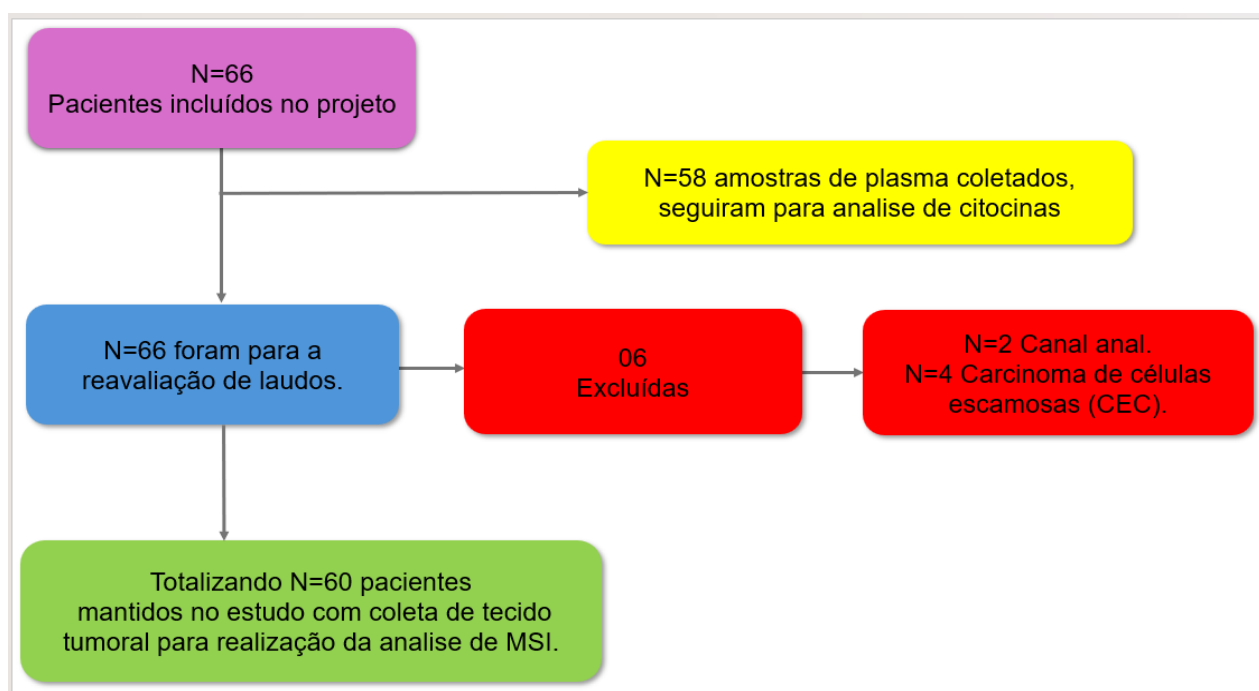


Figura 9. Esquema representativo de seleção de participantes incluídos no estudo entre setembro de 2023 a setembro de 2025.

6.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

6.3.1 Critérios de inclusão

A) Pacientes de ambos os sexos com idade igual ou superior a 18 anos;

- B) Com diagnóstico confirmado de câncer de colorretal (CID-10 = C18 - Neoplasia maligna do cólon; C19-Neoplasia maligna da junção retossigmoide; C20-Neoplasia maligna do reto);
- C) Pacientes sem tratamento prévio (quimioterapia, radioterapia);
- D) Pacientes encaminhados para colonoscopia ou retossigmoidoscopia.

6.3.2 Critérios de exclusão

- A) Serão excluídos do estudo aqueles participantes com amostras insuficientes para realização da pesquisa;
- B) Pacientes que tiverem laudo confirmatório de Câncer de Células Escamosas (CEC) e de câncer de canal anal;
- C) Com informações incompletas no prontuário que não apresentarem dados suficientes para caracterização clínica da doença.

6.4 MATERIAIS E MÉTODOS

6.4.1 Abordagem dos pacientes

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram incluídos durante a consulta ambulatorial de rotina no serviço de cirurgia oncológica (antes do procedimento cirúrgico) ou no serviço de endoscopia da FCECON. A abordagem ocorreu em uma sala reservada, localizada no ambulatório ou no serviço de endoscopia, onde foi realizada uma entrevista e explicação sobre a pesquisa. Os pacientes foram informados sobre o estudo e seus objetivos. Após concordarem em participar, eles assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Em seguida, foi aplicado um questionário padrão (ANEXO II) para coleta de informações sociodemográficas e epidemiológicas, incluindo fatores de risco e determinantes de saúde (estilo de vida) relacionados ao câncer colorretal.

6.4.2 Coleta e armazenamento do sangue periférico.

Para as análises de citocinas foi realizada coleta de 10 ml de sangue periférico de cada participante do estudo, em tubo contendo EDTA (tubo PPT: *Plasm preparations tube*). de acordo com a rotina dos exames pré-operatórios no Laboratório de Análises

Clínicas da FCEcon. Após a coleta, as amostras passaram por 10 minutos de centrifugação a 3500 RPM, para separação do plasma, sendo armazenadas em *freezer* a -80°C, no laboratório de biologia molecular da FCEcon. A etapa de citometria de fluxo para dosagens de citocinas, está sendo desenvolvida em parceria com o grupo de pesquisa da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (FHMOAM).

6.4.3 Coleta e conservação da peça cirúrgica ou biópsia

Todas as amostras de tecido tumoral foram coletadas pela equipe médica responsável e colaboradora deste estudo, antes do início de tratamento. Nos casos cirúrgicos foram retirados cinco fragmentos de 3-5mm do tecido tumoral (50 – 150 mg), uma amostra de tecido para controle e uma amostra de linfonodo (quando possível). Em casos de biópsia serão retirados três fragmentos da lesão tumoral, um controle e um pólipo (se houver). O material coletado foi colocado imediatamente em microcubos de 1,5 mL livres de DNase e RNase e armazenados a -80°C até o início das análises moleculares.

6.5 ETAPA LABORATORIAL

6.5.1 Extração de DNA

Foram utilizados entre 40 e 60 ng de fragmentos de tecido tumoral fresco, aos quais se adicionou solução de PBS contendo proteinase K e *Cell Lysis Buffer*, seguida de incubação overnight a 56 °C. A extração do DNA foi realizada com o kit comercial *Promega RealiaPrep™ gDNA Tissue Miniprep* (Promega Corporation, Madison, EUA), seguindo rigorosamente as recomendações do fabricante.

Após a extração, o DNA foi eluído em solução nuclease-free, dividido em duas alíquotas de 100 µL e armazenado a -30 °C, assegurando a integridade das amostras para análises moleculares posteriores.

6.5.2 Quantificação do DNA

A qualidade e a quantificação do DNA extraído foram avaliadas utilizando dois métodos complementares. Inicialmente, empregou-se o espectrofotômetro *Nanodrop™ 2000/2000c Spectrophotometers* (Thermo Fisher Scientific, MA, EUA), que possibilitou estimar a concentração e verificar a pureza do DNA com base nas razões de absorbância A260/A280 e A260/A230. Em seguida, o DNA foi quantificado por meio do *Qubit 4.0 Fluorometer* (Thermo Fisher Scientific, MA, EUA), técnica baseada em fluorescência que confere maior sensibilidade e especificidade, garantindo acurácia na determinação da concentração. Ambas as análises seguiram os protocolos recomendados pelos fabricantes, assegurando confiabilidade e reprodutibilidade dos resultados obtidos.

6.5.3 Preparação das amostras para a análise de Instabilidade de Microssatélites - *TrueMark™ MSI*.

Para a análise de instabilidade de microssatélites, foram utilizados primers específicos destinados à amplificação das regiões genômicas de interesse. Aproximadamente 2 a 5 ng de DNA extraído de tecido tumoral foram empregados em reações de PCR multiplex, conduzidas com o kit comercial *TrueMark™ MSI Assay* (Thermo Fisher Scientific). Esse kit inclui um painel expandido com 13 marcadores de MSI. As condições de reação seguiram as recomendações do fabricante. Após a amplificação, os produtos de PCR foram preparados para análise subsequente.



Figura 10. Fluxo de trabalho para análise de PCR.

O painel é composto por 13 loci marcadores, distribuídos em diferentes regiões do genoma. Sendo 7 loci clássicos, amplamente utilizados em painéis de referência na literatura (BAT-25, NR-24, NR-21, BAT-40, CAT-25, NR-22 e NR-27) e 6 loci de propriedade do fabricante para complementar a cobertura genômica (ABI-19, ABI-20B, ABI-17, ABI-16, BAT-26 e ABI-20A) (Quadro 4).

Quadro 4. Marcadores amplificados pelo Kit *TrueMark MSI™*.

Marcadores amplificados pelo kit (TrueMark™ MSI Assay)			
Marcadores	Localização cromossômica	Tipo	Corantes utilizados no Kit
BAT-25	4q12	MSI	6-FAM™
NR-24	2q11.1		
NR-21	14q11.2		
BAT-26	2p21		
BAT-40	1p12		VIC™
CAT-25	7q34		
NR-22	11q24.2		NED™
NR-27	11q22.2		
ABI-19	1q42.3		SID™
ABI-20B	1q21.3		
ABI-17	17p12		
ABI-16	17p13.2		
ABI-20A	12q24.13		VIC™
TH01	11p15.5	Identificação Humana (HID)	
PentaD	21q22.3		TAZ™

Os marcadores BAT-25, BAT-26 e NR-24 são sensíveis à perda de expressão de MLH1, sendo amplamente utilizados em painéis validados, como os sistemas *Bethesda* e *Promega MSI Analysis System* (Boland; Goel; Patel, 2020; Hause et al., 2016). Por sua vez, NR-22, NR-27 e BAT-40 estão predominantemente associados à deficiência de MSH2 e MSH6 (Olkinuora et al., 2020). O marcador CAT-25, embora menos frequentemente, fornece sensibilidade para mutações em MSH6, na diferenciação entre fenótipos MSI-L e MSS (Olkinuora et al., 2020).

Os marcadores proprietários da plataforma Applied Biosystems™ (*ABI-16*, *ABI-17*, *ABI-19*, *ABI-20A* e *ABI-20B*) complementam os loci clássicos, reforçando a detecção de instabilidades em regiões não cobertas por painéis convencionais. Esses loci apresentam correlação indireta com os genes MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, cuja deficiência caracteriza o fenótipo MSI-H (Thermo Fisher Scientific, 2019).

Quadro 5. Distribuição dos 13 marcadores localizado em regiões genômicas específicas e associação predominante com genes do sistema de reparo de DNA por incompatibilidade de pareamento (MMR — Mismatch Repair), notadamente MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2.

Marcador	Tipo	Cromossomo / Região Genômica	Associação Predominante com Gene MMR	Observações Funcionais / Relevância
BAT-25	Clássico	4q12	MLH1	Marcador sensível à perda de MLH1; amplamente usado em painéis Bethesda e Promega.
BAT-26	Clássico	2p16	MLH1 / PMS2	Um dos loci mais estáveis para detecção de MSI-H; alteração típica de deficiência de MLH1.
NR-21	Clássico	14q11.2	MLH1 / MSH6	Frequentemente instável em defeitos combinados MLH1/MSH6.
NR-22	Clássico	15q11	MSH2	Sensível a alterações em MSH2; útil em casos de MSI-L.
NR-24	Clássico	2q21	MLH1	Indica perda de MLH1; usado em painéis clínicos validados.
NR-27	Clássico	9q22.32	MSH2 / MSH6	Frequente em tumores com deficiência de MSH2; boa correlação com instabilidade moderada.
BAT-40	Clássico (ampliado)	1p35.1	MSH2	Instabilidade fortemente associada à perda de MSH2; marcador complementar.
CAT-25	Clássico (ampliado)	16q23	MSH6	Indica defeitos discretos de MSH6; instabilidade menos frequente.
ABI-16	Proprietário (TrueMark)	ND (protegido por patente)	PMS2 (associação indireta)	Locus adicional para aumentar sensibilidade de detecção de PMS2.
ABI-17	Proprietário (TrueMark)	ND	MSH2 / MLH1	Região polimórfica complementar; melhora acurácia do painel MSI-H.
ABI-19	Proprietário (TrueMark)	ND	MLH1 / MSH2	Incluído para compensar variação populacional em BAT-25/26.
ABI-20A	Proprietário (TrueMark)	ND	MSH6 / PMS2	Aumenta a especificidade da detecção combinada de MSH6 e PMS2.
ABI-20B	Proprietário (TrueMark)	ND	MSH2	Complementa BAT-40 e NR-27; melhora robustez analítica.

ND = Não divulgado publicamente (informação proprietária da *Thermo Fisher Scientific*). **MMR** = *Mismatch Repair* (reparo de pareamento incorreto de bases).

As condições de termociclagem térmica seguiu o protocolo recomendado pelo fabricante, consistindo inicialmente a 95 °C por 11 minutos (1 ciclo); 94 °C por 20 segundos e extensão a 59 °C por 2 minutos, ambos por 29 ciclos. A etapa final será realizada a 60 °C por 25 minutos (1 ciclo).

A reação de PCR foi conduzida utilizando: **4 µL** do mix de PCR, 1 µL do pool de primers contendo os 13 marcadores e **3 µL** do controle negativo fornecido pelo kit. Em seguida, foram adicionados **8 µL** da mistura de reação e **2-5 ng/µL** do DNA amostral, totalizando **10 µL** por tubo de reação (0,2 mL) (Quadro 6).

Quadro 6. Reagentes para reação de PCR.

Componentes	Volume por reação
Master Mix	4 µL
Primer Mix	1 µL
No-Template Control	3 µL
DNA amostral	2-5 ng/µL
Volume total	10 µL

As reações de amplificação serão posteriormente avaliadas por eletroforese capilar, visando a confirmação dos produtos amplificados e a análise dos perfis de instabilidade de microssatélites. Os produtos de PCR foram então submetidos à eletroforese capilar em um analisador genético *3500/3500xL Analisador Genético SeqStudio™* de acordo com as instruções do fabricante e os resultados foram analisados usando o *Software* de análise *TrueMark™ MSI (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA)*.

6.5.4 Preparação das amostras para Eletroforese Capilar.

Os amplicons gerados por PCR foram separados por eletroforese capilar (CE). Para a preparação das amostras, foi utilizado um mix composto por **17 µL** de Hi-Di™-Formamida, agente desnaturante responsável por manter a estabilidade da amostra, e **1 µL** *GeneScan-600 LTZ*, empregado como padrão de tamanho interno para a correta determinação dos fragmentos de DNA, totalizando **18 µL** de mix para CE. Em seguida, foram adicionados **2 µL** do produto de PCR a cada poço, completando um volume final de **20 µL** por reação (Quadro 7).

Quadro 7. Componentes para reação de mix de eletroforese capilar.

Componentes	Volume por reação
Hi-Di™-Formamida	17 µL
GeneScan-600LTZ	1 µL

Produto de PCR	2 µL
Valor total	20 µL

Após a preparação, as amostras foram submetidas a centrifugação por 30 segundos, seguidas de incubação a 95 °C por 3 minutos para desnaturação, e subsequente resfriamento a 4 °C (ou em gelo) por 2 minutos para estabilização dos fragmentos. Posteriormente, as amostras foram novamente centrifugadas por 30 segundos e processadas. Os dados de eletroferograma serão obtidos pelo Analisador Genético *Applied Biosystems™ SeqStudio™*, para posterior interpretação (Figura 11).

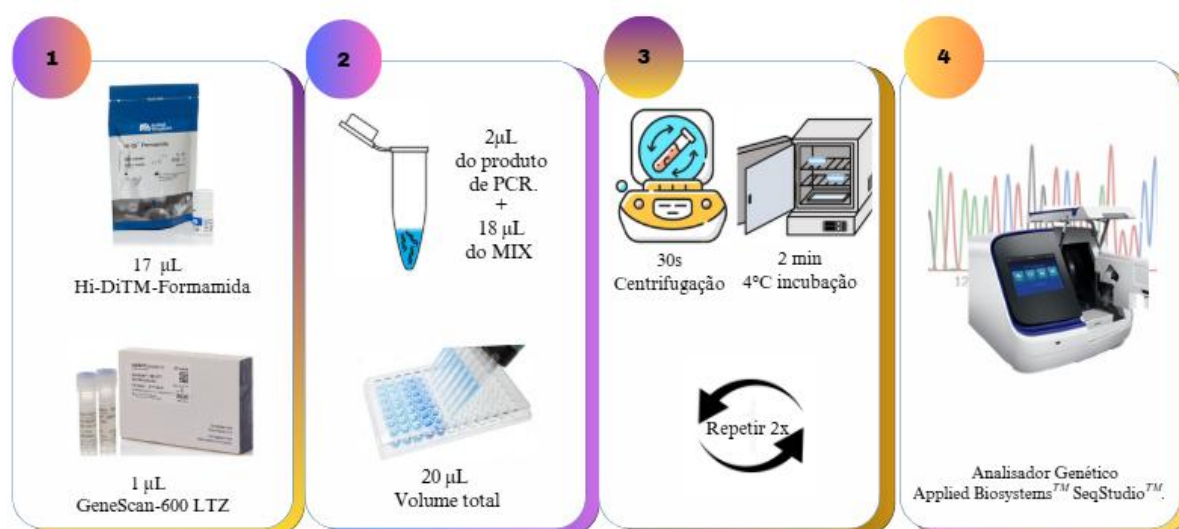


Figura 11. Fluxo de trabalho para aquisição dos marcadores de microssatélites. Fonte: Adaptado de TrueMark™ MSI Assay USER GUIDE.

A interpretação dos resultados é obtida por eletroforese capilar, permitindo a detecção de fragmentos de DNA amplificados por PCR em escala do eixo Y de altura mínima de 200 a máxima de 12.000 unidades de fluorescência relativa (RFU). Análise considerada confiável, apresenta características adequadas de qualidade dos picos exibidos. Quando mais de 4 marcadores do painel são detectáveis, a amostra é considerável como instáveis, ou MSI-H $\geq 30\%$ dos locis. O MSI-L, aparecer quando existe instabilidade em 1 ou até 3 loci, $\leq 30\%$. Enquanto o MSS apresenta 0% de loci detectáveis.

Além da intensidade, a morfologia do pico é um parâmetro essencial. Picos ideais são aqueles nítidos, simétricos e bem definidos, permitindo a discriminação clara entre alelos analisados conforme observados na (Figura12).

