

Brotamento tumoral no adenocarcinoma colorretal: valor prognóstico e implicações para o laudo anatomopatológico

Tumour budding in colorectal adenocarcinoma: prognostic value and implications for pathology reporting

Brotación tumoral en el adenocarcinoma colorrectal: valor pronóstico e implicaciones para el informe anatomopatológico

Johnathans Lucas Rozas Angelim¹; Gustavo Vitoria¹; Thamires Braga Policher¹; Julia Moura Ferreira¹; Ana Arami Peña Medina¹; Ariana Arami Ortiz Candia¹; Igny Midyan Villalba Rodríguez¹; Gustavo Matías Ortiz Candia¹; Julia Caetano Boeira¹; Thaysa Alves e Alves¹; Luís Felipi Araújo de Lima¹; Dalis Juliana Cáceres Ovando¹; Luana Louyze Miguel de Oliveira¹; Izabele Sousa da Silva¹; Livia Ferreira Scapim¹; Stephany Araujo Barbosa¹; Giovanny Afonso Almeida Correia¹

Resumo

Objetivo: sintetizar criticamente a evidência recente sobre o brotamento tumoral no adenocarcinoma colorretal, com ênfase em sua avaliação padronizada, relação com metástase linfonodal e recorrência, limitações de reprodutibilidade e implicações para o laudo anatomopatológico. **Método:** revisão narrativa estruturada, conduzida com busca reprodutível no PubMed/MEDLINE em 15 de setembro de 2026. Foram incluídas fontes publicadas entre 15 de setembro de 2021 e 15 de setembro de 2026, priorizando diretrizes, revisões sistemáticas, meta-análises e coortes com avaliação histopatológica. O escopo foi restrito ao

ORCID: 0009-0005-5707-6633 - Universidade Três Fronteras (UnInter), Ciudad del Este, Paraguai.
 ORCID: 0009-0009-3063-9714 - Universidade Três Fronteras (UnInter), Ciudad del Este, Paraguai.
 ORCID: 0009-0006-0562-050X - Universidade Três Fronteras (UnInter), Ciudad del Este, Paraguai.
 ORCID: 0009-0001-0793-2447 - Universidade Três Fronteras (UnInter), Ciudad del Este, Paraguai.
 ORCID: 0009-0002-3901-1017 - Universidade Três Fronteras (UnInter), Ciudad del Este, Paraguai.
 ORCID: 0009-0004-4137-9931 - Universidade Três Fronteras (UnInter), Ciudad del Este, Paraguai.
 ORCID: 0009-0008-9697-6425 - Universidade Três Fronteras (UnInter), Ciudad del Este, Paraguai.
 ORCID: 0009-0008-6442-6912 - Universidade Três Fronteras (UnInter), Ciudad del Este, Paraguai.
 ORCID: 0009-0008-1974-4014 - Universidade Três Fronteras (UnInter), Ciudad del Este, Paraguai.
 ORCID: 0009-0001-2605-1119 - Universidade Três Fronteras (UnInter), Ciudad del Este, Paraguai.
 ORCID: 0009-0006-6637-0321 - Universidade Três Fronteras (UnInter), Ciudad del Este, Paraguai.
 ORCID: 0009-0002-1637-0316 - Universidade Três Fronteras (UnInter), Ciudad del Este, Paraguai.
 ORCID: 0009-0004-8335-2358 - Universidade Três Fronteras (UnInter), Ciudad del Este, Paraguai.
 ORCID: 0009-0009-8525-7510 - Universidade Três Fronteras (UnInter), Ciudad del Este, Paraguai.
 ORCID: 0009-0003-4676-9480 - Universidade Três Fronteras (UnInter), Ciudad del Este, Paraguai.
 ORCID: 0009-0007-9399-5199 - Universidade Três Fronteras (UnInter), Ciudad del Este, Paraguai.
 ORCID: 0009-0001-7629-4725 - Universidade Três Fronteras (UnInter), Ciudad del Este, Paraguai.

brotamento peritumoral em adenocarcinoma colorretal convencional, primário e não tratado neoadjuvamente. **Resultados:** o protocolo do College of American Pathologists recomenda contagem em hematoxilina-eosina no ponto de maior densidade da frente invasiva, normalizada para 0,785 mm², e classificação em Bd1 (0–4), Bd2 (5–9) e Bd3 (≥10) brotos. Em metanálise de 57 estudos com 24.956 pacientes pT1, brotamento de alto grau associou-se a metástase linfonodal (risco relativo 4,04; intervalo de confiança de 95% 3,52–4,64) e recorrência local (risco relativo 2,35; intervalo de confiança de 95% 1,21–4,54). Em câncer de cólon estágio III, a associação com pior sobrevida livre de doença e sobrevida global persistiu após ajuste para fatores clínico-patológicos. A evidência é limitada por heterogeneidade metodológica, variabilidade interobservador, incerteza nos casos limítrofes e aplicabilidade restrita a subtipos histológicos específicos. **Conclusão:** o brotamento tumoral acrescenta informação prognóstica ao estadiamento pTNM e a outros fatores de risco, mas não substitui essas variáveis nem determina isoladamente a conduta terapêutica. O relato estruturado da contagem, categoria, método e motivo de não aplicabilidade favorece comunicação multidisciplinar e interpretação prudente.

Palavras-chave: neoplasias colorretais; patologia cirúrgica; brotamento tumoral; metástase linfonodal; prognóstico.

Abstract

Objective: To critically synthesize recent evidence on tumour budding in colorectal adenocarcinoma, focusing on standardized assessment, its association with lymph node metastasis and recurrence, reproducibility limitations, and implications for pathology reporting. **Method:** A structured narrative review was conducted using a reproducible PubMed/MEDLINE search on September 15, 2026. Sources published between September 15, 2021, and September 15, 2026, were included, prioritizing guidelines, systematic reviews, meta-analyses, and cohorts with histopathological assessment. The scope was limited to peritumoural budding in conventional, primary colorectal adenocarcinoma without neoadjuvant treatment. **Results:** The College of American Pathologists protocol recommends haematoxylin-eosin counting in the highest-density area of the invasive front, standardized to 0.785 mm², and grading as Bd1 (0–4), Bd2 (5–9), or Bd3 (≥10) buds. In a meta-analysis of 57 studies including 24,956 pT1 patients, high-grade budding was associated with lymph node metastasis (relative risk 4.04; 95% confidence interval 3.52–4.64) and local recurrence (relative risk 2.35; 95% confidence interval 1.21–4.54). In stage III colon cancer, associations with worse disease-free and overall survival persisted after adjustment for clinicopathological

factors. Evidence is limited by methodological heterogeneity, interobserver variability, uncertainty around threshold cases, and applicability restricted to specific histological subtypes. **Conclusion:** Tumour budding adds prognostic information to pTNM staging and other risk factors, but does not replace them or independently determine therapeutic management. Structured reporting of count, grade, method, and reasons for non-applicability supports multidisciplinary communication and cautious interpretation.

Keywords: colorectal neoplasms; surgical pathology; tumour budding; lymph node metastasis; prognosis.