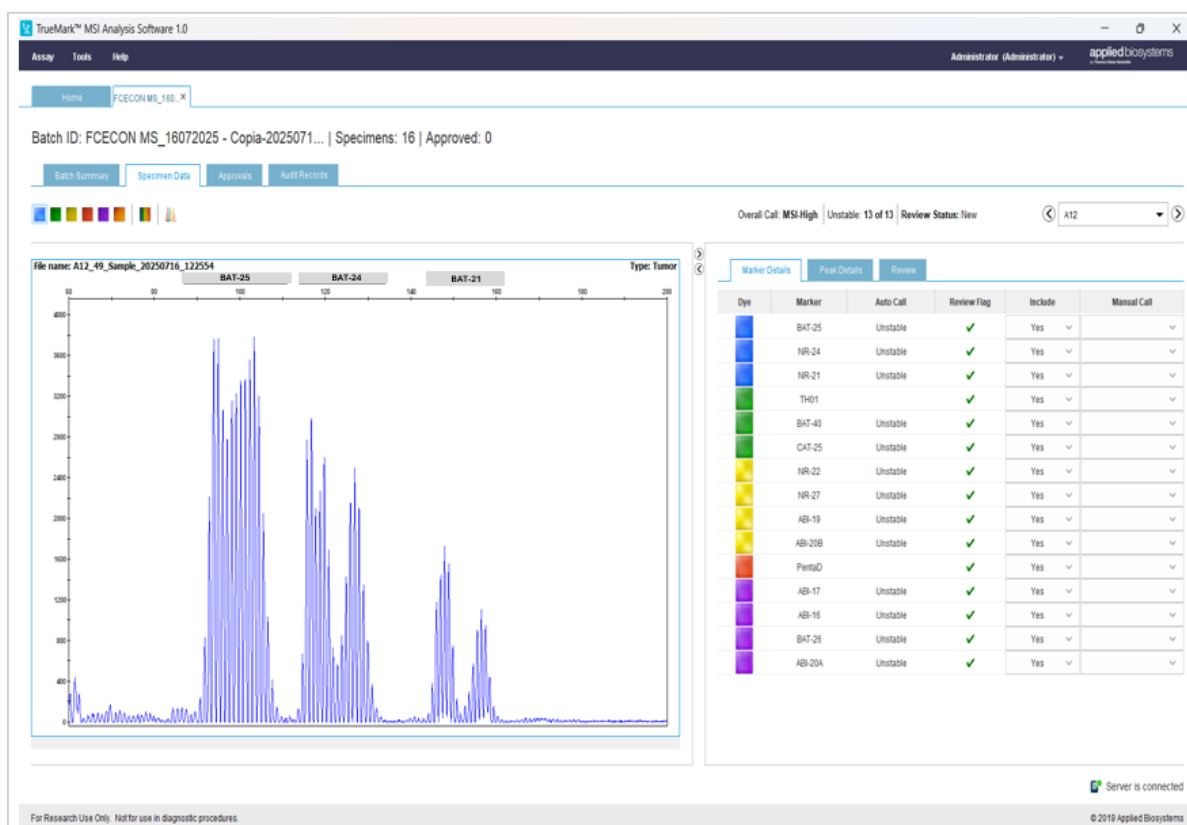


Figura 12. Exemplo de análise por eletroferograma de uma amostra de tecido tumoral de cólon.

Os resultados obtidos para cada marcador foram classificados pelo sistema analítico do ensaio como estáveis ou instáveis, conforme os critérios estabelecidos pelo fabricante. A categoria “No Call” foi utilizada exclusivamente para indicar a ausência de classificação válida de um determinado locus devido à falha de obtenção ou interpretação do resultado naquele marcador. Assim, “No Call” não corresponde necessariamente a uma categoria de classificação molecular final do paciente, cuja definição foi realizada de acordo com os critérios estabelecidos para a interpretação global do perfil de instabilidade de microssatélites.

6.5.5 Análise para caracterização dos níveis séricos de citocinas por citometria de fluxo

Os níveis séricos de citocinas das amostras incluídas no estudo foram especificados em conformidade com as instruções do fabricante. Para as análises por citometria de fluxo, que visam a caracterização do perfil de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, serão utilizados kits comerciais (*Kit BDTM Human Inflammatory Cytokines* e *Kit BDTM Human Cytokine Th1/Th2/Th17*, BD Biosciences, San Diego, CA EUA) em parceria com o LABGEN 2 da FHEMOAM. As avaliações foram realizadas através do citômetro de fluxo *FACSCanto® II* e software *FCAP-Array v3* (BD Biosciences, San Jose, CA, EUA). As amostras coletadas para análise dos níveis séricos de citocinas

foram transportadas em depósito com isolamento térmico apropriado ao laboratório de biologia molecular da FCecon, inicialmente por 30 dias em freezer -80°C , sendo transportadas em caixa térmica com gelox para o Laboratório LABGEN 2 da FHEMOAM.

Amostras foram separadas em alíquotas de 100 μL em microtubos previamente identificados. Os padrões de citocinas inflamatória humana liofilizada as esferas padrão foram transferidas para um tubo falcon de 15 mL, e reconstituídos com 2 mL de diluente de ensaio e identificadas como “**Top Standard**” para o *Pool* de *BEADS* (citocinas), sendo incubados por 15 minutos em temperatura ambiente. Foi utilizado 300 μL de diluente do ensaio em cada tudo e realizado uma diluição em série 1:2; 1:4; 1:8; 1:16;



1:32; 1:64; 1:128; 1:256. Foi preparado um tubo de ensaio contendo apenas o Diluente de Ensaio para servir como Controle Negativo de 0 pg/mL. Após o preparo do mix das esferas de captura e ressuspensão (segundo o protocolo do fabricante) todas as amostras foram preparadas para aquisição pelo citômetro de fluxo (Figura 13).

Figura 13. Etapa do preparo dos reagentes para análise das citocinas. Fonte: BD Cytometric Bead Array – CBA GUIDE.

Para avaliação dos níveis séricos das citocinas, apresenta-se os dados em concentrações de picogramas por mililitro (pg/mL), de acordo com as curvas padrão fornecidas no kit e com a intensidade média de fluorescência (MFI).

6.5.6 Análise estatística

Os dados coletados foram armazenados em planilhas digitalizadas no *Microsoft® Excel* e *RedCap*. A análise estatística foi realizada utilizando-se o software *GraphPad*

Prism. As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk e expressas em média e desvio-padrão, ou mediana e intervalo interquartil, conforme a distribuição. Para comparações entre grupos independentes, utilizou-se o teste *t* de *Student* (distribuição normal) ou o teste de *Mann-Whitney* (distribuição não normal). As variáveis categóricas foram descritas em frequências absolutas e relativas, e as diferenças entre grupos foram avaliadas por meio do teste do qui-quadrado de Pearson. O teste exato de Fisher foi empregado devido ao reduzido número de observações em algumas categorias das tabelas de contingência, proporcionando estimativas mais robustas para pequenas amostras. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). A margem de erro está calculada em 5%, e confiabilidade é de 95%.

7 RESULTADOS

Inicialmente foram avaliados 66 pacientes, sendo excluídos 6 por serem reavaliados e diagnosticados como carcinoma de células escamosas, resultando na inclusão final de 60 pacientes. Destes, observou-se predominância do sexo feminino, idade média de 61,8 anos e elevada frequência de indivíduos autodeclarados pardos e residentes no estado do Amazonas. O adenocarcinoma colorretal foi o subtipo histológico predominante, sendo a maioria dos casos diagnosticada em estágios III e IV. A instabilidade de microssatélites de alta frequência (MSI-H) foi identificada em 17 (28,3%) pacientes, enquanto 43 (71,7%) apresentaram perfil MSI-L/MSS. Os tumores MSI-H apresentaram maior frequência no cólon direito e em tumores com componente mucinoso; entretanto, não foram observadas associações estatisticamente significativas entre o status de MSI e as variáveis clínico-patológicas analisadas. Em alguns loci, foram observados resultados classificados como “No Call”, correspondentes à ausência de classificação válida para aquele marcador específico no ensaio. Essa ocorrência foi considerada uma característica do resultado analítico do respectivo locus e não foi interpretada, isoladamente, como uma categoria molecular final dos pacientes. A classificação molecular final foi estabelecida a partir do conjunto de loci válidos e dos critérios de interpretação adotados para o ensaio. Na avaliação imunológica, apenas a IL-12p70 apresentou diferença significativa, com maiores concentrações em pacientes sem metástase ($p=0,0187$).

Embora não tenha sido evidenciada associação estatisticamente significativa entre o status de MSI e as variáveis clínicas (sexo, idade, estadiamento ou tipo histológico), notou-se uma tendência de predominância de tumores MSI-H no cólon

direito e maior frequência de subtipo mucinoso, enquanto os casos MSI-L/MSS se concentraram no cólon esquerdo e apresentaram, majoritariamente, o subtipo adenocarcinoma SOE.

No contexto imunológico, não foram observadas diferenças significativas nos níveis séricos das citocinas IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , IL-8, IL-12p70, IL-2, IL-4, IFN- γ , IL-17A entre os grupos MSI-H, MSI-L e MSS. Contudo, a IL-8 apresentou níveis elevados em tumores do cólon direito ($p = 0,0094$), enquanto a IL-6 aumentou progressivamente com o estadiamento tumoral ($p = 0,0257$). A IL-12p70 foi significativamente maior em pacientes com metástases ($p = 0,0187$).

Esses achados sugerem um perfil inflamatório heterogêneo, sem correlação direta entre MSI e citocinas séricas.

7.1 Características sociodemográficas

A idade média dos participantes foi de $61,8 \pm 11,5$ anos. Observou-se maior concentração de pacientes nas faixas etárias de 51–65 anos e ≥ 66 anos, ambas representando 41,6% da amostra, seguidas pela faixa de 31–50 anos (15,1%) e 18–30 anos (1,7%). Houve predominância do sexo feminino, correspondente a 37 pacientes (61,7%), enquanto 23 (38,3%) eram do sexo masculino. Quanto à autodeclaração de raça/cor, 42 participantes (70,0%) foram classificados como pardos, seis (10,0%) como pretos e 12 (20,0%) como brancos. Em relação ao local de nascimento, 39 pacientes (65,0%) nasceram no estado do Amazonas. Entre os nascidos no Amazonas, 23 (38,3% da amostra total) eram provenientes do interior do estado e 16 (26,7%) da capital. Os demais participantes eram naturais de diferentes estados das regiões Norte e Nordeste e de outras regiões do país (Tabela 1).

Tabela 1. Características sociodemográficas dos participantes elegíveis atendidos na Fcecon no Amazonas, Brasil.

Variáveis (N=60)	% (f)	IC (95%)
Faixa Etária (média de idade)	$61,8 \pm SD \pm 11,5$	
18-30	1,7 (1)	0,04 – 8,9
31-50	15,1 (9)	7,1 – 26,5
51-65	41,6 (25)	29,0 – 55,1
≥ 66	41,6 (25)	29,0 – 55,1
Gênero		
Feminino	61,7 (37)	48,2 – 73,9

<i>Masculino</i>	38,3 (23)	26,0 – 51,8
Etnia		
<i>Branca</i>	20,0 (12)	8,2 – 28,5
<i>Negra</i>	10,0 (6)	3,76 – 20,5
<i>Parda</i>	70,0 (42)	56,7 – 81,1
Estado de Nascimento		
<i>Acre</i>	1,6 (1)	0,4 – 8,9
<i>Amazonas</i>	65,0 (39)	51,6 – 76,8
<i>Interior do estado</i>	38,3 (23)	26,07 – 51,8
<i>Capital</i>	26,7 (16)	16,0 – 39,6
<i>Pará</i>	13,6 (8)	5,9 – 24,5
<i>Ceará</i>	5,0 (3)	1,04 – 13,9
<i>Pernambuco</i>	3,6 (2)	0,4 – 11,5
<i>Maranhão</i>	1,6 (1)	0,4 – 8,4
<i>Mato Grosso</i>	1,6 (1)	0,4 – 8,4
<i>Mato Grosso do Sul</i>	1,6 (1)	0,4 – 8,4
<i>Piauí</i>	1,6 (1)	0,4 – 8,4
<i>Rio Grande do Norte</i>	1,6 (1)	0,4 – 8,4
<i>Rondônia</i>	1,6 (1)	0,4 – 8,4
<i>Roraima</i>	1,6 (1)	0,4 – 8,4

fⁱ = frequência absoluta simples; IC= Intervalo de confiança.

7.2 Características sobre o estilo de vida

Em relação ao estado nutricional, 26 pacientes (46,7%) apresentavam sobrepeso, 21 (31,7%) peso considerado normal, cinco (8,2%) baixo peso, quatro (6,7%) obesidade grau I e quatro (6,7%) obesidade sem especificação adicional no registro utilizado para análise. Quanto ao tabagismo, 20 participantes (33,3%) relataram consumo de tabaco, enquanto 40 (66,7%) não relataram esse hábito. O consumo de bebidas alcoólicas foi referido por 22 pacientes (36,7%), enquanto 38 (63,3%) declararam não consumir álcool.

A prática de atividade física foi relatada por 19 participantes, enquanto 41 (68,3%) não realizavam atividade física regularmente. Em relação ao consumo de alimentos industrializados, 37 participantes (61,7%) relataram consumo, enquanto 23 (38,3%) não relataram esse hábito. Para o consumo de carnes vermelhas ou processadas, 38 participantes relataram consumo e 22 não relataram. Quanto à frequência semanal, 33 pacientes referiram consumo entre uma e sete vezes por semana, três relataram frequência superior a sete vezes por semana e 24 não souberam informar ou não apresentaram informação válida para essa variável. O consumo de carne salgada foi relatado por 37 pacientes (61,7%), enquanto 23 (38,3%) não relataram esse consumo. Entre os participantes que forneceram informação sobre frequência, houve predominância do consumo de uma a sete vezes por semana.

Os dados de hábitos e estilo de vida foram utilizados para caracterizar a população estudada, não sendo interpretados isoladamente como fatores de risco para câncer colorretal, uma vez que o estudo não incluiu grupo controle populacional para estimativa de risco (Tabela 2).

Tabela 2. Características dos fatores de risco relacionados ao estilo de vida dos participantes do estudo.

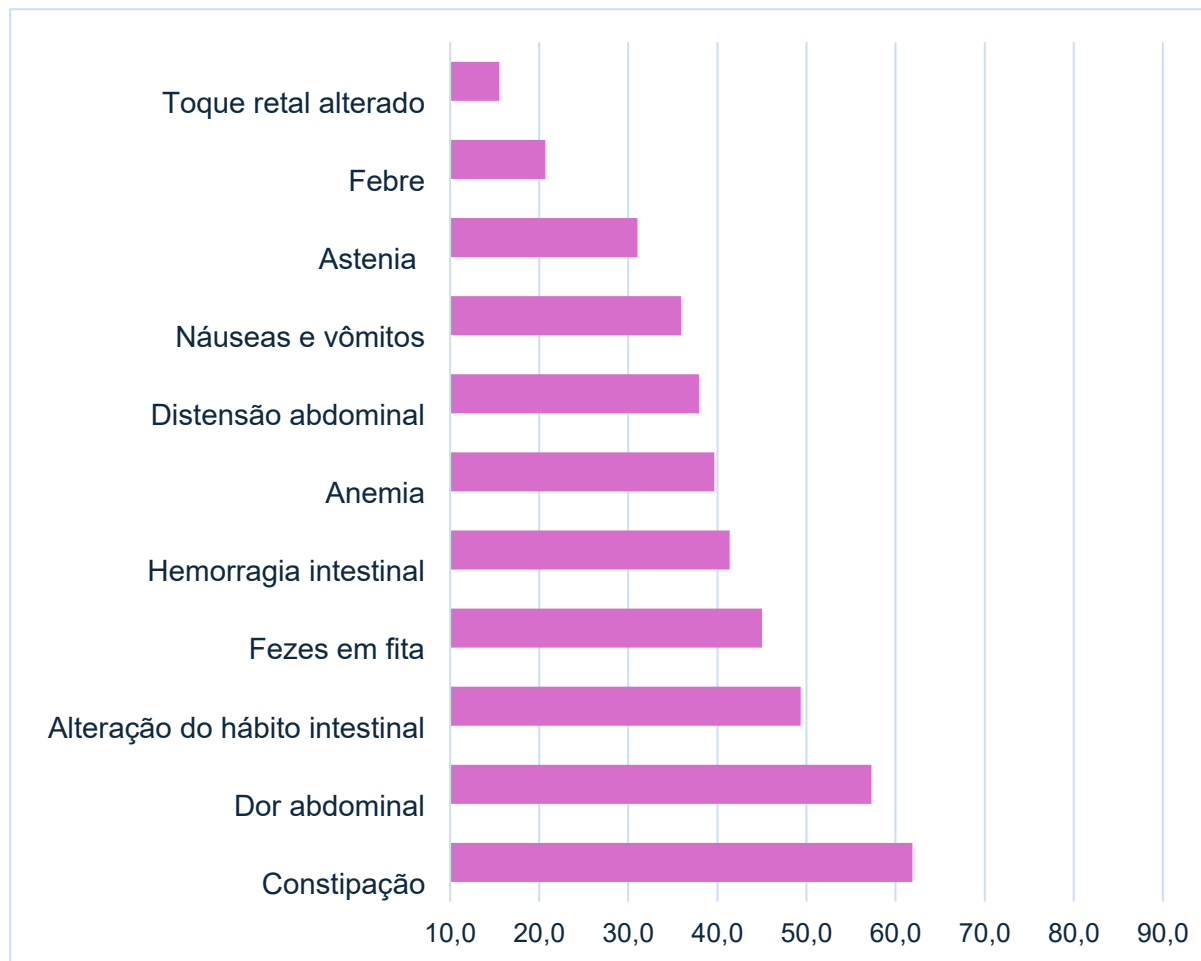
Variáveis (N=60)	% (fi)	IC (95%)
IMC		
Sobre peso	46,7 (26)	34,9 – 61,7
Normal	31,7 (21)	21,1 – 46,3
Baixo peso	8,2 (5)	2,8 – 18,9
Obesidade grau I	6,7 (4)	1,9 – 16,7
SI	6,7 (4)	0,4 – 11,9
Tabagismo		
Não	66,7 (40)	53,3 – 78,3
Sim	33,3 (20)	21,7 – 46,7
Álcool		
Não	63,3 (38)	49,9 – 75,4
Sim	36,7 (22)	24,5 – 50,1
Atividades esportivas		
Sim	32,7 (19)	21 – 46,3
Não	68,3 (41)	55,0 – 79,7
Consumo de industrializados		
Não	38,3 (23)	26,0 – 51,8
Sim	61,7 (37)	48,2 – 73,9
Frequência por Semana		
1 a 7	53,3 (32)	40,0 – 63,3
Mais de 7	10,0 (6)	3,8 – 20,5
Não sabe	36,7 (22)	24,6 – 50,1
Consumo de carne vermelha/processados		
Sim	65,5 (38)	51,8 – 77,5
Não	36,7 (22)	24,6 – 50,0
Frequência por Semana		
1 a 7	55 (33)	41,6 – 67,9
Mais de 7	5,0 (3)	1,0 – 13,9
Não sabe	40 (24)	25,5 – 51,6
Consumo de carne salgada		
Sim	61,7 (37)	48,2 – 73,9
Não	38,3 (23)	26,0 – 51,8
Frequência por Semana		
1 a 7	46,7 (29)	33,7 – 60,0
Mais de 7	10,0 (6)	3,76 – 20,5
Não sabe	43,3 (26)	30,6 – 56,7

f i = frequência absoluta simples; IC = intervalo de confiança.