Resumen

Objetivo: sintetizar críticamente la evidencia reciente sobre la brotación tumoral en el adenocarcinoma colorrectal, con énfasis en su evaluación estandarizada, relación con metástasis ganglionares y recurrencia, limitaciones de reproducibilidad e implicaciones para el informe anatomopatológico. **Método:** revisión narrativa estructurada, realizada mediante búsqueda reproducible en PubMed/MEDLINE el 15 de septiembre de 2026. Se incluyeron fuentes publicadas entre el 15 de septiembre de 2021 y el 15 de septiembre de 2026, priorizando directrices, revisiones sistemáticas, metanálisis y cohortes con evaluación histopatológica. El alcance se restringió a la brotación peritumoral en adenocarcinoma colorrectal convencional, primario y sin tratamiento neoadyuvante. **Resultados:** el protocolo del College of American Pathologists recomienda el recuento en hematoxilina-eosina en el área de mayor densidad del frente invasivo, estandarizado a 0,785 mm², y la clasificación en Bd1 (0–4), Bd2 (5–9) y Bd3 (≥ 10) brotes. En un metanálisis de 57 estudios con 24.956 pacientes pT1, la brotación de alto grado se asoció con metástasis ganglionares (riesgo relativo 4,04; intervalo de confianza de 95% 3,52–4,64) y recurrencia local (riesgo relativo 2,35; intervalo de confianza de 95% 1,21–4,54). En cáncer de colon estadio III, la asociación con peor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global persistió tras el ajuste por factores clínico-patológicos. La evidencia está limitada por heterogeneidad metodológica, variabilidad interobservador, incertidumbre en casos limítrofes y aplicabilidad restringida a subtipos histológicos específicos. **Conclusión:** la brotación tumoral añade información pronóstica al estadio pTNM y a otros factores de riesgo, pero no los sustituye ni determina por sí sola el tratamiento. El informe estructurado del número, categoría, método y motivo de no aplicabilidad favorece la comunicación multidisciplinaria y la interpretación prudente.

Palabras clave: neoplasias colorrectales; patología quirúrgica; brotación tumoral; metástasis ganglionares; pronóstico.

1 Introdução

O adenocarcinoma colorretal é uma neoplasia heterogênea. Tumores com o mesmo sítio anatômico e categoria pTNM podem apresentar risco distinto de metástase, recorrência e morte relacionada ao câncer. A patologia cirúrgica contribui para essa estratificação ao registrar, além da extensão anatômica, características de agressividade como grau histológico, invasão linfovascular, invasão perineural, depósitos tumorais e margens. O brotamento tumoral é um desses marcadores morfológicos [1,2].

Brotamento tumoral corresponde a células neoplásicas isoladas ou pequenos agrupamentos de até quatro células localizados na frente invasiva do carcinoma [1,2]. Trata-se, portanto, de um achado observado na interface entre o tumor e o estroma adjacente, e não de uma medida do tamanho do tumor. A hipótese biológica de que represente um fenótipo invasivo e de dissociação celular é plausível. Contudo, a utilidade clínica do brotamento não deve ser deduzida apenas dessa plausibilidade. Ela depende de método de mensuração reprodutível, associação consistente com desfechos relevantes e comunicação adequada de suas limitações.

O interesse atual pelo tema decorre da incorporação progressiva do brotamento em protocolos de laudo [2]. A versão 4.4.0.1 do protocolo do College of American Pathologists (CAP), publicada em 2025, apresenta campo estruturado para a avaliação em ressecções de cólon e reto no cenário histológico em que o item é aplicável [1]. A incorporação formal, porém, não elimina controvérsias sobre área de contagem, normalização, variabilidade entre observadores, uso de imuno-histoquímica e aplicabilidade a variantes histológicas.

Este artigo tem como objetivo analisar, de maneira didática e crítica, a avaliação do brotamento tumoral em adenocarcinomas colorretais convencionais. Discute-se o método de contagem, a evidência prognóstica nos contextos pT1, II e III, a relação com outros fatores anatomopatológicos e os elementos que devem ser reportados no laudo. O texto não propõe indicação terapêutica baseada no brotamento isoladamente.

2 Método

2.1 Desenho e delimitação

Foi realizada revisão narrativa estruturada de literatura. A pergunta orientadora foi: em adenocarcinomas colorretais convencionais, primários e ressecados cirurgicamente, como o brotamento tumoral da frente invasiva se associa a metástase linfonodal e prognóstico, quais são os limites de sua avaliação e como o achado deve ser comunicado no laudo anatomopatológico?

O escopo foi limitado ao brotamento tumoral peritumoral em adenocarcinoma colorretal convencional, sem terapia neoadjuvante. Essa delimitação evita extrapolar critérios estabelecidos para a frente invasiva de ressecções primárias para biópsias por pinça, brotamento intratumoral, tumores tratados, variantes mucinosas, carcinoma de células em anel de sinete, carcinoma micropapilar e carcinomas pouco diferenciados ou indiferenciados. Esses cenários são mencionados somente para explicitar limitações de aplicabilidade [1,2].

2.2 Busca, seleção e extração de dados

A busca foi executada em 15 de setembro de 2026 na base PubMed/MEDLINE. A janela temporal foi de 15 de setembro de 2021 a 15 de setembro de 2026, de modo que todas as referências bibliográficas do manuscrito obedecem ao recorte de cinco anos solicitado. Utilizaram-se três estratégias nos campos título e resumo. As consultas são sobrepostas; assim, suas contagens não devem ser somadas como se fossem registros únicos.

Tabela 1 – Estratégias de busca reprodutíveis no PubMed/MEDLINE

Eixo	Estratégia de busca em título/resumo	Registros recuperados
Prognóstico	tumor budding AND colorectal OR colon OR rectal AND prognos* OR survival OR recurrence	274
pT1 e linfonodos	tumor budding AND colorectal OR colon OR rectal AND lymph node OR nodal OR pT1	129
Método e relato	tumor budding AND colorectal OR colon OR rectal AND assessment OR reporting OR reproducibility OR consensus	108

Fonte: Elaborado pelos autores, a partir de busca no PubMed/MEDLINE em 15 set. 2026. As três estratégias foram restringidas ao período de 15 set. 2021 a 15 set. 2026 e são parcialmente sobrepostas.

Foram priorizados protocolos de sociedades científicas, diretrizes internacionais de laudo, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos de coorte que descrevessem método de avaliação ou associação com desfechos clínico-patológicos. Foram excluídos estudos fora da janela temporal, estudos que avaliassem apenas métodos de inteligência artificial sem conexão com o grau histopatológico padronizado, trabalhos exclusivamente sobre outros sítios tumorais e textos sem dados verificáveis para a pergunta proposta.

Extraíram-se: ano, desenho, população, método de mensuração, contexto anatômico, desfecho, medida de associação, ajustes realizados e limitações. A síntese foi narrativa. Não foi realizada meta-análise própria porque os estudos diferem quanto a técnica de coloração, campo microscópico, ponto de corte, população, tratamento, definição de recorrência e desfecho. Diretrizes institucionais foram incluídas como referência para a prática de laudo, mas não foram tratadas como prova de benefício clínico.

3 Avaliação anatomopatológica do brotamento tumoral

3.1 Definição e distinções morfológicas

O broto tumoral é definido operacionalmente como célula isolada ou agrupamento de menos de cinco células neoplásicas na frente invasiva. A definição quantitativa — até quatro células — é importante porque permite distinguir brotamento de aglomerados pouco diferenciados (poorly differentiated clusters), que possuem cinco ou mais células e constituem variável morfológica diferente [1,12]. O brotamento também não deve ser confundido com depósitos tumorais. Depósitos são nódulos tumorais descontínuos no tecido adiposo de drenagem, sem remanescente identificável de linfonodo, vaso ou nervo; seu reconhecimento tem implicações específicas no estadiamento, distintas da contagem de brotos [2].

O achado deve ser procurado na frente de invasão. A escolha de áreas ulceradas, intensamente inflamadas, com ruptura glandular ou artefatos mecânicos pode superestimar o brotamento por pseudobrotamento [3]. Estudo morfológico com reconstrução tridimensional e técnicas imunomorfológicas mostrou que estruturas de pseudobrotamento estavam associadas a detritos e descontinuidade do revestimento epitelial, diferentemente do padrão estrutural dos brotos verdadeiros [3]. Portanto, a seleção da área é uma etapa diagnóstica, e não uma operação meramente numérica.