7.3 Características clínicas e patológicas.

Na avaliação clínica registrada durante a entrevista, os sinais e sintomas mais prevalentes entre os pacientes diagnosticados com câncer colorretal (CCR) foram constipação com (61,9%), seguido pela dor abdominal (57,3%) alteração do hábito intestinal com (49,4%) e fezes em fita 45,0% dos casos (Gráfico 1).

Gráfico 1. Sinais e sintomas clínicos dos casos elegíveis incluídos. Proporção de pacientes por variável (eixos X e Y).



A análise anatomopatológica demonstrou predominância do sem outras especificações (SOE), identificado em 51 (85,0%) dos casos, seguido pelo adenocarcinoma mucinoso 10%, enquanto os demais subtipos representaram apenas 1,7% cada. A maioria dos tumores localizou-se no cólon esquerdo 75%, com predomínio no retossigmóide 48,3%, e apresentou grau de diferenciação intermediário (G2, 58,3%).

O estadiamento evidenciou maior frequência de casos avançados (III–IV, 68,1%), sendo observada metástase em 28,3% dos pacientes. Durante o período avaliado, 20% evoluíram para óbito (Tabela 3).

Tabela 3. Características dos tipos histológicos e estadiamento dos pacientes diagnosticado com câncer colorretal, atendidos no Amazonas, Brasil.

Variáveis (N = 60)	% (fi)	% (IC)
Tipo histológico		
<i>Adenocarcinoma SOE</i>	85,0 (51)	73,4 – 92,9
<i>Adenocarcinoma mucinoso</i>	10,0 (6)	3,7 – 20,5
<i>Adenocarcinoma tubular</i>	1,7 (1)	0,04 – 8,9
<i>Adenocarcinoma micropapilífero</i>	1,7 (1)	0,04 – 8,9
<i>Adenocarcinoma adenoma-símile</i>	1,7 (1)	0,04 – 8,9
Lateralidade		
<i>Direito</i>	25,0 (15)	14,7 – 37,8
<i>Esquerdo</i>	75,0 (45)	62,1 – 85,3
Sítio do tumoral		
<i>Retossigmóide</i>	48,3 (29)	35,2 – 61,6
<i>Cólon ascendente</i>	13,3 (8)	5,9 – 24,5
<i>Cólon descendente</i>	11,7 (7)	4,8 – 22,6
<i>Cólon transverso</i>	6,7 (4)	1,8 – 16,2
<i>Reto</i>	16,6 (10)	8,3 – 25,5
<i>Ceco</i>	1,7 (1)	0,04 – 8,9
<i>Válvula ileocecal</i>	1,7 (1)	0,04 – 8,9
Grau		
<i>G1</i>	21,7 (13)	12,0 – 34,2
<i>G2</i>	58,3 (35)	44,9 – 70,9
<i>G3</i>	20,0 (12)	10,8 – 32,3
Estadiamento tumoral		
<i>I</i>	13,3 (8)	5,9 – 24,6
<i>II</i>	18,3 (11)	9,5 – 30,4
<i>III</i>	36,3 (22)	24,6 – 50,1
<i>IV</i>	31,8 (19)	20,2 – 44,9
Metástase		
<i>Não</i>	63,3 (38)	49,9 – 75,4
<i>Sim</i>	28,3 (17)	17,4 – 41,4
<i>SI</i>	8,3 (5)	2,7 – 18,3
Óbito		
<i>Não</i>	80 (48)	67,6 – 89,2
<i>Sim</i>	20 (12)	10,7 – 32,3

f i = frequência absoluta simples; IC = intervalo de confiança

7.4 Análises dos resultados de Instabilidade de microssatélites.

A avaliação do status de instabilidade de microssatélites foi realizada por meio do painel de 13 loci utilizado no ensaio TrueMark™ MSI Assay. A análise identificou 17 pacientes (17/60;

IC 95%: 18,5–40,8) foram classificados como MSI-H, enquanto 61,7% (43/60; IC 71,7%: 59,0–81,5) foram agrupados como MSI-L/MSS. Os percentuais observados, acompanham seus respectivos intervalos de confiança de 95%, fornecendo uma estimativa e permitindo melhor interpretação da distribuição do perfil molecular na população investigada. Apesar da maior frequência de tumores MSI-H em determinadas características anatomopatológicas, as análises comparativas não evidenciaram associação estatisticamente significativa entre o status de instabilidade de microssatélites e a maioria das variáveis clínico-patológicas avaliadas (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição do perfil de microssatélites MSI-H E MSI-L/MSS na amostra estudada.

Variável	N=60	%	IC 95%
MSI-H	17	28,3%	18,5 – 40,8
MSI-L/MSS	43	71,7%	59,2 – 81,5

f i = frequência absoluta simples; IC - intervalo de confiança 95%.

Nota: “No Call” indica falha de classificação de um determinado locus no ensaio, não correspondendo necessariamente a uma categoria molecular final do paciente. A classificação molecular dos pacientes foi determinada a partir do conjunto de resultados válidos e dos critérios estabelecidos para interpretação do perfil de MSI.

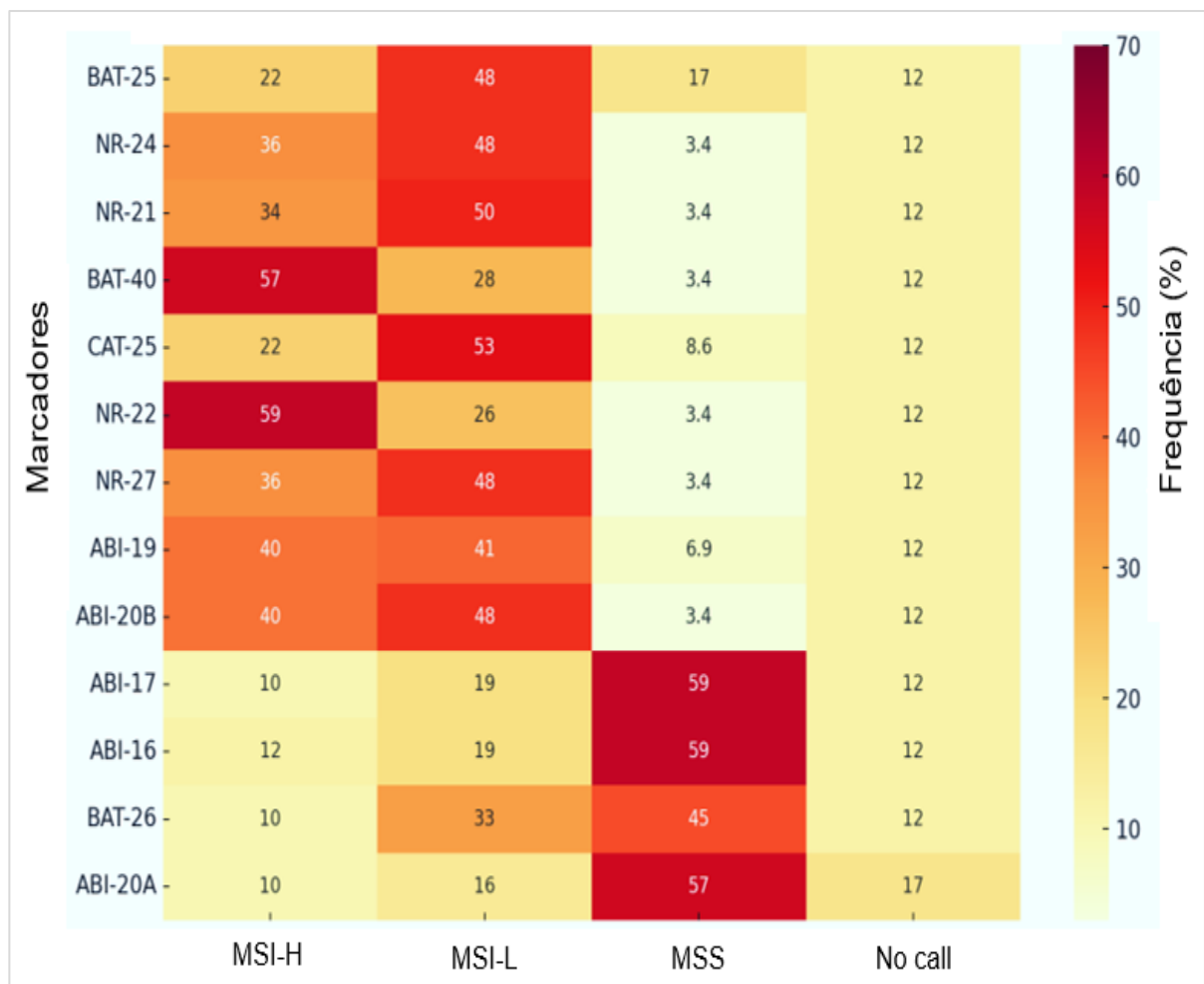
A distribuição do perfil molecular evidenciou predominância de tumores classificados como MSI-L/MSS, enquanto aproximadamente um terço dos pacientes apresentou MSI-H. Os marcadores clássicos BAT-40 (57,0%) e NR-22 (59,0%) apresentaram as maiores frequências de MSI-H, seguidos por NR-24 (36,0%), NR-21 (34,0%) e NR-27 (36,0%), sugerindo elevada capacidade desses marcadores em detectar instabilidade de microssatélites em tumores MSI-H. Esse padrão reforça a robustez desses loci como indicadores de perda funcional de MMR. Já os marcadores CAT-25 (53,0%), BAT-25 (48,0%) e ABI-19/20B (41,0–48,0%) apresentaram predominância de instabilidade no grupo MSI-L, sugerindo um perfil intermediário de instabilidade, geralmente associado a mutações parciais ou epigenéticas que afetam MSH6 e PMS2.

Os loci proprietários do TrueMark™ (ABI-16, ABI-17 e ABI-20A) mostraram instabilidade mais evidente em amostras MSS, com frequências entre 45% e 59%, indicando que esses marcadores podem detectar pequenas variações em regiões genômicas adicionais, aumentando a sensibilidade do painel para casos de instabilidade discreta. Essa característica é coerente com a proposta técnica do kit.

Quanto, o marcador BAT-26, tradicionalmente um dos mais sensíveis à perda de MLH1/PMS2, apresentou baixa frequência de MSI-H (10,0%) e maior estabilidade (MSS = 45,0%), possivelmente refletindo a natureza conservada desse locus em determinadas populações ou diferenças no limiar analítico adotado.

O grupo “No call” manteve frequência uniforme (12,0%) entre os marcadores, indicando estabilidade metodológica e ausência de viés sistemático na detecção — resultado consistente com painéis validados para uso clínico (Gráfico 2).

Gráfico 2. Figura 1: Distribuição percentual das classificações MSI-H, MSI-L/MSS e No Call entre os 13 marcadores analisados. As cores mais quentes (vermelho) indicam maior frequência pelo ensaio de EC.



O mapa de calor representa a frequência relativa (%) de instabilidade dos 13 marcadores microssatélites analisados no painel TrueMark MSI, distribuídos entre as categorias MSI-H (alta instabilidade), MSI-L (baixa instabilidade), MSS (microssatélite estável) e No call (não determinado). As frequências variam entre 3% e 70%, com gradação cromática que reflete a intensidade de detecção em cada grupo. **Nota:** A categoria “No Call” representa ausência de classificação válida para o locus correspondente e não deve ser interpretada como uma categoria molecular final do paciente. As frequências apresentadas no heatmap referem-se aos resultados obtidos para cada marcador individualmente.

A análise bivariada não evidenciou associação estatisticamente significativa entre o status de instabilidade de microssatélites e o gênero ($p = 0,77$). A distribuição por sexo foi semelhante entre os grupos analisados, com predominância do sexo feminino tanto entre os pacientes com MSI-H (64,7%) quanto entre aqueles com MSI-L/MSS (60,5%). Da mesma forma, não foi observada associação significativa entre a faixa etária e o status de MSI ($p = 0,36$). Em ambos os grupos, a maior concentração de pacientes ocorreu na faixa etária de 51–65 anos, correspondendo a 52,9% dos casos MSI-H e 58,1% dos casos MSI-L/MSS. Assim, dentro da população estudada, não foram identificadas evidências estatísticas de associação entre status de MSI, sexo ou faixa etária (Tabela 5).

Tabela 5. Análise bivariada das características sociodemográficas segundo status de instabilidade de microssatélites MSI-H e MSI-L/MSS.

Variáveis	Total (%) (N=60)	MSI-H (%) (N=17)	MSI L/MSS (%) (N=43)	p-value
Gênero				0,77
Feminino	37 (61.7)	11 (64.7)	26 (60,5)	
Masculino	23 (38.3)	6 (35.3)	17 (39,5)	
Idade				0,36
18–30	1 (1.7)	1 (5.9)		
31–50	7 (11.7)	3 (17.6)	4 (9.3)	
51–65	28 (46.7)	9 (52.9)	25 (58.1)	
≥66	24 (40.0)	4 (23.5)	14 (32.6)	

MSI-H/MSI-L: Instabilidade de microssatélites alta / Instabilidade de microssatélites baixa; MSS Microssatélites estáveis.

Em relação à lateralidade tumoral, observou-se maior frequência proporcional de casos MSI-H entre os tumores localizados no lado direito em comparação aos tumores do lado esquerdo, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p=0,0001$). Entre os casos MSI-H, também foi observada maior frequência descritiva do subtipo mucinoso. Entretanto, essa distribuição deve ser interpretada com cautela devido ao pequeno número absoluto de casos desse subtipo e à ausência de associação estatística significativa. Não foi observada associação estatisticamente significativa entre status de MSI e ocorrência de óbito ($p=0,31$) (Tabela 6).

Tabela 6. Características clínicas e o status de instabilidade de microssatélites (MSI-H vs MSI-L/MSS).

Variáveis	MSI			Valor de p
	MSI-H	MSI-L / MSS		
	N =60 (%)	N=17 (%)	N=43(%)	
Estadiamento tumoral				0,14
I – II	19 35,2	6 52,9	13 37,8	
III – IV	41 75,9	11 47,1	30 62,2	
Lateralidade				0,0001
Direito	15 25,0	7 70,6	8 8,1	
Esquerdo	45 75,0	10 29,4	35 91,9	
Tipo histológico				0,30 – 0,40
Adenocarcinoma SOE	51 85,0	12 70,6	39 86,5	
Adenocarcinoma mucinoso	6 10,0	4 23,5	2 5,4	
Adenocarcinoma tubular	1 1,7		1 2,7	
Adenocarcinoma micropapilífero	1 1,7		1 2,7	
Adenocarcinoma adenoma-simile	1 1,7	1 100		
Óbito				0,31
Sim	12 20,0	2 11,8	10 27,0	
Não	48 80,0	15 88,2	27 73,0	

MSI-H: Instabilidade de microssatélites alta. MSI-L/MSS: Instabilidade de microssatélites baixa; Microssatélites estáveis. Legenda: SOE = sem outra especificação; SI = sem informação; teste qui-quadrado ou exato de Fisher, quando aplicável. Diferença significativa para $p < 0,05$. **Nota:** Os percentuais foram calculados em relação ao total da amostra (N=60), sendo a soma das categorias realizada verticalmente dentro de cada variável.

7.5 Níveis séricos de citocinas comparados com status de MSI.

A concentração sérica das citocinas avaliadas (CXCL8, IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , IL-12p70, IL-2, IL-4, IFN- γ e IL-17A), foi comparada entre os grupos classificados segundo o status de MSI. não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos MSI-H/MSI-L e MSS ($p > 0,05$ para todas as comparações). Os perfis de expressão apresentaram ampla variabilidade intragrupo, com valores medianos semelhantes, indicando ausência de associação clara entre o status de instabilidade de microssatélites e a secreção dessas citocinas (Figura 17).

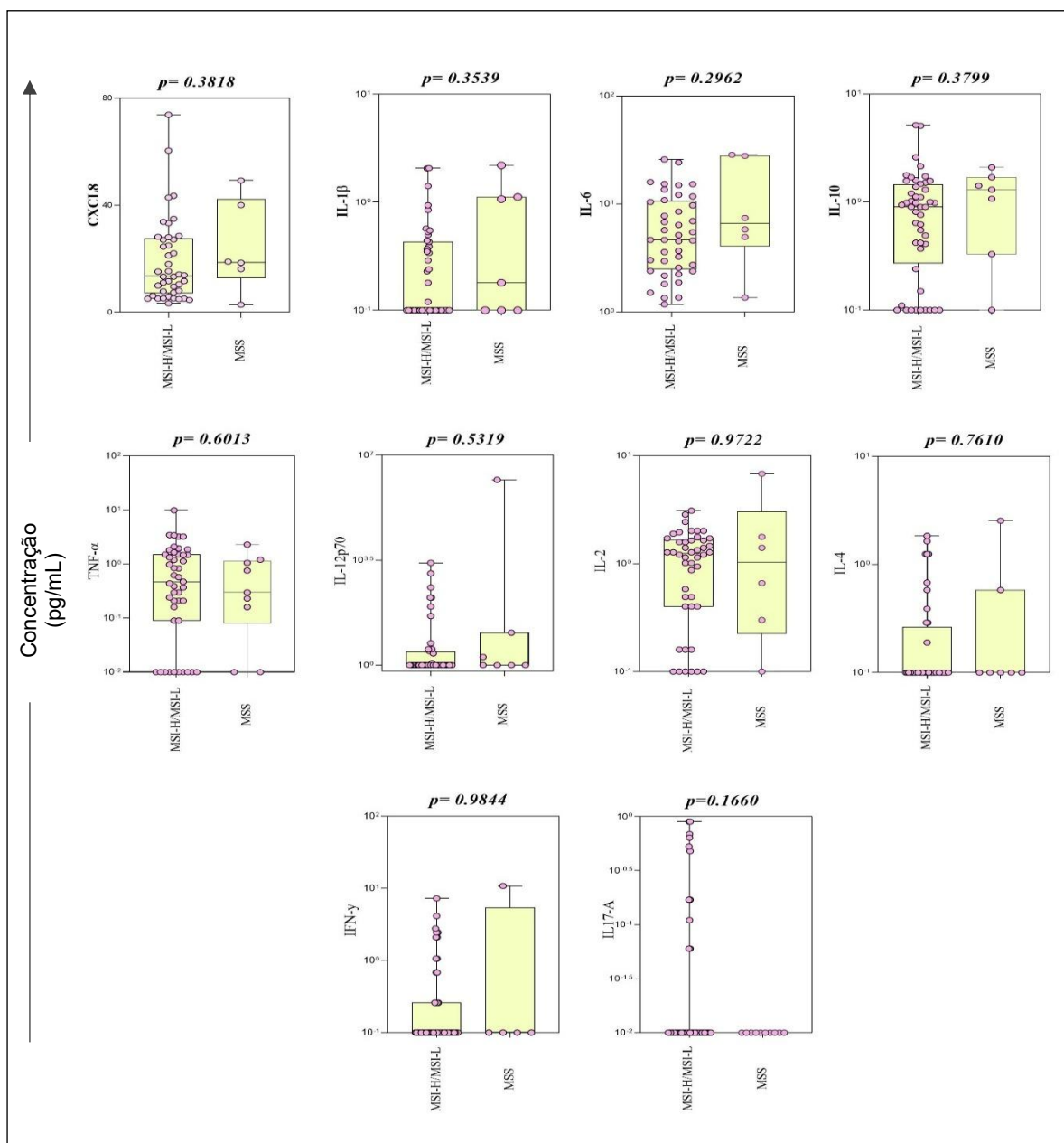


Figura 14. Concentrações plasmáticas de citocinas, estratificados pela presença de instabilidade de microssatélite-alto (MSI-H); microssatélites-baixo (MSI-L); ou microssatélites estáveis (MMS). Valores estão expressos em pg/mL. Barras representam média com 95% de intervalo de confiança (IC 95%).