3.2 Método padronizado

O protocolo CAP de 2025 e as recomendações do International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) convergem em pontos essenciais: a contagem é realizada em corte corado por hematoxilina-eosina, na frente invasiva, em área de maior densidade de brotos ou hotspot [1,2]. A pan-citoqueratina pode auxiliar a localizar regiões suspeitas quando a inflamação obscurece células neoplásicas, mas não substitui a contagem final em hematoxilina-eosina.

A sequência prática consiste em revisar as lâminas com carcinoma invasivo, rastrear a frente invasiva em pequeno aumento e identificar o hotspot. O número de brotos é então contado no campo selecionado e expresso em área padronizada de 0,785 mm². Essa área corresponde ao campo de visão de objetiva de 20× com número de campo 20. Quando a área real do microscópio é diferente, o protocolo CAP apresenta fator de normalização para conversão. O laudo deve informar tanto a categoria quanto, idealmente, o número de brotos no hotspot [1,2].

Tabela 2 – Avaliação padronizada do brotamento tumoral na peça de ressecção colorretal

Etapas	Procedimento	Ponto crítico
Delimitar aplicabilidade	Confirmar adenocarcinoma convencional bem ou moderadamente diferenciado, primário e sem neoadjuvância	Não extrapolar o método para variantes ou cenários excluídos pelo protocolo
Selecionar lâminas	Revisar lâminas com carcinoma invasivo e examinar a frente invasiva	Evitar áreas de ulceração, ruptura glandular e inflamação intensa
Localizar hotspot	Rastrear a frente invasiva em pequeno aumento e eleger a área de maior densidade	Escolhas distintas de área são causa relevante de discordância
Contar em H&E	Contar células isoladas e grupos de até quatro células no hotspot	Pan-citoqueratina pode ajudar a localizar a área, mas não é o método padrão de pontuação
Padronizar área	Expressar a contagem por 0,785 mm ² ; aplicar fator de normalização quando pertinente	Informar área real e fator empregado em estudos ou auditorias, sobretudo em casos limítrofes
Classificar	Bd1: 0–4; Bd2: 5–9; Bd3: ≥10 brotos por 0,785 mm ²	O limiar não transforma uma variável contínua em fronteira biológica absoluta

Fonte: Elaborado pelos autores, com base em [1,2].

O sistema de gradação adotado pelo CAP é: Bd1, baixo grau, com 0–4 brotos; Bd2, grau intermediário, com 5–9; e Bd3, alto grau, com 10 ou mais brotos por 0,785 mm². O brotamento não é parte da categoria pT, pN ou pM. No formulário sinótico, ele é reportado separadamente do estadiamento pTNM. Sua função é complementar a estratificação prognóstica, não reclassificar isoladamente o estágio anatômico [1,2].

3.3 Aplicabilidade e cenários de cautela

O CAP define o item como aplicável ao adenocarcinoma convencional bem ou moderadamente diferenciado. Nas variantes micropapilar, mucinosa e de células em anel de sinete, bem como em carcinoma pouco diferenciado ou indiferenciado, o campo pode ser não aplicável ou não determinável, exceto se existir componente convencional associado passível de avaliação [1]. O ICCR também restringe a contagem a áreas não mucinosas e não constituídas por células em anel de sinete [2].

A literatura recente reforça essa precaução. Em dois coortes de adenocarcinoma colorretal que totalizaram 1.876 casos, incluir estruturas semelhantes a brotos suspensas em lagos de mucina

não acrescentou valor prognóstico ao método convencional [4]. A conclusão prática não é que todo componente mucinoso torne o tumor impossível de avaliar, mas que estruturas intramucinosas não devem ser automaticamente contabilizadas como brotos pelo método padrão.