7.6 Níveis séricos de citocinas de acordo com a lateralidade do tumor (D e E).

A comparação dos níveis séricos de citocinas entre tumores de cólon direito (D) e esquerdo (E) baseou-se em evidências de que a lateralidade no CCR representa entidades biológicas distintas. Tumores do lado direito associam-se mais a MSI-H, maior infiltração imune e pior prognóstico, enquanto os do lado esquerdo apresentam mutações frequentes em KRAS e TP53. Dentre as citocinas analisadas, apenas a CXCL8 (IL-8) mostrou diferença estatisticamente significativa, com níveis mais elevados em tumores do cólon direito ($p = 0,0094$). As demais (IL-10, IL-17A, IFN- γ). Esses resultados indicam que a variação observada para IL-8 esteve relacionada à localização anatômica do tumor, independentemente da ausência de associação entre IL-8 e o status de MSI (Figura 14).

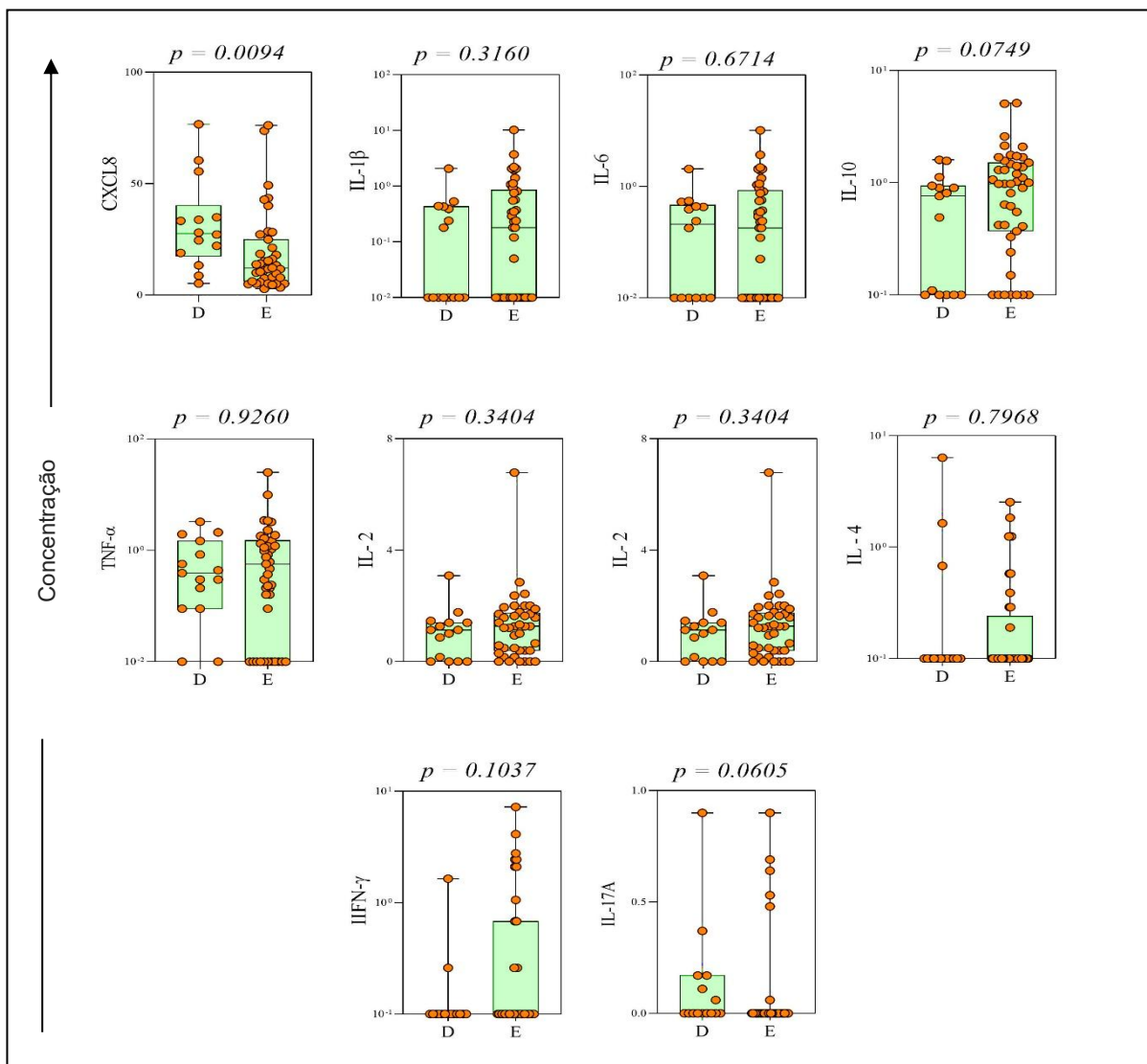


Figura 15. Análise dos níveis séricos de citocinas, de acordo com a lateralidade: cólon direito (D) versus esquerdo (E). Os valores estão em pg/mL. A normalidade foi avaliada por Shapiro-Wilk; comparação pelo teste de Mann-Whitney ($p < 0,05$).

7.7 Níveis séricos de citocinas conforme o estadiamento do tumoral.

A análise comparativa dos níveis séricos de citocinas entre os estágios clínicos do CCR permite investigar a relação entre o perfil inflamatório sistêmico e a progressão da doença. Os resultados evidenciam diferenças estatísticas na concentração sérica de citocinas entre os estágios do câncer colorretal (I a IV). Destaca-se, o aumento de IL-6 em estágios avançados ($p = 0,0257$). Nas demais citocinas, IL-8 ($p = 0,3501$), IL-1 β ($p = 0,5803$), TNF- α ($p = 0,5147$), IL-2 ($p = 0,9354$), entre outras, não se observou diferença estatisticamente relevante entre os estágios clínicos. (Figura 15).

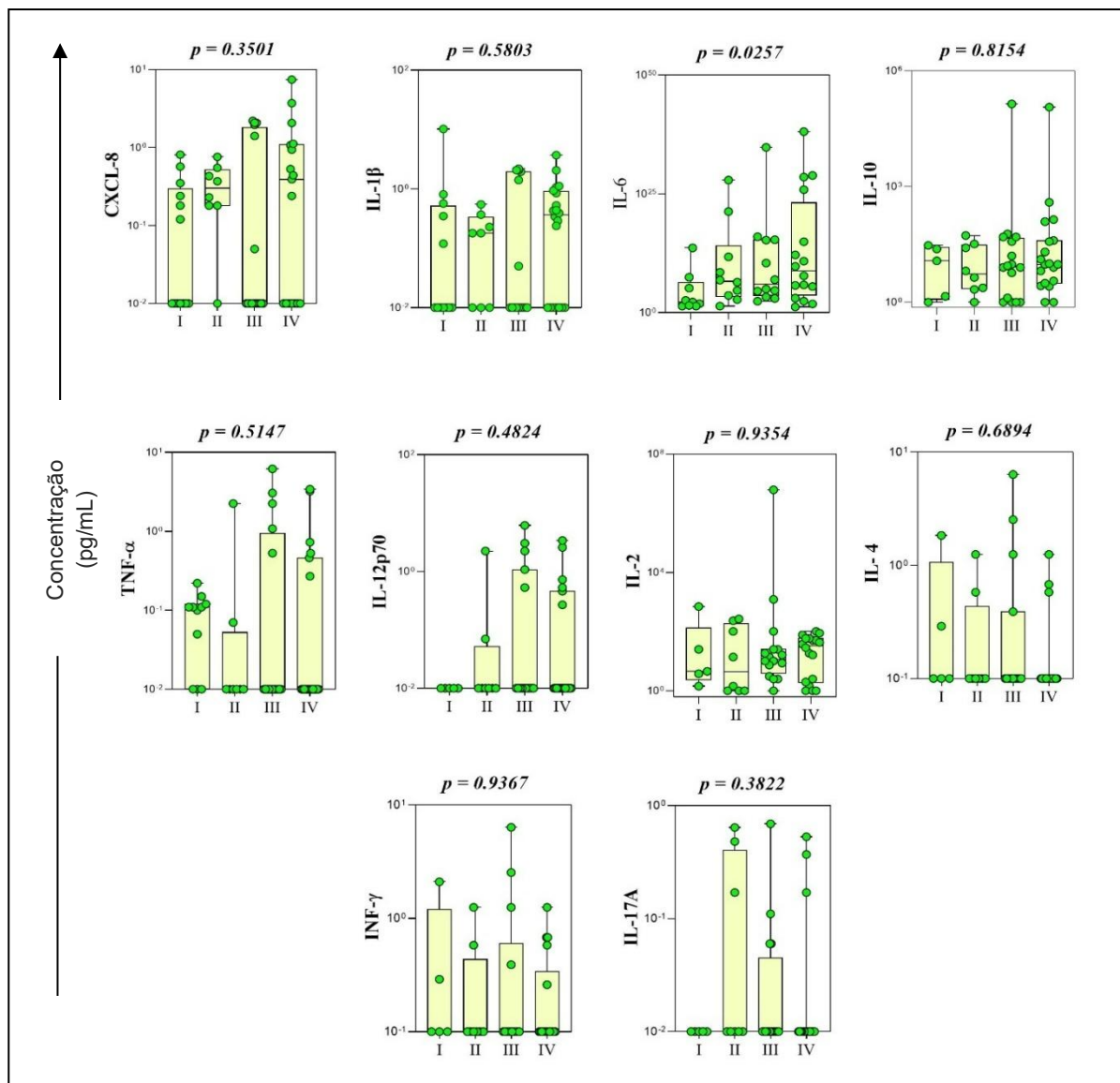


Figura 16. Análises de concentrações das citocinas segundo o estadiamento: I; II; III e IV, expressas em pg/mL. Dados apresentados em gráfico de barras de colunas (mediana, IQR e dispersão). Análises por ANOVA de uma via/Tukey (dados normais).

7.8 Níveis séricos de citocinas de acordo metástase do tumor.

Quanto a distribuição das citocinas nos grupos sem metástase (S) e com metástase (D). Observa-se diferença estatisticamente significativa para a IL-12p70 ($p = 0,0187$), as concentrações séricas de IL-12p70 foram maiores entre os pacientes sem metástase em comparação àqueles que apresentavam metástase. Entretanto, o desenho do estudo não permite estabelecer relação causal ou afirmar que a IL-12p70 exerça efeito protetor contra a ocorrência de metástases (Figura 16).

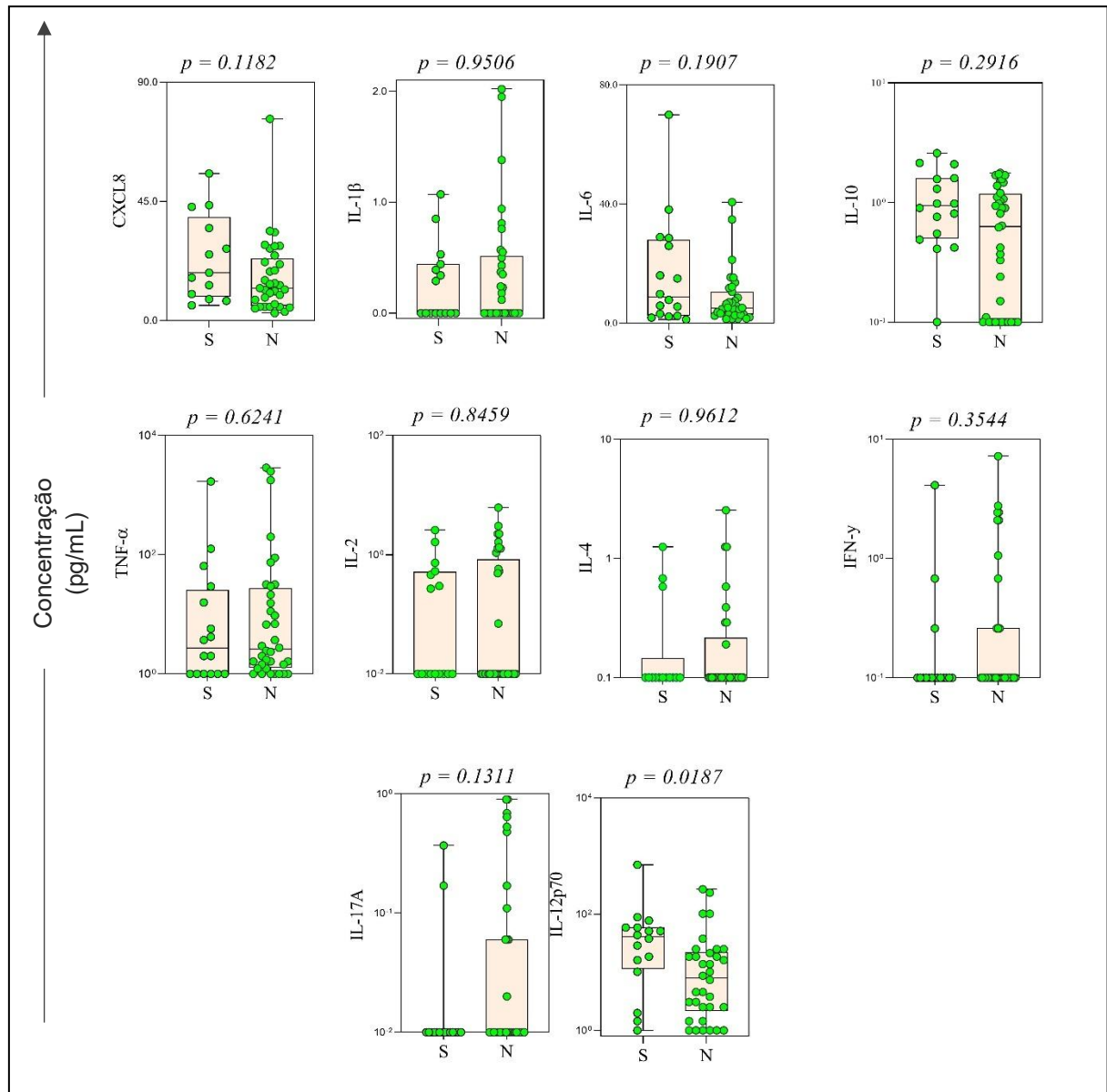


Figura 17. Concentrações plasmáticas de citocinas, estratificados pela presença de metástase sim (S) ou não (N). Valores estão expressos em pg/mL. Barras representam média com 95% de intervalo de confiança (IC 95%). A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. A análise estatística foi realizada pelo teste de *Mann-Whitney*. Diferenças foram consideradas significativas quando ($p < 0.05$).

8 DISCUSSÃO

O presente estudo caracterizou aspectos sociodemográficos, clínicos, anatomopatológicos, moleculares e inflamatórios de uma coorte de 60 pacientes com adenocarcinoma colorretal atendidos em um centro de referência em oncologia no Amazonas. A interpretação dos achados deve considerar a natureza da população analisada, constituída exclusivamente por pacientes diagnosticados e acompanhados em um serviço especializado. Dessa forma, os resultados descrevem o perfil da população clínica atendida no centro de referência e não devem ser interpretados como estimativas da população geral do estado do Amazonas.

A idade média dos pacientes foi de $61,8 \pm 11,5$ anos, com maior concentração nas faixas de 51–65 anos e ≥ 66 anos. Esse perfil é compatível com o comportamento epidemiológico do câncer colorretal, cuja ocorrência aumenta progressivamente com o envelhecimento. A idade também constitui uma variável importante na distribuição dos subtipos moleculares do câncer colorretal. O avanço da idade favorece o acúmulo progressivo de alterações genéticas e epigenéticas, redução da capacidade de reparo do DNA e modificações no microambiente tecidual, fatores que aumentam a susceptibilidade à carcinogênese colorretal (INCA, 2023; Siegel; Wagle; Cercek, 2023). Embora estudos internacionais tenham demonstrado crescimento da incidência de CCR em adultos jovens, especialmente em países de alta renda, essa tendência ainda não foi observada de forma expressiva na população avaliada, onde a doença permaneceu predominantemente concentrada em indivíduos idosos (Gupta; Bharti; Ahnen, 2020). No contexto amazônico, observa-se a concentração de casos em idosos reflete o acesso limitado, o que pode estar relacionado à baixa cobertura de programas preventivos (INCA, 2023; Rizzotto et al., 2021).

Em relação ao gênero, a predominância do sexo feminino, observada nesta coorte, diverge levemente do padrão nacional, em que há discreta prevalência masculina (INCA, 2023). Essa diferença pode refletir características específicas da população estudada, especialmente relacionadas ao maior acesso feminino aos serviços de saúde e à maior adesão às consultas médicas preventivas. Para o Amazonas, fatores geográficos e socioculturais influenciam diretamente o comportamento de procura por assistência médica, podendo favorecer maior identificação de casos entre mulheres o que favorece a detecção precoce (Oliveira et al., 2025; Schaedler et al., 2024).

A distribuição étnica encontrada acompanha o perfil demográfico da região Norte do Brasil, caracterizada por intensa miscigenação decorrente da contribuição genética de populações indígenas, europeias e africanas. A predominância de indivíduos

autodeclarados pardos reflete a composição populacional descrita pelo Censo Demográfico de 2022 e reforça a importância de desenvolver estudos moleculares específicos para populações miscigenadas, frequentemente sub-representadas em pesquisas internacionais sobre câncer colorretal (IBGE, 2022).

Outro aspecto relevante foi a elevada proporção de pacientes provenientes do interior do estado do Amazonas. Esse resultado evidencia um dos principais desafios enfrentados pelos serviços oncológicos da região: a centralização da assistência especializada na capital e as dificuldades de acesso enfrentadas pelas populações residentes em municípios distantes. Barreiras geográficas, limitações de transporte, desigualdades socioeconômicas e disponibilidade restrita de serviços especializados podem retardar o diagnóstico e o início do tratamento, favorecendo a identificação da doença em estágios mais avançados (Henrique Baptista Barbosa Markus et al., 2024).

Entre os fatores relacionados ao estilo de vida, verificou-se elevada frequência de sobrepeso e obesidade no momento do diagnóstico. Esse achado é consistente com evidências robustas que reconhecem o excesso de adiposidade corporal como importante fator de risco para o desenvolvimento do câncer colorretal. O tecido adiposo promove um estado inflamatório crônico de baixa intensidade, associado ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, resistência à insulina e alterações metabólicas capazes de favorecer a proliferação celular e a progressão tumoral (Gao et al., 2023; Li et al., 2021). Da mesma forma, a elevada frequência de sedentarismo observada nesta população reforça a importância da atividade física como fator protetor para o câncer colorretal. Evidências epidemiológicas demonstram que indivíduos fisicamente ativos apresentam menor risco de desenvolver a doença, provavelmente devido aos efeitos benéficos sobre o metabolismo energético, redução da inflamação sistêmica, melhora da função imunológica e diminuição da resistência insulínica (IARC, 2020; Keivanlou; Amini-Salehi; Javid, 2023, 2023; McNabb; Harrison; Albanes, 2020).

Os hábitos alimentares observados também merecem destaque. O consumo frequente de alimentos ultraprocessados e de carnes processadas, associado ao excesso de peso e ao sedentarismo, caracteriza um padrão alimentar reconhecido como fator predisponente para o câncer colorretal. Estudos recentes demonstram que dietas ricas em gorduras saturadas, carnes vermelhas processadas e alimentos com elevado grau de processamento favorecem alterações da microbiota intestinal, produção de compostos carcinogênicos e manutenção de um ambiente inflamatório propício à carcinogênese (Li et al., 2021; Wu, et al., 2022).

As manifestações clínicas observadas foram compatíveis com aquelas classicamente descritas para pacientes com câncer colorretal. Alterações do hábito intestinal, constipação e dor abdominal constituíram os sintomas mais frequentemente relatados, refletindo o crescimento progressivo da lesão tumoral e suas repercussões sobre a função intestinal. Esses achados corroboram as recomendações clínicas atuais, que apontam tais manifestações como importantes sinais de alerta para investigação diagnóstica, sobretudo em indivíduos acima de 50 anos ou pertencentes a grupos de maior risco (INCA, 2023; NICE, 2023).

Quanto as características anatomopatológico, o predomínio do adenocarcinoma sem outras especificações confirma o padrão histológico amplamente descrito para o câncer colorretal, representando a principal via de carcinogênese da doença (Xu et al., 2023), entretanto, a presença de subtipo mucinoso merece atenção clínica, a literatura recente indica que o subtipo mucinoso tende a apresentar pior prognóstico, maior propensão à disseminação linfática e menor resposta a quimioterapia adjuvante em alguns estágios (Zhang et al., 2022).

A análise de lateralidade tumoral mostrou predominância de tumores no cólon esquerdo em relação ao direito. Esse achado segue tendências globais, onde tumores esquerdos ainda são mais comuns (Interventions, 2019). Apesar disso, a literatura recente evidencia crescimento progressivo da incidência de tumores localizados no cólon direito, principalmente entre mulheres e indivíduos idosos, condição frequentemente associada à instabilidade de microssatélites, maior carga mutacional e características moleculares distintas (Pucci et al., 2023), essa diferenciação possui relevância clínica crescente, uma vez que tumores direitos e esquerdos apresentam diferenças prognósticas e terapêuticas importantes (Boland; Goel, 2010b).

Quanto à localização específica, o predomínio no retossigmóide e a presença de tumores de reto seguem o padrão de alta proporção distal observado em várias coortes brasileiras (INCA, 2023; Toledo et al., 2023).

O elevado percentual de pacientes diagnosticados em estágios III e IV representa um dos achados mais preocupantes deste estudo. O diagnóstico tardio permanece como importante desafio para o controle do câncer colorretal no Amazonas e provavelmente reflete limitações estruturais relacionadas ao acesso ao rastreamento, demora na investigação diagnóstica e desigualdades regionais na oferta de serviços especializados (Rocha et al., 2025). Mais recentemente, uma meta-análise envolvendo 56 estudos e mais de 803 mil pacientes confirmou diferenças clinicopatológicas entre adenocarcinomas mucinosos e não mucinosos e identificou associação do subtipo

mucinoso com pior sobrevida global, embora a magnitude dessas relações varie segundo localização, estágio e características da população estudada (Wang et al., 2024)

No que se refere à presença de metástases. Esse achado é crítico, pois metástases estão diretamente relacionadas à pior sobrevida global e refletem a detecção tardia da doença (Cooray; Cooper, 2025). Estudos recentes apontam que a taxa de metástase no momento do diagnóstico em países com rastreamento ativo varia entre 15-30%, significativamente inferior ao observado nesta coorte. (Cervantes et al., 2023). A taxa de óbito registrada, está em consonância com os estágios avançados predominantes. Esse valor ressalta não apenas a gravidade da doença no cenário local, mas também a urgência de políticas públicas voltadas à ampliação do acesso ao rastreamento e diagnóstico precoce, já que evidências recentes demonstram que programas organizados de rastreamento podem reduzir a mortalidade em até 30% (Siegel; Wagle; Cercek, 2023).

A instabilidade de microssatélites representa um dos principais biomarcadores moleculares do câncer colorretal, desempenhando papel fundamental na compreensão da carcinogênese, na definição prognóstica e na seleção de estratégias terapêuticas individualizadas, os métodos padrão para avaliar o MSI e o dMMR são a imunohistoquímica (IHQ) utilizando 4 anticorpos específicos para visualização das perdas das proteínas de reparo, e a reação em cadeia da polimerase (PCR), respectivamente (Yakushina et al., 2023). Essas abordagens são amplamente utilizadas na prática clínica, sendo recomendadas por consórcios profissionais (Luchini et al., 2019).

A caracterização molecular realizada nesta investigação permitiu identificar importante heterogeneidade no perfil de instabilidade de microssatélites dos pacientes avaliados, evidenciando que aproximadamente um terço da amostra apresentou fenótipo MSI-H. Embora essa frequência seja discretamente superior à observada em muitas séries internacionais, permanece dentro da variação descrita para diferentes populações, particularmente quando considerados aspectos étnicos, genéticos e ambientais que influenciam a distribuição desse fenótipo (Nouri Nojadeh et al., 2018; Tang et al., 2024). A ausência de associação significativa entre MSI e sexo, idade, estágio ou óbito deve ser interpretada de maneira semelhante. Esses resultados indicam que não foi identificada evidência estatística dessas associações na amostra analisada, mas não permitem concluir que tais relações estejam ausentes em populações maiores. O tamanho amostral e o número reduzido de eventos em determinadas categorias podem limitar a detecção de diferenças.

A análise dos 13 loci também demonstrou heterogeneidade na frequência de instabilidade entre os marcadores. Esses resultados são úteis para caracterizar o perfil molecular da coorte, mas a frequência de instabilidade em um locus específico não deve ser interpretada como medida isolada de sensibilidade diagnóstica ou como evidência direta de alteração em determinado gene do sistema de reparo (Nouri Nojadeh et al., 2018; Styk; Pös; Pös, 2023). Por outro lado, marcadores como CAT-25 e BAT-25 apresentaram maior frequência entre os tumores MSI-L, sugerindo que podem contribuir para a identificação de alterações moleculares discretas, complementando a estratificação do perfil de instabilidade.

Da mesma forma, os resultados classificados como “No Call” devem ser entendidos como falhas de classificação de loci específicos no ensaio. Essa categoria corresponde ao resultado analítico individual do marcador e não constitui, necessariamente, uma classificação molecular final do paciente. Portanto, a interpretação do perfil molecular deve considerar o conjunto de loci válidos e os critérios globais estabelecidos para a classificação do ensaio (Tang et al., 2024)

Nos tumores classificados como MSS observou-se predominância de estabilidade em diferentes marcadores, sem evidências de instabilidade significativa. Esse comportamento provavelmente reflete a preservação da integridade do sistema de reparo do DNA nesses pacientes. Entretanto, a presença de pequenas variações em alguns loci pode representar polimorfismos constitucionais, particularmente em populações geneticamente heterogêneas como a brasileira, ressaltando a importância da validação regional de painéis moleculares utilizados para avaliação de MSI (Campanella et al., 2014). Isso reforça a necessidade de validação de painéis de marcadores considerando características étnicas e regionais.

A comparação entre o status de MSI e as características clínico-patológicas demonstrou que a maioria das variáveis analisadas não apresentou associação estatisticamente significativa. Embora tenha sido observada maior frequência relativa de tumores MSI-H entre mulheres e indivíduos com idade superior a 50 anos, esses achados devem ser interpretados com cautela, uma vez que não foram acompanhados por diferenças estatisticamente significativas. Estudos multicêntricos recentes têm demonstrado que sexo e idade apresentam influência limitada sobre o desenvolvimento do fenótipo MSI-H, sendo fatores como localização tumoral, histologia e deficiência do sistema MMR mais fortemente relacionados a esse perfil molecular (Berardinelli et al., 2022; Jakob et al., 2024). O excesso de mucina extracelular observado nesses tumores

parece estar relacionado à elevada carga mutacional característica do fenótipo MSI-H, favorecendo maior heterogeneidade morfológica e imunogenicidade tumoral.

Da mesma forma, a identificação de subtipos histológicos menos frequentes, como adenocarcinomas micropapilíferos, tubulares e adenoma-símile exclusivamente entre tumores com instabilidade de microssatélites, constitui um achado interessante desta investigação. Embora o reduzido número de casos impeça inferências definitivas, essa observação reforça a hipótese de que tumores MSI apresentam maior diversidade morfológica em decorrência da instabilidade genômica acumulada ao longo da evolução tumoral (Amato; Franco; Facchini, 2022).

Embora as análises não tenham identificado associação entre o status de MSI e indicadores prognósticos como metástase ou óbito, esses resultados não necessariamente contradizem a literatura. Diversos estudos demonstram que o impacto prognóstico da instabilidade de microssatélites depende do estágio clínico da doença, do tratamento empregado e das características genéticas específicas da população estudada (Sveen; Kopetz; Lothe, 2020; Yamamoto et al., 2024).

Portanto, embora não tenhamos evidenciado impacto prognóstico em nossa coorte, os resultados não contradizem a literatura e reforçam a necessidade de análises prospectivas em séries maiores (Afanador et al., 2022; Amato; Franco; Facchini, 2022; Benatti et al., 2005; Tang et al., 2024).

A ausência de diferenças significativas também pode refletir a complexidade da regulação das citocinas inflamatórias no câncer colorretal. Mediadores como IL-6 e TNF- α , embora amplamente associados à progressão tumoral, angiogênese e pior prognóstico, são modulados por múltiplas vias inflamatórias e metabólicas, não sendo determinados exclusivamente pelo status de instabilidade de microssatélites. Dessa forma, a resposta inflamatória sistêmica observada nesses pacientes provavelmente resulta da interação entre características moleculares do tumor, carga tumoral, microambiente imunológico e condições clínicas individuais (Zou et al., 2025).

Esse resultado encontra respaldo em estudos recentes que demonstram que a principal característica imunológica dos tumores MSI-H ocorre localmente, no microambiente tumoral, por meio de intensa infiltração de linfócitos T citotóxicos, aumento da expressão de moléculas de checkpoint imunológico e elevada carga neoantigênica, sem necessariamente produzir alterações detectáveis nas concentrações séricas de citocinas (André et al., 2025; Boland; Goel, 2010b; Choi et al., 2019; Johdi; Sukor, 2020). Dessa forma, a ausência de diferenças plasmáticas não reduz a relevância biológica do fenótipo MSI-H, mas evidencia que biomarcadores circulantes e

biomarcadores teciduais refletem dimensões distintas da resposta imunológica antitumoral (Pan et al., 2020).

A inflamação crônica constitui um dos principais mecanismos envolvidos na iniciação, progressão e disseminação do câncer colorretal (CCR), desempenhando papel central na comunicação entre as células neoplásicas e o microambiente tumoral. Nesse contexto, a avaliação simultânea de citocinas pró e anti-inflamatórias permite compreender aspectos relevantes da resposta imunológica sistêmica associada ao desenvolvimento tumoral e pode contribuir para a identificação de potenciais biomarcadores prognósticos e terapêuticos (Greten; Grivennikov, 2019).

Nas análises, a comparação dos níveis séricos de citocinas de acordo com a lateralidade tumoral demonstrou que, embora IL-8, IL-10, IL-17A e IFN- γ tenham apresentado variações entre tumores localizados no cólon direito e esquerdo, essas diferenças não alcançaram significância estatística. A ausência de associação sugere que a localização anatômica do tumor, isoladamente, pode não exercer influência suficiente sobre o perfil inflamatório sistêmico dos pacientes avaliados (Bazzichetto et al., 2022; Pecqueux et al., 2024). Entretanto, tumores de diferentes segmentos do cólon apresentam características moleculares distintas, incluindo diferenças na composição da microbiota intestinal, na resposta imunológica local e na frequência de instabilidade de microssatélites (MSI), fatores que podem influenciar o comportamento biológico da doença sem necessariamente se refletirem em alterações detectáveis na circulação periférica (Aslam et al., 2025; Manisha et al., 2023; Shiri et al., 2024).

Os níveis séricos de IL-6 observados nos estágios I a IV, indica níveis maiores nos estágios avançados. Estudos evidenciam pacientes com câncer colorretal foram diagnosticados em estágios III e IV, comprometendo os índices de sobrevida (Campos et al., 2021; Feng et al., 2023). (Lima et al., 2019) Outro estudo de coorte internacional também mostrou que expressão elevada de IL-6 no estroma tumoral correlaciona-se com pior prognóstico, menor infiltração de linfócitos CD3+ e CD4+, e presença de células imunossupressoras no microambiente tumoral (Yamamoto et al., 2025).

Por outro lado, citocinas como IL-8, TNF- α , IL-10 e IL-17A não apresentaram diferenças significativas entre os estágios. Contudo, em estudos prospectivos, demonstram que os níveis séricos elevados de IL-8 já foram associados a metástases e redução da sobrevida (Pecqueux et al., 2024), indicando que esses marcadores podem se expressar de forma mais sensível em contextos específicos, como doença metastática. No cenário brasileiro, trabalhos recentes têm destacado a necessidade de

validação de biomarcadores inflamatórios aplicados à realidade local, marcada pelo diagnóstico tardio e acesso limitado ao rastreamento (Campos et al., 2025).

A análise demonstra dos grupos com e sem metástase. Esse achado é altamente relevante, pois reforça o papel central da IL-8 como mediador da angiogênese, invasão tumoral e disseminação metastática no câncer colorretal (Bazzichetto et al., 2022; Pecqueux et al., 2024). No Brasil, evidências clínicas também apontam a IL-8 como um possível marcador de agressividade tumoral em pacientes com diagnóstico tardio, realidade frequente em nossa população devido à baixa adesão ao rastreamento (Campos et al., 2025).

De maneira geral, os resultados obtidos demonstram que o perfil inflamatório sistêmico do câncer colorretal apresenta elevada complexidade biológica. Embora apenas a IL-12p70 tenha apresentado associação estatisticamente significativa, as tendências observadas para IL-8, IL-6 e IL-10 acompanham o comportamento descrito na literatura e sugerem que esses mediadores participam de diferentes etapas da carcinogênese colorretal (Bazzichetto et al., 2022; Feng et al., 2023; Shiri et al., 2024). A ausência de significância para a maioria das citocinas não reduz a relevância desses achados, mas evidencia que a resposta inflamatória sistêmica resulta da interação dinâmica entre fatores genéticos, características do microambiente tumoral, carga tumoral, presença de metástases e condições clínicas individuais (Greten; Grivennikov, 2019; Zuo et al., 2025).

Esses resultados reforçam a necessidade de estudos multicêntricos que integrem análises séricas, avaliação do infiltrado inflamatório tumoral e caracterização molecular dos tumores, permitindo compreender de forma mais abrangente a interação entre inflamação, imunidade e progressão do câncer colorretal, especialmente em populações ainda pouco investigadas, como a da região Amazônica

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Os achados obtidos possuem importantes implicações para a prática clínica, especialmente no contexto da oncologia de precisão. A caracterização simultânea do perfil clínico-patológico, molecular e imunológico permitiu demonstrar que o câncer colorretal na população amazônica apresenta comportamento semelhante ao descrito em outras populações quanto à distribuição da instabilidade de microssatélites, mas também evidencia particularidades relacionadas às condições epidemiológicas e assistenciais da região Norte do Brasil. Essas informações contribuem para ampliar o

conhecimento sobre a heterogeneidade biológica da doença e reforçam a necessidade de incorporar biomarcadores moleculares à rotina diagnóstica, favorecendo estratégias terapêuticas mais individualizadas.

Embora não tenham sido observadas associações estatisticamente. Esses achados sugerem que a instabilidade genômica pode influenciar características morfológicas específicas do tumor, ainda que tais diferenças não tenham sido confirmadas estatisticamente nesta amostra. Assim, os resultados reforçam a importância da investigação molecular complementar à avaliação anatomopatológica convencional, especialmente em pacientes com características clínicas sugestivas de deficiência do sistema de reparo por incompatibilidade (MMR).

Outro aspecto de relevância refere-se ao perfil inflamatório observado. Embora o delineamento transversal deste estudo impeça estabelecer relação causal, esse resultado sugere que essa citocina possa constituir um biomarcador promissor para futuras investigações sobre progressão tumoral e resposta imunológica no câncer colorretal.

Sob a perspectiva assistencial, os resultados também evidenciam um importante desafio para o controle do câncer colorretal na região Amazônica. O elevado número de pacientes diagnosticados em estágios avançados da doença. A predominância de tumores classificados nos estágios III e IV, associada à elevada frequência de metástases no momento do diagnóstico, reforça a necessidade de ampliação das estratégias de rastreamento populacional e de fortalecimento da atenção oncológica regional. Nesse contexto, políticas públicas voltadas à descentralização da assistência especializada e à ampliação do acesso aos exames de rastreamento podem representar importantes estratégias para redução da morbimortalidade por câncer colorretal na região Norte do Brasil.