O cenário pós-neoadjuvância merece atenção especial. Recomendações ICCR e Royal College of Pathologists desaconselham o relato de brotamento em ressecções de cólon ou reto após tratamento neoadjuvante, pois fibrose, mucina acelular, regressão tumoral e fragmentação dificultam a comparabilidade com as evidências de ressecções primárias [2]. Por essa razão, este artigo não transfere seus resultados para tumores retais tratados previamente.

4 Valor prognóstico do brotamento tumoral

4.1 Adenocarcinoma pT1 e metástase linfonodal

Em câncer colorretal pT1, a decisão clínica posterior à ressecção local depende de uma avaliação conjunta do risco de doença linfonodal residual. O brotamento integra esse conjunto de fatores porque se associa a metástase linfonodal. A maior síntese recente encontrada reuniu 57 estudos observacionais e 24.956 pacientes pT1. Nessa meta-análise, brotamento de alto grau associou-se a metástase linfonodal com risco relativo de 4,04 (intervalo de confiança de 95% 3,52–4,64) e a recorrência local com risco relativo de 2,35 (intervalo de confiança de 95% 1,21–4,54) [5].

Esses resultados requerem interpretação cuidadosa. A expressão “alto grau” não foi uniforme entre os estudos. Houve diferenças de coloração, ampliação, área de contagem e ponto de corte; alguns estudos classificaram como alto grau Bd2 ou Bd3, outros somente Bd3 e outros utilizaram presença versus ausência. A heterogeneidade para metástase linfonodal foi moderada, e os autores não puderam excluir viés de publicação. Portanto, o risco relativo agrupado não é uma probabilidade individual de metástase nem equivale, necessariamente, ao risco de uma categoria CAP específica [1,5].

Coortes contemporâneas reforçam a associação, mas também mostram que ela é contextual. Em coorte nacional dinamarquesa de 1.167 carcinomas pT1 submetidos a ressecção com linfadenectomia, 14,6% apresentaram metástase linfonodal. O brotamento foi fator independente no modelo multivariável da coorte total, com odds ratio de 2,12, e apresentou associação mais intensa em tumores pediculados, com odds ratio de 4,19 [6]. A interação com morfologia tumoral demonstra por que o marcador não deve ser interpretado isoladamente.

Em série retrospectiva de 207 casos pT1 tratados por colectomia e linfadenectomia, alto grau de brotamento associou-se a metástase linfonodal com odds ratio de 5,21. No mesmo estudo, invasão linfovascular mostrou associação ainda mais intensa, com odds ratio de 23,8 [7]. Esses dados não autorizam hierarquizar universalmente um fator acima de outro. Eles ilustram que brotamento e invasão linfovascular são variáveis distintas, frequentemente presentes em tumores biologicamente agressivos, e devem ser relatadas separadamente.

4.2 Estádio II: risco de recorrência além do pTNM

No câncer de cólon estágio II, o valor do brotamento está relacionado sobretudo ao risco de recorrência. Em uma coorte dinamarquesa de 497 pacientes com câncer de cólon estágio II ressecado, Bd3 ocorreu em 19% dos tumores e associou-se a tempo até recorrência mais curto após análise multivariável, com hazard ratio de 2,617. A associação com sobrevida global não foi estatisticamente significativa nessa coorte [8]. Esse dado é relevante porque impede uma conclusão simplista de que todo estudo demonstrará impacto idêntico sobre todos os desfechos.

Outra coorte retrospectiva, com 390 pacientes em estádios II e III, observou liberdade de recorrência em 24 meses de 92%, 84% e 69% nos grupos de baixo, intermediário e alto brotamento, respectivamente. O alto grau permaneceu associado ao tempo até recorrência após ajuste no conjunto II–III, com hazard ratio de 2,39 (intervalo de confiança de 95% 1,42–4,04), e manteve associação em análises separadas dos estádios II e III [9]. Naquele modelo, a invasão linfovascular foi significativa na análise univariável, mas não permaneceu no modelo ajustado. Isso não reduz a importância da invasão linfovascular em outros contextos; demonstra apenas que os marcadores podem capturar dimensões parcialmente sobrepostas de agressividade.