Outro aspecto que merece destaque refere-se à crescente incorporação da imunoterapia no tratamento dos tumores com deficiência do sistema MMR e fenótipo MSI-H. A demonstração de elevada resposta clínica aos inibidores de checkpoints imunológicos transformou significativamente o manejo terapêutico desses pacientes, consolidando a avaliação do status de MSI como etapa indispensável na estratificação terapêutica do câncer colorretal avançado. Entretanto, a implementação dessa abordagem em regiões geograficamente distantes, como a Amazônia, ainda enfrenta desafios relacionados ao acesso a tecnologias diagnósticas, disponibilidade de medicamentos de alto custo e infraestrutura especializada. Dessa forma, além da caracterização molecular, torna-se fundamental discutir estratégias que possibilitem a

incorporação equitativa dessas terapias ao sistema público de saúde, reduzindo desigualdades regionais no tratamento oncológico.

Apesar dessas limitações, este apresenta importantes pontos fortes. Trata-se de um dos primeiros estudos desenvolvidos na região Amazônica a integrar características clínico-patológicas, análise da instabilidade de microssatélites e avaliação de um amplo painel de citocinas em pacientes com câncer colorretal. Essa abordagem multidimensional permitiu uma compreensão mais abrangente do comportamento biológico da doença em uma população historicamente sub-representada na literatura científica, contribuindo para reduzir lacunas de conhecimento sobre o câncer colorretal em regiões de elevada diversidade genética e importantes desigualdades de acesso aos serviços de saúde.

Diante desse cenário, estudos futuros deverão contemplar coortes multicêntricas com maior número de pacientes, acompanhamento longitudinal e integração de diferentes plataformas de caracterização molecular, incluindo imunohistoquímica, sequenciamento de nova geração e análises transcriptômicas. A incorporação dessas metodologias poderá esclarecer de forma mais precisa a interação entre instabilidade de microssatélites, resposta inflamatória, microambiente tumoral e evolução clínica, favorecendo a identificação de biomarcadores prognósticos e preditivos aplicáveis à prática clínica.

Os resultados desta investigação reforçam que o câncer colorretal constitui uma doença biologicamente complexa, cuja evolução depende da interação entre fatores clínicos, anatomopatológicos, moleculares e imunológicos. A caracterização integrada desses componentes amplia a compreensão dos mecanismos envolvidos na carcinogênese colorretal e fortalece a perspectiva da medicina de precisão. No contexto amazônico, onde ainda existem importantes desafios relacionados ao diagnóstico precoce e ao acesso a tecnologias diagnósticas e terapêuticas, os achados deste estudo fornecem evidências relevantes para futuras pesquisas e podem subsidiar estratégias voltadas ao aprimoramento da assistência oncológica, contribuindo para uma abordagem mais individualizada e baseada em evidências científicas.

9 CONCLUSÃO

Este estudo amplia a compreensão do câncer colorretal em pacientes diagnosticados e tratados em um centro de referência de Manaus, ao integrar características clínicas, patológicas, moleculares e inflamatórias em uma mesma coorte.

Os achados evidenciam a heterogeneidade do adenocarcinoma colorretal nessa população, com características moleculares relacionadas à localização tumoral e diferentes padrões de resposta inflamatória associados às características clínicas da doença. Em conjunto, esses resultados reforçam que o CCR apresenta múltiplas dimensões biológicas que não podem ser compreendidas a partir de um único marcador ou característica clínica. A relevância deste estudo está também em documentar um perfil de pacientes da Amazônia brasileira ainda pouco representado na literatura, contribuindo para ampliar a evidência científica sobre o CCR em um cenário regional específico. Ressalta-se, entretanto, que os resultados refletem exclusivamente a população atendida no serviço estudado e não podem ser extrapolados para a população geral do estado do Amazonas. Dentro desse recorte, o estudo oferece uma caracterização integrada do CCR e evidencia a importância de aprofundar a investigação de suas particularidades moleculares e inflamatórias na realidade amazônica.

10 ORÇAMENTO

Materiais	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
TrueMark® Ensaio MSI	1	18.220,08	18.220,08
Padrão de matriz DS-36 (conjunto de corantes J6)	1	1.020,80	1.020,80
GeneScan™ 600 LIZ™ dye Size Standard v2.0	1	3.031,64	3.031,64
Quant-IT dsDNA HS Assay	1	2.314,55	2.314,55
Total			24.587,07

11 FONTE DE FINANCIAMENTO

Agradecemos o suporte financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (**CAPES**) pela concessão da bolsa de estudo, e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (**FAPEAM**) pelo projeto intitulado “Análise do espectro molecular e clínico do câncer colorretal: da epidemiologia e qualidade de vida à genética e análises ômicas” (**EMCOR**), coordenado pela Dra. Valquíria do Carmo Alves Martins, o recurso utilizados para realização dos objetivos propostos está amparado por projeto de pesquisa aprovado junto a FAPEAM através do PROGRAMA PRÓ ESTADO RESOLUÇÃO N. 002/2008-FAPEAM que subsidia a Rede de Genômica e Vigilância em Saúde do Estado do Amazonas – **REGESAM**.

Agradecemos ao laboratório **LABGEN 2** da **FHEMOAM** coordenado pelo Dr. Allyson Guimarães, agradecemos também ao laboratório de biologia molecular da Fundação Hospitalar Alfredo da Matta André sobre gerência do **Dr. André Leturiondo**. Além disso, nova proposta foi submetida pelo grupo de pesquisa junto ao edital de apoio a Grupos de Pesquisa Emergentes -PRONEM disponibilizado pela FAPEAM.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACS. American Cancer Society Guideline for Colorectal Cancer Screening. V.1-2024. 2024.

AFANADOR, Carlos Humberto *et al.* Caracterización molecular de pacientes con cáncer colorrectal. **Biomédica**, v. 42, n. Sp. 1, p. 154–171, 1 maio 2022.

AGGARWAL, Nikhil; QUAGLIA, Alberto; MCPHAIL, Mark J. W. Systematic review and meta-analysis of tumour microsatellite-instability status as a predictor of response to fluorouracil-based adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 37, n. 1, p. 35–46, jan. 2022.

AHMAD, Rehan *et al.* Emerging trends in colorectal cancer: Dysregulated signaling pathways (Review). **International Journal of Molecular Medicine**, v. 47, n. 3, p. 14, 7 jan. 2021.

AMATO, Martina; FRANCO, Renato; FACCHINI, Gaetano. Microsatellite Instability: From the Implementation of the Detection to a Prognostic and Predictive Role in Cancers. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 15, p. 8726, 5 ago. 2022.

AMERICAN CANCER SOCIETY,. **Colorectal Cancer Risk Factors**. , 29 jan. 2024. . Acesso em: 24 mar. 2024

ANDRÉ, T. *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study. **Annals of Oncology**, v. 36, n. 3, p. 277–284, 1 mar. 2025.

ASLAM, Akhmed *et al.* Increased protein expression of interleukin-10 and its signalling molecules in colon cancer progression: potential prognostic and therapeutic targets. **Discover Oncology**, v. 16, n. 1, p. 637, 29 abr. 2025.

BAZZICHETTO, Chiara *et al.* Interleukin-8 in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Its Potential Role as a Prognostic Biomarker. **Biomedicines**, v. 10, n. 10, p. 2631, 19 out. 2022.

BENATTI, Piero *et al.* Microsatellite Instability and Colorectal Cancer Prognosis. **Clinical Cancer Research**, v. 11, n. 23, p. 8332–8340, 1 dez. 2005.

BERARDINELLI, Gustavo Noriz *et al.* Association of microsatellite instability (MSI) status with the 5-year outcome and genetic ancestry in a large Brazilian cohort of colorectal cancer. **European Journal of Human Genetics**, v. 30, n. 7, p. 824–832, jul. 2022.

BOLAND, C. Richard; GOEL, Ajay. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. **Gastroenterology**, v. 138, n. 6, p. 2073- 2087.e3, maio 2010a.

BOLAND, C. Richard; GOEL, Ajay. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. **Gastroenterology**, v. 138, n. 6, p. 2073- 2087.e3, jun. 2010b.

BOLAND, C. Richard; GOEL, Ajay; PATEL, Swati G. The genetic and epigenetic landscape of early-onset colorectal cancer. **Colorectal Cancer**, v. 9, n. 3, p. CRC23, 21 out. 2020.

BOROWCZAK, Jędrzej *et al.* The Role of Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Colorectal Carcinoma—Recent Findings and Review. **Biomedicines**, v. 10, n. 7, p. 1670, 11 jul. 2022.

BRAUMÜLLER, Heidi *et al.* The Cytokine Network in Colorectal Cancer: Implications for New Treatment Strategies. **Cells**, v. 12, n. 1, p. 138, 29 dez. 2022.

BURNETT-HARTMAN, Andrea N. *et al.* An Update on the Epidemiology, Molecular Characterization, Diagnosis, and Screening Strategies for Early-Onset Colorectal Cancer. **Gastroenterology**, v. 160, n. 4, p. 1041–1049, mar. 2021.

CAMPANELLA, Nathália C. *et al.* Optimization of a pentaplex panel for MSI analysis without control DNA in a Brazilian population: correlation with ancestry markers. **European Journal of Human Genetics**, v. 22, n. 7, p. 875–880, jul. 2014.

CAMPOS, Antonio Hugo José Fróes Marques *et al.* Predictive biomarkers in colorectal adenocarcinoma – a Brazilian perspective on current and future practices. **ResearchGate**, 9 ago. 2025.

CAMPOS, Samara Bomfim Gomes *et al.* Interleukin-6 and triceps skinfold are associated with severity/cancer stage in newly-diagnosed colorectal cancer patients. **Nutr Hosp**, v. 38, n. 5, p. 1034–1039, 2021.

CERVANTES, A. *et al.* Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. **Annals of Oncology**, v. 34, n. 1, p. 10–32, 1 jan. 2023.

CHEN, Jieli *et al.* Microsatellite Status Detection of Colorectal Cancer: Evaluation of Inconsistency between PCR and IHC. **Journal of Cancer**, v. 14, n. 7, p. 1132–1140, 2023.

CHEN, Liuxiang; YE, Liansong; HU, Bing. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: Molecular Genetics and Precision Medicine. **Biomedicines**, v. 10, n. 12, p. 3207, 10 dez. 2022.

CHOI, Bernard C. K. *et al.* The Pan American Health Organization-adapted Hanlon method for prioritization of health programs. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 43, p. 1, 8 jul. 2019.

CHONOV, Dimitur Chavdarov *et al.* IL-6 Activities in the Tumour Microenvironment. Part 1. **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**, v. 7, n. 14, p. 2391–2398, 20 jul. 2019.

COORAY, Prasad D.; COOPER, Nicole Jane. Young-onset metastatic colorectal cancer: an opportunity and a vision for progress in cancer. **Medical Oncology (Northwood, London, England)**, v. 42, n. 4, p. 95, 2025.

CUI, Guanglin. TH9, TH17, and TH22 Cell Subsets and Their Main Cytokine Products in the Pathogenesis of Colorectal Cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 9, p. 1002, 4 out. 2019.

CUI, Guanglin. Immune battle at the premalignant stage of colorectal cancer: focus on immune cell compositions, functions and cytokine products. 2020.

CUI, Guanglin *et al.* Cytokine-mediated crosstalk between cancer stem cells and their inflammatory niche from the colorectal precancerous adenoma stage to the cancerous stage: Mechanisms and clinical implications. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 1057181, 17 nov. 2022.

CUI, Guoliang *et al.* Colorectal Cancer: Histopathological profile and prevalence of DNA repair system deficiency in patients submitted to surgical treatment in a university hospital. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva : ABCD**, v. 36, 2023.

DE PALMA, Fatima *et al.* The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. **Cancers**, v. 11, n. 7, p. 1017, 20 jul. 2019.

DEKKER, Evelien *et al.* Colorectal cancer. **The Lancet**, v. 394, n. 10207, p. 1467–1480, out. 2019.

EVARD *et al.* Microsatellite Instability: Diagnosis, Heterogeneity, Discordance, and Clinical Impact in Colorectal Cancer. **Cancers**, v. 11, n. 10, p. 1567, 15 out. 2019.

FEARON, E. R.; VOGELSTEIN, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. **Cell Press**, v. 61, p. 759–767, jun. 1990.

FENG, Shouhan *et al.* Postoperative serum interleukin-6 levels correlate with survival in stage I–III colorectal cancer. **BMC Gastroenterology**, v. 23, n. 1, p. 156, 16 maio 2023.

FLISS-ISAKOV, Naomi *et al.* Ultra-Processed Food Intake and Smoking Interact in Relation with Colorectal Adenomas. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. 3507, 14 nov. 2020.

FREBOURG, Thierry *et al.* Guidelines for the Li–Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. The European Reference Network GENTURIS. **European Journal of Human Genetics**, v. 28, n. 10, p. 1379–1386, out. 2020.

GANDINI, Annalice *et al.* The role of immunotherapy in microsatellites stable metastatic colorectal cancer: state of the art and future perspectives. **Frontiers in Oncology**, v. 13, p. 1161048, 3 maio 2023.

GAO, Wenxing *et al.* The association between the body roundness index and the risk of colorectal cancer: a cross-sectional study. **Lipids in Health and Disease**, v. 22, n. 1, p. 53, 18 abr. 2023.

GONZÁLEZ-GARZA, Maria Tereza; ELVA CRUZ-VEGA, Delia; MALDONADO-BERNAL, Carmen. IL10 as Cancer Biomarker. **Translational Research in Cancer**, 3 fev. 2020.

GRECO, Luana *et al.* Microsatellite Instability and Immune Response: From Microenvironment Features to Therapeutic Actionability—Lessons from Colorectal Cancer. **Genes**, v. 14, n. 6, p. 1169, 27 maio 2023.

GRETEN, Florian R.; GRIVENNIKOV, Sergei. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. jul. 2019.

GUPTA, Samir; BHARTI, Balambal; AHNEN, Dennis J. Potential impact of family history–based screening guidelines on the detection of early-onset colorectal cancer. **Cancer**, v. 126, n. 13, p. 3013–3020, jul. 2020.

HAUSE, Ronald J. *et al.* Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. **Nature Medicine**, v. 22, n. 11, p. 1342–1350, nov. 2016.

HENRIQUE BAPTISTA BARBOSA MARKUS, Matheus *et al.* Descentralização dos serviços de saúde do Amazonas: uma pendência inadiável. **Revista Amazônia Moderna**, v. 4, n. 1, 1 ago. 2024.

HOLTEDAHL, Knut. Symptoms and signs of colorectal cancer, with differences between proximal and distal colon cancer: a prospective cohort study of diagnostic accuracy in primary care. **BMC Family Practice**, v. 22, n. 1, p. 148, dez. 2021.

HOSSAIN, Md. Sanower *et al.* Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. **Cancers**, v. 14, n. 7, p. 1732, 29 mar. 2022.

IARC. **Cancer and Alcohol**. [International Agency for Research on Cancer]. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/causes/alcohol/home>. [S.l.: S.n.]. . Acesso em: 5 set. 2024.

IBGE. **IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo Demográfico 2022: população por cor ou raça. Brasília:** Disponível em: <<https://educa.ibge.gov.br/jovens/conheca-o-brasil/populacao/18319-cor-ou-raca.html>>. Acesso em: 11 set. 2025.

INCA,. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional De Câncer, 2023.

INTERVENTIONS, IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive. 1. COLORECTAL CANCER. *In: Colorectal cancer screening*. [S.l.]: International Agency for Research on Cancer, 2019.

ISLAS, Jose Francisco; QUIROZ-REYES, Adriana G.; DELGADO-GONZALEZ, Paulina. Cancer Stem Cells in Tumor Microenvironment of Adenocarcinoma of the Stomach, Colon, and Rectum. **Cancers**, v. 14, n. 16, p. 3948, 16 ago. 2022.

JAKOB, Daniel *et al.* Microsatellite instability is highly prevalent in older patients with colorectal cancer. **Frontiers in Surgery**, v. 11, p. 1288061, 27 mar. 2024.

JANG, Mi; KWON, Yujin; KIM, Hoguen. Microsatellite instability test using peptide nucleic acid probe-mediated melting point analysis: a comparison study. **BMC Cancer**, v. 18, n. 1, p. 1218, dez. 2018.

JOHDI, Nor Adzimah; SUKOR, Nur Fazilah. Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 1624, 18 set. 2020.

JOHN KENNETH, Mutebi; TSAI, Hsin-Chi; FANG, Chuan-Yin. Diet-mediated gut microbial community modulation and signature metabolites as potential biomarkers for early diagnosis, prognosis, prevention and stage-specific treatment of colorectal cancer. **Journal of Advanced Research**, v. 52, p. 45–57, out. 2023.

KEIVANLOU, Mohammad-Hosseini; AMINI-SALEHI, Ehsan; JAVID, Mona. Association between smoking and colorectal cancer in Eastern Mediterranean Regional Office (EMRO): A systematic review and meta-analysis. **Saudi Journal of Gastroenterology**, v. 29, n. 4, p. 204–211, jul. 2023.

KHACHATRYAN, V. *et al.* Suppression and azimuthal anisotropy of prompt and nonprompt J/ψ production in PbPb collisions at $\sqrt{s_{NN}} = 2.76$ TeV. **The European Physical Journal C**, v. 77, n. 4, p. 252, abr. 2017.

KIM, Namjoo *et al.* Detection of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer Patients With a Plasma-Based Real-Time PCR Analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 758830, 8 dez. 2021.

KOBELT, Dennis; ZHANG, Chenyu; CLAYTON-LUCEY, Isabelle Ailish. Pro-inflammatory TNF- α and IFN- γ Promote Tumor Growth and Metastasis via Induction of MACC1. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 980, 27 maio 2020.

LECARPENTIER, Yves *et al.* Multiple Targets of the Canonical WNT/ β -Catenin Signaling in Cancers. **Frontiers in Oncology**, v. 9, p. 1248, 18 nov. 2019.

LI, Baosong; WANG, Fengxia; MA, Chong. Predictive value of IL-18 and IL-10 in the prognosis of patients with colorectal cancer. **Oncology Letters**, 8 maio 2019.

LI, Hengjing *et al.* Association of Body Mass Index With Risk of Early-Onset Colorectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. **American Journal of Gastroenterology**, v. 116, n. 11, p. 2173–2183, nov. 2021.

LI, Kai *et al.* Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. **Cancer Cell International**, v. 20, n. 1, p. 16, 13 jan. 2020.

LI, Qing *et al.* Signaling pathways involved in colorectal cancer: pathogenesis and targeted therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 9, n. 1, p. 266, 7 out. 2024.

LI, Wenchang *et al.* Cytokine concentration in peripheral blood of patients with colorectal cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1175513, 30 mar. 2023.

LIMA, Jéssica Ferreira De *et al.* CÂNCER COLORRETAL, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO: REVISÃO DE LITERATURA. **Arquivos do Mudi**, v. 23, n. 3, p. 315–329, 2019.

LIN, Anqi; ZHANG, Jian; LUO, Peng. Crosstalk Between the MSI Status and Tumor Microenvironment in Colorectal Cancer. ago. 2020.

LIU, Zaoqu; WENG, Siyuan; DANG, Qin. Gene interaction perturbation network deciphers a high-resolution taxonomy in colorectal cancer. **eLife**, v. 11, p. e81114, 8 nov. 2022.

LUCHINI, C. *et al.* ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. **Annals of Oncology**, v. 30, n. 8, p. 1232–1243, ago. 2019.

LUDFORD, Kaysia *et al.* Neoadjuvant Pembrolizumab in Localized Microsatellite Instability High/Deficient Mismatch Repair Solid Tumors. **Journal of Clinical Oncology**, v. 41, n. 12, p. 2181–2190, 20 abr. 2023.

LUO, Qingwei *et al.* Trends in colon and rectal cancer mortality in Australia from 1972 to 2015 and associated projections to 2040. **Scientific Reports**, v. 12, p. 3994, 7 mar. 2022.

MALKI, Ahmed; ELRUZ, Rasha Abu; GUPTA, Ishita. Molecular Mechanisms of Colon Cancer Progression and Metastasis: Recent Insights and Advancements. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 1, p. 130, 24 dez. 2020.

MANISHA, Nigam *et al.* Evaluation of the association of chronic inflammation and cancer: Insights and implications. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 164, p. 115015, 1 ago. 2023.

MANUAL MSD,. Câncer colorretal - Distúrbios digestivos - Manual MSD Versão Saúde para a Família. mar. 2021.

MARYAM, Sajida; KRUKIEWICZ, Katarzyna; HAQ, Ihtisham Ul. Interleukins (Cytokines) as Biomarkers in Colorectal Cancer: Progression, Detection, and Monitoring. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 9, p. 3127, 25 abr. 2023.

MCNABB, Sarah; HARRISON, Tabitha A.; ALBANES, Demetrius. Meta-analysis of 16 studies of the association of alcohol with colorectal cancer. **International Journal of Cancer**, v. 146, n. 3, p. 861–873, fev. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Adenocarcinoma de cólon e reto. Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT.**, 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar-protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt-do-adenocarcinoma-de-colon-e-reto>>. Acesso em: 21 ago. 2025

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Câncer de Cólon e Reto — Ministério da Saúde.** Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/c/cancer-de-colon-e-reto/view>>. Acesso em: 13 set. 2025.

MIRLEKAR, Bhalchandra; PYLAYEVA-GUPTA, Yuliya. IL-12 Family Cytokines in Cancer and Immunotherapy. **Cancers**, v. 13, n. 2, p. 167, 6 jan. 2021.

MORGAN, Eileen; ARNOLD, Melina; GINI, A. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. **Gut**, v. 72, n. 2, p. 338–344, fev. 2023.

MORRIS, Van K.; KENNEDY, Erin B.; BAXTER, Nancy N. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 41, n. 3, p. 678–700, 20 jan. 2023.

MURPHY, Neil; MORENO, Victor; HUGHES, David J. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 69, p. 2–9, out. 2019.

NGUYEN, Long H.; GOEL, Ajay; CHUNG, Daniel C. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. **Gastroenterology**, v. 158, n. 2, p. 291–302, jan. 2020.

NICE. Suspected Cancer: Recognition and Referral. National Institute for Health and Care Excellence (UK). ago. 2023.

NOURI NOJADEH, Jafar *et al.* Evaluation of microsatellite instability in tumor and tumor marginal samples of sporadic colorectal cancer using mononucleotide markers. **EXCLI Journal**, v. 17, p. 945–951, 24 set. 2018.

NOWAK, Jonathan A.; YURGELUN, Matthew B.; BRUCE, Jacqueline L. Detection of Mismatch Repair Deficiency and Microsatellite Instability in Colorectal Adenocarcinoma by Targeted Next-Generation Sequencing. **The Journal of Molecular Diagnostics**, v. 19, n. 1, p. 84–91, jan. 2017.

OLIVEIRA, Jossiane Teixeira De *et al.* Falta de acesso aos serviços de saúde por mulheres no contexto da pandemia de COVID-19: interseccionando cor da pele, renda e escolaridade. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 30, n. 5, p. e18802023, maio 2025.

OLKINUORA, Alisa *et al.* Molecular Basis of Mismatch Repair Protein Deficiency in Tumors from Lynch Suspected Cases with Negative Germline Test Results. **Cancers**, v. 12, n. 7, p. 1853, 9 jul. 2020.

PAN, Yueyun *et al.* Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 583084, 3 dez. 2020.

PEĆINA-ŠLAUS, Nives *et al.* Mismatch Repair Pathway, Genome Stability and Cancer. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 7, p. 122, 26 jun. 2020.

PECQUEUX, Mathieu *et al.* Preoperative IL-8 levels as prognostic indicators of overall survival: an extended follow-up in a prospective cohort with colorectal liver metastases. **BMC Cancer**, v. 24, n. 1, p. 90, 17 jan. 2024.

PEI, Junpeng; GAO, Yuye; WU, Aiwen. An inflammation-related subtype classification for analyzing tumor microenvironment and clinical prognosis in colorectal cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 15, p. 1369726, 29 abr. 2024.

PICIOTTI, Roberto *et al.* Mismatch Repair Status Characterization in Oncologic Pathology: Taking Stock of the Real-World Possibilities. **Journal of Molecular Pathology**, v. 2, n. 2, p. 93–100, 1 abr. 2021.

PROVENZALE, Dawn; NESS, Reid M.; LLOR, Xavier. NCCN Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 2.2020: Featured Updates to the NCCN Guidelines. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 18, n. 10, p. 1312–1320, out. 2020.

PUCCI, Marcella Dellatorre *et al.* Perfil Clínico-Epidemiológico do Câncer Colorretal na Região Oeste do Paraná, Brasil, 2016-2018. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, p. e-113143, 24 jan. 2023.

PUZZONO, Marta; MANNUCCI, Alessandro; GRANNÒ, Simone. The Role of Diet and Lifestyle in Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review. **Cancers**, v. 13, n. 23, p. 5933, 25 nov. 2021.

RIZZOTTO, Maria Lucia Frizon *et al.* Acesso aos serviços de saúde em áreas remotas da Amazônia brasileira: desafios e perspectivas. v. 45, p. 1003–1017, 2021.

ROBERT A SMITH,. Early colorectal cancer detection-Current and evolving challenges in evidence, guidelines, policy, and practices. **Advances in Cancer Research**, v. 151, n. 2021, p. 69–107, 22 abr. 2021.

ROCHA, Vinícius Sussuarana *et al.* MALIGNANT COLON NEOPLASIA IN THE LEGAL AMAZON: A 10-YEAR PROFILE. *In*: Thieme Revinter Publicações Ltda., 25 abr. 2025. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0045-1808668>>. Acesso em: 11 set. 2025

RYCHTER, Anna Maria *et al.* Why Does Obesity as an Inflammatory Condition Predispose to Colorectal Cancer? **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 7, p. 2451, 23 mar. 2023.

SANTOS, Marceli De Oliveira *et al.* Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, 6 fev. 2023.

SAWICKI, Tomasz; RUSZKOWSKA, Monika; DANIELEWICZ, Anna. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. **Cancers**, v. 13, n. 9, p. 2025, 22 abr. 2021.

SCHAEDLER, Anelise Camila *et al.* Socio-demographic disparities in colorectal cancer in Brazil, 1990-2019. **Saúde em Debate**, v. 48, n. 143, p. e8880, out. 2024.

SCHALPER, Kurt A.; SANMAMED, Miguel F.; MELERO, Ignacio. Elevated serum interleukin-8 is associated with enhanced intratumor neutrophils and reduced clinical benefit of immune-checkpoint inhibitors. **Nature Medicine**, v. 26, n. 5, p. 688–692, maio 2020.

SHAKHPAZYAN, Nikolay; MIKHALEVA, Liudmila; BEDZHANYAN, Arkady. Cellular and Molecular Mechanisms of the Tumor Stroma in Colorectal Cancer: Insights into Disease Progression and Therapeutic Targets. **Biomedicines**, v. 11, n. 9, p. 2361, 23 ago. 2023.

SHIRI, Ahmad Mustafa *et al.* IL-10 dampens antitumor immunity and promotes liver metastasis via PD-L1 induction. **Journal of Hepatology**, v. 80, n. 4, p. 634–644, 1 abr. 2024.

SHRESTHA, Kul S.; TUOMINEN, Minna M.; KAUPPI, Liisa. *Mlh1* heterozygosity and promoter methylation associates with microsatellite instability in mouse sperm. **Mutagenesis**, v. 36, n. 3, p. 237–244, 7 jul. 2021.

SIEGEL, Rebecca L.; WAGLE, Nikita Sandeep; CERCEK, Andrea. Colorectal cancer statistics, 2023. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 73, n. 3, p. 233–254, maio 2023.

SIERRA, Isabel; PÉREZ-MAYORAL, Julyann; ROSADO, Kathia. Implementation of Universal Colorectal Cancer Screening for Lynch Syndrome in Hispanics Living in Puerto Rico. **Journal of Racial and Ethnic Health Disparities**, v. 8, n. 5, p. 1185–1191, out. 2021.

STYK, Jakub; PÖS, Zuzana; PÖS, Ondrej. Microsatellite instability assessment is instrumental for Predictive, Preventive and Personalised Medicine: status quo and outlook. **EPMA Journal**, v. 14, n. 1, p. 143–165, 25 jan. 2023.

SU, Jiao *et al.* The global burden and trends analysis of early-onset colorectal cancer attributable to dietary risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a secondary analysis for the global burden of disease study 2019. **Frontiers in Nutrition**, v. 11, p. 1384352, 31 maio 2024.

SVEEN, Anita; KOPETZ, Scott; LOTHE, Ragnhild A. Biomarker-guided therapy for colorectal cancer: strength in complexity. **Nature reviews. Clinical oncology**, v. 17, n. 1, p. 11–32, jan. 2020.

TANG, Erjiang *et al.* Clinical performance of the TrueMark™ MSI assay for microsatellite instability detection in a Chinese colorectal cancer cohort. **Gene**, v. 927, p. 148745, nov. 2024.

THERMO FISHER SCIENTIFIC. **TrueMark™ MSI Assay, For Microsatellite Instability Testing**. [S.l.: S.n.]. Disponível em: <https://documents.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/MAN0018868_MSI%20Assay_UG.pdf>. Acesso em: 14 out. 2025.

TOLEDO, Camila Mendes *et al.* ANALYSIS OF THE TRACKING INITIATIVES OF COLORECTAL CANCER IN BRAZIL. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 60, n. 4, p. 450–462, nov. 2023.

TONG, Guo-Jun *et al.* Comparison of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of our data. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 9, n. 7, p. 148–161, 10 nov. 2018.

TOPAL, U. *et al.* The relationship between microsatellite instability in colorectal adenocarcinoma and tumor budding and histopathological parameter. v. 27-N. 20, p. 9793–9800, out. 2023.

UMAR, A.; BOLAND, C. R.; TERDIMAN, J. P. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 96, n. 4, p. 261–268, 18 fev. 2004.

VUIK, Fanny Er; NIEUWENBURG, Stella Av; BARDOU, Marc. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. **Gut**, v. 68, n. 10, p. 1820–1826, out. 2019.

WANG, Chi-Chih; SUNG, Wen-Wei; YAN, Pei-Yi. Favorable colorectal cancer mortality-to-incidence ratios in countries with high expenditures on health and development index: A study based on GLOBOCAN database. **Medicine**, v. 100, n. 41, p. e27414, 15 out. 2021.

WANG, Liang; HE, Xiaosheng; UGAI, Tomotaka. Risk Factors and Incidence of Colorectal Cancer According to Major Molecular Subtypes. **JNCI Cancer Spectrum**, v. 5, n. 1, p. pkaa089, 5 jan. 2021.

WANG, Xiao *et al.* Clinicopathological and prognostic features of colorectal mucinous adenocarcinomas: a systematic review and meta-analysis. **BMC Cancer**, v. 24, n. 1, p. 1161, 19 set. 2024.

WHO. **Colorectal cancer-World Health Organization (WHO)**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>>. Acesso em: 14 set. 2025.

WU, Fei *et al.* Association of preserved vegetable consumption and prevalence of colorectal polyps: results from the Lanxi Pre-colorectal Cancer Cohort (LP3C). v. 61, abr. 2022.

WU, Jianmin; WANG, Shan; ZHENG, Bo. Modulation of Gut Microbiota to Enhance Effect of Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 669150, 29 jun. 2021.

WU, Shafei; LIU, Xiaoding; WANG, Jing. DNA Mismatch Repair Deficiency Detection in Colorectal Cancer by a New Microsatellite Instability Analysis System. **Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences**, v. 12, n. 2, p. 145–154, jun. 2020.

XI, Yue; XU, Pengfei. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. **Translational Oncology**, v. 14, n. 10, p. 101174, out. 2021.

XU, Kailun *et al.* Molecular characterization of colorectal mucinous adenocarcinoma and adenocarcinoma, not otherwise specified, identified by multiomic data analysis. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 10, 5 abr. 2023.

XU, Wei; HE, Yazhou; WANG, Yuming. Risk factors and risk prediction models for colorectal cancer metastasis and recurrence: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. **BMC Medicine**, v. 18, n. 1, p. 172, dez. 2020.

YAEGER, Rona *et al.* Clinical Sequencing Defines the Genomic Landscape of Metastatic Colorectal Cancer. **Cancer Cell**, v. 33, n. 1, p. 125–136.e3, jan. 2018.

YAKUSHINA, Valentina *et al.* Microsatellite Instability Detection: The Current Standards, Limitations, and Misinterpretations. v. v. 7, 2023.

YAMAMOTO, Hiroyuki *et al.* Microsatellite instability: A 2024 update. **Cancer Science**, v. 115, n. 6, p. 1738–1748, 25 mar. 2024.

YAMAMOTO, Tsunenori *et al.* IL-6 Levels Correlate with Prognosis and Immunosuppressive Stromal Cells in Patients with Colorectal Cancer. **ResearchGate**, 10 ago. 2025.

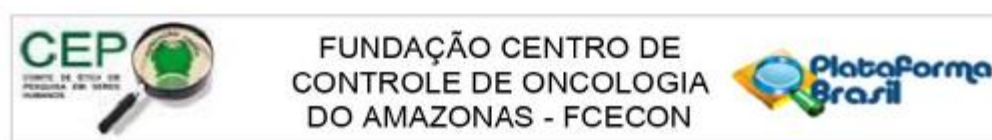
YANG, Zhengdong *et al.* Molecular Complexity of Colorectal Cancer: Pathways, Biomarkers, and Therapeutic Strategies. **Cancer Management and Research**, v. Volume 16, p. 1389–1403, out. 2024.

ZHANG, Yiwei *et al.* Mucinous histology is associated with poor prognosis in locally advanced colorectal adenocarcinoma treated with postoperative first-line adjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 48, n. 10, p. 2075–2081, 1 out. 2022.

ZOU, Hao *et al.* Nutritional and inflammatory indicators differ among patients with colorectal cancer with distinct microsatellite stability statuses. maio 2025.

ANEXO

12.1 Aprovação do projeto pelo comitê de ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DO ESPECTRO MOLECULAR E CLÍNICO DO CÂNCER COLORRETAL: DA EPIDEMIOLOGIA E QUALIDADE DE VIDA À GENÉTICA E ANÁLISES ÔMICAS

Pesquisador: VALQUIRIA DO CARMO ALVES MARTINS

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 52343821.2.0000.0004

Instituição Proponente: Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado Amazonas - FCECON

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

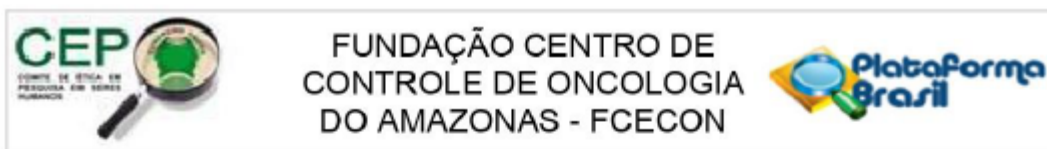
Número do Parecer: 5.180.654

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto",

"Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1831358 de 14/12/2021) e dos demais arquivos anexados na PB.

Introdução: Com exceção das neoplasias de pele não melanoma, o Câncer Colorretal (CCR) é terceiro tumor mais incidente no mundo. Para cada ano do triênio 2020 – 2022, o Instituto Nacional do Câncer, estima 20.540 casos novos em homens e 20.470 em mulheres no Brasil. O aumento de casos se deve ao crescimento e envelhecimento da população, aos fatores de riscos relacionados, bem como, nos últimos anos, pela melhora de notificação do rastreamento de casos. A sobrevida dos pacientes está intimamente relacionada ao diagnóstico histopatológico da doença e o contexto socioeconômico que se insere. **Objetivo:** Descrever o perfil sociodemográfico, a microbiota tecidual e fecal, o perfil imuno-histoquímico relacionados a prognóstico, tratamento e a qualidade de vida de pacientes com Câncer Colorretal em unidade de referência em oncologia no Amazonas. **Métodos:** Trata-se de um estudo longitudinal prospectivo com abordagem quantitativa, a ser realizado na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas. A amostragem será constituída de 150 dos pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de Câncer Colorretal atendidos no período de 2021/2 a 2025/1, identificados através da demanda espontânea do ambulatório da instituição. Serão utilizados como instrumento da



Continuação do Parecer: 5.180.654

coleta de dados clínicos e biológicos um formulário de perguntas estruturadas e o questionário EORTC QLQ - C30+QLQ-CR29 (versão 3.0.) para a avaliação da qualidade de vida. Resultados esperados: Com os resultados do estudo, espera-se subsidiar informações para desenvolver estratégias, tanto no quesito prevenção, diagnóstico precoce e avaliação de qualidade de vida, bem como ampliar o entendimento da comunidade científica no que tange ao prognóstico da doença associado aos fatores que serão objeto desta pesquisa, dando luz a novos protocolos assistenciais de tratamento multimodal no câncer Colorretal.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

Caracterizar o perfil clínico, epidemiológico, imunológico, aspectos celulares e moleculares e microbiota, bem como, avaliar a qualidade de vida dos pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de câncer colorretal atendidos na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas.

Objetivos específicos:

- 1) Descrever os aspectos sociodemográficos e clínicos dos pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de câncer colorretal;
- 2) Avaliar a qualidade de vida dos pacientes com Câncer de Colorretal submetidos a tratamento na FCECON;
- 3) Investigar o perfil imunológico dos pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de câncer colorretal;
- 4) Realizar a caracterização genética de oncogenes e genes supressores relacionados ao Câncer Colorretal em amostra de tecido e biópsia líquida (ctDNA);
- 5) Descrever a prevalência de instabilidade de microssatélites em lesões colorretais;
- 6) Avaliar o envolvimento de micro-RNAs com câncer colorretal visando a formulação de novos protocolos de pesquisa com aplicabilidade para diagnóstico, melhor compreensão clínica e de respostas a tratamentos.
- 7) Descrever o perfil da microbiota intestinal de pacientes com câncer colorretal e associar a microbiota intestinal com a lateralidade do tumor relacionando ao prognóstico da doença.
- 8) Associar resposta ao tratamento (Follow up de 4 anos) com a qualidade de vida, o perfil imunológico, além da microbiota residente e transiente dos pacientes
- 9) Realizar o aconselhamento genético dos familiares de pacientes com Câncer de Colorretal com risco para Síndromes de Predisposição a Câncer Hereditário.

Endereço: Rua Francisco Orellana, 215 - Planalto - 3º andar

Bairro: S/N

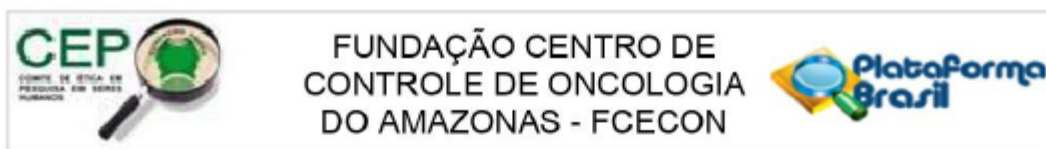
CEP: 69.040-010

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3655-4774

E-mail: comite.etica.pesquisa@fcecon.am.gov.br



Continuação do Parecer: 5.180.654

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Quanto aos riscos os pesquisadores dizem que como o projeto será incluso e adaptado na rotina, os pacientes que preencherem os critérios de inclusão, durante a consulta de rotina (antes do procedimento cirúrgico), serão abordados no serviço de cirurgia oncológica ou no serviço de endoscopia da FCECON. Os riscos estão relacionados à desconforto ou constrangimento ao responder a entrevista e o questionário, relacionado ao fato de poder lembrar-se de momentos tristes e difíceis da doença. Também pode haver o risco de vazamento de dados, portanto, para minimizar estes riscos a equipe será treinada com um curso de boas práticas em pesquisa clínica. É importante lembrar que a abordagem será feita por profissionais da área da saúde, os quais ao perceberem qualquer impacto psicológico gerado ao participante, o encaminharão ao setor de psicologia da unidade. Toda informação obtida no estudo será confidencial e os dados serão utilizados apenas pela equipe do estudo, que se comprometem em manter o sigilo dos dados obtidos. Aos familiares incluídos através do aconselhamento genético, os riscos estão relacionados a possíveis impactos na vida do familiar do paciente, caso confirme ser portador de alteração genética associada ao desenvolvimento do CCR. O conhecimento do risco genético pode impactar em níveis elevados de ansiedade de maneira que afete seu empenho nas atividades do dia a dia. Para minimizar estes riscos a equipe de pesquisa (grupo de genética - enfermeira, bióloga e médica oncogeneticista) conta com profissionais que irão acompanhar os testados positivos por no mínimo 4 anos.

Como benefícios, citam que a realização deste estudo deve possibilitar novas ferramentas para diagnóstico/prognóstico para o Câncer de Colorretal, permitindo o desenvolvimento de protocolos de ensaios de biologia molecular a serem implementados na rotina de atendimento aos pacientes. Além de proporcionar o conhecimento quanto as características moleculares de tumores de pacientes com CCR e investigando mutações genéticas e padrão metagenômico, considerados como patogênicos ou relacionadas à resistência ao tratamento. Conforme descrito anteriormente, a falta de estudos genéticos no CCR contribui para a falta de informação e aplicação de tratamentos mais pontuais, como atualmente descrito em diferentes ensaios clínicos visando a "Medicina de Precisão". Os dados a serem obtidos na FCECON somados aos que serão adquiridos nas outras regiões brasileiras, proporcionarão um conhecimento e um entendimento mais fidedigno sobre a prevalência de mutações genéticas ligadas ao CCR e seus tipos na população desse estudo, servindo como base para a construção de novas hipóteses e realização de pesquisas futuras.

Os benefícios gerados através do rastreamento genético ao familiar, possibilitam atenção quanto

Endereço: Rua Francisco Orellana, 215 - Planalto - 3º andar

Bairro: S/N

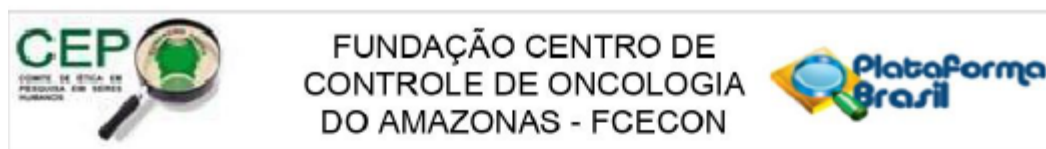
CEP: 69.040-010

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3655-4774

E-mail: comite.etica.pesquisa@fcecon.am.gov.br



Continuação do Parecer: 5.180.654

ao acompanhamento com oncologista ou especialista da área e realização de exames para diagnóstico precoce da doença conforme recomendações estabelecidas para casos de câncer hereditário, possibilitando a identificação de casos ainda não afetados pela doença e chances reais de sucesso ao tratamento.

Riscos e benefícios estão condizentes com a pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de extrema relevância que trará dados importantes para o estado do Amazonas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Folha de rosto - apresentado
2. Termo de anuência do pesquisador: apresentado
3. Termo de anuência institucional: apresentado
4. Anuências dos setores envolvidos: apresentados
5. Anuência da fonte patrocinadora: apresentada
6. TCLE: apresentado o do participante da pesquisa com câncer colorretal e do familiar
7. Termo do biorrepositorio: apresentado
8. Brochura do projeto: apresentado e necessita de adequação quanto ao objetivo específico.
9. Cronograma: apresentado
10. Orçamento: apresentado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as solicitações foram atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto devera ser reapresentado com as devidas correções no prazo de 30 dias a partir da liberação do mesmo ao pesquisador.

Lembrando que existe o compromisso do pesquisador em divulgar os resultados da pesquisa (Res. CNS 5102016, Artigo 3o, Inciso IV).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1831358.pdf	14/12/2021 11:12:47		Aceito
Brochura Pesquisa	ProjetoCCRcorrigir091221.docx	14/12/2021	VALQUIRIA DO	Aceito

Endereço: Rua Francisco Orellana, 215 - Planalto - 3º andar

Bairro: S/N

CEP: 69.040-010

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3655-4774

E-mail: comite.etica.pesquisa@fcecon.am.gov.br



FUNDAÇÃO CENTRO DE
CONTROLE DE ONCOLOGIA
DO AMAZONAS - FCECON



Continuação do Parecer: 5.180.854

Brochura Pesquisa	ProjetoCCRcorrigir091221.docx	11:11:49	CARMO ALVES MARTINS	Aceito
Outros	cartaresposta131221.pdf	14/12/2021 11:11:11	VALQUIRIA DO CARMO ALVES MARTINS	Aceito
Outros	cartaresposta251121.PDF	14/12/2021 11:10:47	VALQUIRIA DO CARMO ALVES MARTINS	Aceito
Brochura Pesquisa	ProjetoCCRcorrigir251121.docx	25/11/2021 13:30:35	VALQUIRIA DO CARMO ALVES MARTINS	Aceito
Outros	carta_de_anuencia_servicos291021.PDF	29/10/2021 11:10:03	VALQUIRIA DO CARMO ALVES MARTINS	Aceito
Outros	FAPEAM.pdf	29/10/2021 11:09:14	VALQUIRIA DO CARMO ALVES MARTINS	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Termo_biorrepositorio291021.doc	29/10/2021 11:07:03	VALQUIRIA DO CARMO ALVES MARTINS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_anuencia_pesquisadores291021.pdf	29/10/2021 11:06:25	VALQUIRIA DO CARMO ALVES MARTINS	Aceito
Outros	Parecer_cientifico.pdf	29/10/2021 11:05:48	VALQUIRIA DO CARMO ALVES MARTINS	Aceito
Outros	ProjetoCCRcorrigir271021.docx	29/10/2021 11:05:15	VALQUIRIA DO CARMO ALVES MARTINS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCCR271021semmarcacao.pdf	29/10/2021 11:03:18	VALQUIRIA DO CARMO ALVES MARTINS	Aceito
Outros	CartadeAnuencialInstitucional291021.pdf	29/10/2021 11:02:51	VALQUIRIA DO CARMO ALVES MARTINS	Aceito
Cronograma	cronograma.doc	29/10/2021 10:59:29	VALQUIRIA DO CARMO ALVES MARTINS	Aceito
Orçamento	orcamento.doc	29/10/2021 10:59:09	VALQUIRIA DO CARMO ALVES MARTINS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CCR_FAMILIAR291021.doc	29/10/2021 10:58:22	VALQUIRIA DO CARMO ALVES MARTINS	Aceito

Endereço: Rua Francisco Orellana, 215 - Planalto - 3º andar

Bairro: S/N

CEP: 69.040-010

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3655-4774

E-mail: comite.etica.pesquisa@fcecon.am.gov.br



FUNDAÇÃO CENTRO DE
CONTROLE DE ONCOLOGIA
DO AMAZONAS - FCECON



Continuação do Parecer: 5.180.854

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CCR291021.docx	29/10/2021 10:58:04	VALQUIRIA DO CARMO ALVES MARTINS	Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto_CCR.pdf	01/10/2021 15:33:32	VALQUIRIA DO CARMO ALVES MARTINS	Aceito
Outros	ficha_de_coleta_de_dados.pdf	30/09/2021 16:32:33	VALQUIRIA DO CARMO ALVES MARTINS	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.PDF	30/09/2021 16:31:08	VALQUIRIA DO CARMO ALVES MARTINS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 20 de Dezembro de 2021

Assinado por:
Lia Mizobe Ono
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Francisco Orellana, 215 - Planalto - 3º andar

Bairro: S/N

CEP: 69.040-010

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3655-4774

E-mail: comite.etica.pesquisa@fcecon.am.gov.br

13 ANEXO

13.1 Termo de Consentimento livre e esclarecido -TCLE



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

O (A) Sr (a) está sendo convidado a participar do projeto de *"ANÁLISE DO ESPECTRO MOLECULAR E CLÍNICO DO CÂNCER COLORRETAL: DA EPIDEMIOLOGIA E QUALIDADE DE VIDA À GENÉTICA E ANÁLISES ÔMICAS"*, a pesquisadora responsável é a Dra. Valquíria do Carmo A. Martins junto com o Dr. George Allan Villarouco da Silva e equipe. Os objetivos do estudo são: Conhecer como a doença apareceu e como o senhor (a) se sente nesse momento, iremos verificar como esta o seu intestino avaliando as suas fezes e o seu sangue. Outra coisa que também iremos observar é se a sua família tem o risco de ter a mesma doença que o senhor (a). P

O (A) Sr (a) está sendo convidado para participar desta pesquisa porque o senhor (a) foi diagnosticado com câncer colorretal e irá fazer tratamento aqui na Fcecon.

O (A) Sr (a). Tem de plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer momento, sem penalização alguma para o tratamento que recebe nesta instituição. O seu tratamento não mudará mesmo que o senhor (a) não queira participar.

Caso o senhor (a) participe da pesquisa será necessário fazer uma entrevista com os pesquisadores falando sobre você e sobre como a doença começou se o senhor (a) tem casos na sua família. Além disso, você irá responder ao questionário (QLQ C30 e QLQ-C30 MOD CR29) que quer saber sobre a sua qualidade de vida geral. Os pesquisadores acessarão o seu prontuário para procurar informações escritas pelo seu médico sobre seu caso e para completar informações que não ficaram claras durante a entrevista.

A aplicação do questionário e a entrevista serão realizadas após sua consulta de rotina, no mesmo dia, no ambulatório de cirurgia oncológica da Fcecon. É possível que durante a entrevista o senhor sinta algum desconforto ou poderá ficar com vergonha de responder a entrevista e o questionário relacionado ao fato de poder lembrar-se de momentos tristes e difíceis da doença. É importante lembrar que as perguntas serão feitas por profissionais da

Rubricas _____ (Participante)

Página 1 de 4

_____ (Pesquisador)

Fundação Centro de Controle de Oncologia
do Estado do Amazonas – FCECON
Rua Francisco Orellana nº 215 – Planalto
Fone (92) 3655-4600 – Fax (92) 3655-4762
Manaus – Am CEP:69040-010
www.fcecon.am.gov.br



_____ (Pesquisador)

Fundação Centro de Controle de Oncologia
do Estado do Amazonas – FCECON
Rua Francisco Orellana nº 215 – Planalto
Fone (92) 3655-4600 – Fax (92) 3655-4762
Manaus – Am CEP:69040-010
www.fcecon.am.gov.br





identificação, que garante o sigilo, o respeito à confidencialidade e à recuperação dos seus dados, para fornecimento de informações de seu interesse ou para a obtenção de consentimento específico para utilização em nova pesquisa;

Sua identidade pessoal e/ou profissional será excluída de todos e quaisquer produtos da pesquisa para fins de publicação científica. Caso a pesquisa lhe cause algum dano explicitado nos riscos ou ocorrido em razão de sua participação na pesquisa, seu direito de indenização será garantido de acordo com as legislações vigentes (item II.2.i, Res 466/2012/CNS e Constituição Federal Brasileira de 1988, artigo 5º, incisos V, X e XXVIII).

Com os resultados desta pesquisa, nós faremos a identificação de mudanças nas células do tumor e verificaremos como foi o resultado do tratamento utilizado no seu caso. Essas informações servirão para ajudar na escolha do tratamento de outros pacientes no futuro. Os benefícios da pesquisa podem não ser diretos ao senhor (a) mas poderá ajudar futuramente outros pacientes que irão se tratar na Fcecon.

Se achar necessário, o (a) Sr (a) dispõe de tempo para que possa refletir sobre sua participação, consultando, se necessário, seus familiares ou outras pessoas que possam ajudá-lo na tomada de decisão livre e esclarecida. (Res. 466/2012-CNS, IV.I.c)

O (A) Sr. (a). Pode entrar em contato com os pesquisadores responsáveis: Dra. Valquíria do Carmo A. Martins e Dr. George Allan Villarouco da Silva, (número disponível para contato: 981286213 e 98837-9411) e os colaboradores do projeto estarão disponíveis nesse número de telefone -36554774 ou no terceiro andar da Fundação Centro de Controle de oncologia – Fcecon, no Departamento de Ensino e pesquisa, para esclarecimento de qualquer dúvida que o senhor possa ter ou para dar qualquer informação que queira referente a sua participação no estudo, antes, durante ou depois do encerramento do projeto.

O (A) Sr (a). Também pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (CEP/FCECON) e com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), quando pertinente. O CEP/FCECON está situado no 3º andar da Fundação Centro de Controle de

Rubricas _____ (Participante)

Página 3 de 4

_____ (Pesquisador)



Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON) - Rua Francisco Orellana, 215, Planalto, CEP: 69040-01 - Manaus/AM, com horário de atendimento ao público em geral e aos pesquisadores às terças e quintas-feiras, das 08:00 às 12:00 horas; telefone: (92) 3655-4773 e e-mail: comite.etica.pesquisa@fcecon.am.gov. O CEP/FCECON é um colegiado multi e transdisciplinar, independente, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Este documento (TCLE) será elaborado em duas VIAS, que serão rubricadas em todas as suas páginas, exceto a com as assinaturas, e assinadas ao seu término pelo (a) Sr (a)., ou por seu representante legal, e pelo pesquisador responsável, ficando uma via com cada um.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e o objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi tratou de riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento. Assino o presente documento em duas vias de igual teor e forma, ficando uma em minha posse. Sendo assim, eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Manaus, ____, _____, ____

Assinatura do participante da pesquisa

Nome e Assinatura do pesquisador responsável

Rubricas _____ (Participante)

Página 4 de 4

_____ (Pesquisador)



14 ANEXO

14.1 Formulário de coleta de dados



FORMULÁRIO COLETA DE DADOS (1/2)

Paciente e Identificação no Projeto

Identificação do projeto:	
CÓDIGO DO PARTICIPANTE:	
Gênero:	() Masculino () Feminino
Data de nascimento:	Idade:
Dados sociodemográficos:	
Raça / Cor: () Branca () Parda () Negra () Amarela () Indígena	
Município de nascimento:	Estado:
Telefone:	Telefone acompanhante:
Dados comportamentais/epidemiológicos:	
Peso atual	Altura
IMC	CMC
Prática de esporte: () Sim () Não	
Tabagismo? : () Sim () Não Consumo de álcool? : () Sim () Não	
Consumo de comidas industrializadas: () Sim () Não	
Frequência/Semana () 1 a 7 () não sabe () + 7	
Come muita carne vermelha/processada (salsicha, calabresa, linguiça): : () Sim () Não	
Frequência/Semana () 1 a 7 () não sabe () + 7	
Consumo de carne salgada: () Sim () Não	
Frequência/Semana () 1 a 7 () não sabe () + 7	
Sintomatologia:	
() Assintomático () Dor abdominal () Perda ponderal () Massa abdominal palpável () Náuseas e vômitos () Febre () Hemorragia intestinal () Anemia () Constipação () Alteração de hábito intestinal () Distensão abdominal () Astenia () Toque retal alterado () Fezes em fita () Outros	

Page 1 of 7





FORMULÁRIO COLETA DE DADOS (2/3)

Dados clínicos do Paciente

Data da coleta do material biológico: _____

Localização do tumor (CID): ☐ CID-18 ☐ CID-19 ☐ CID-20

☐ Ceco	☐ Apêndice cecal	☐ Cólon ascendente
☐ Cólon transverso	☐ Cólon descendente	☐ Retossigmoide
☐ Reto		

Tipo de lesão ou tipo de doença:

☐ Polipose adenomatosa	☐ Adenocarcinoma
☐ Adenomatose familiar	☐ CCR hereditário sem polipose

Histologia do tumor primário:

☐ Bem diferenciado	☐ Moderadamente diferenciado
☐ Pouco diferenciado	☐ Indeterminado

Tipo histológico:

Adenocarcinoma / Carcinoma escamocelular / Diversos tumores / Carcinoma / Adenoc. Tubular
Neoplasia maligna / Adenoc. mucinoso / Carcin. neuroendócrino

Estadiamento clínico: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV

Metástase: ☐ Sim ☐ Não subcategoria

Tratamento: (Obs: informar a data de início do tratamento ao lado)

☐ Cirurgia	☐ Radioterapia	☐ Quimioterapia
☐ Neoadjuvante		

Recidiva: ☐ Sim ☐ Não

Histórico de doenças:

Infecções?

Crônicas?

Histórico de câncer? ☐ Sim ☐ Não

Na família? ☐ Sim ☐ Não

Qual? _____