4.3 Estádio III: evidência de valor prognóstico adicional

A análise pós-hoc do ensaio IDEA-France avaliou centralmente 1.048 carcinomas de cólon estágio III pelo sistema ITBCC. Brotos Bd2–Bd3 foram observados em 61% dos casos. Em comparação com Bd1, Bd2–Bd3 associaram-se a menor sobrevida livre de doença em três anos, 67,2% versus 79,4%, e menor sobrevida global em cinco anos, 80,8% versus 89,2%. Após ajuste por idade, sexo, grupo de risco pTN, grau histológico e duração de quimioterapia, a associação persistiu para sobrevida livre de doença (hazard ratio 1,41; intervalo de confiança de 95% 1,12–1,77) e sobrevida global (hazard ratio 1,65; intervalo de confiança de 95% 1,22–2,22) [10].

O resultado é especialmente útil porque demonstra associação adicional ao agrupamento de risco pTN dentro de uma coorte com revisão patológica central. Ele não demonstra que o brotamento prediz benefício de um esquema terapêutico específico. Essa distinção é indispensável: um marcador prognóstico informa risco de desfecho; um marcador preditivo identifica maior ou menor benefício de determinada intervenção. A evidência revisada sustenta a primeira função, e não a segunda [10].

A meta-análise mais recente para estádios II e III reuniu 43 estudos e 17.831 pacientes. O brotamento de alto grau associou-se, em análises não ajustadas, a pior sobrevida livre de doença, sobrevida global e sobrevida específica por câncer; os autores relataram manutenção de valor prognóstico em análises multivariáveis e em subgrupos dos estádios II e III [11]. Como os valores agrupados ajustados não estavam disponíveis no material consultado, eles não são quantificados neste artigo. Essa escolha evita transformar uma conclusão qualitativa de independência em estimativa numérica não verificada.

Tabela 3 – Evidência recente sobre brotamento tumoral e prognóstico em adenocarcinoma colorretal

Contexto	Desenho e amostra	Principal resultado	Interpretação correta
pT1	Meta-análise; 57 estudos, 24.956 pacientes	Alto brotamento associou-se a metástase linfonodal: RR 4,04; e recorrência local: RR 2,35	Associação robusta, porém heterogênea; não representa risco individual nem ponto de corte uniforme [5]
pT1	Coorte nacional; 1.167 casos com linfadenectomia	Metástase linfonodal em 14,6%; brotamento independente no modelo total: OR 2,12	A associação variou conforme a morfologia tumoral; interpretação deve ser multiparamétrica [6]
Estádio II	Coorte; 497 casos	Bd3 em 19%; associado a menor tempo até recorrência: HR 2,617	Evidência mais consistente para recorrência do que para sobrevida global nessa série [8]
Estádios II–III	Coorte; 390 casos	Alto grau associado a recorrência após ajuste: HR 2,39	Demonstra valor prognóstico no contexto do modelo e do serviço estudados [9]
Estádio III	Análise pós-hoc com revisão central; 1.048 casos	Bd2–Bd3: HR ajustado 1,41 para sobrevida livre de doença e 1,65 para sobrevida global	Acrescenta prognóstico ao grupo de risco pTN; não é marcador preditivo de tratamento [10]
Estádios II–III	Meta-análise; 43 estudos, 17.831 pacientes	Alto grau associado a pior sobrevida livre de doença, global e específica por câncer	A heterogeneidade de métodos exige cautela para comparar estimativas entre estudos [11]

Fonte: Elaborado pelos autores, com base em [5,6,8-11]. RR: risco relativo; OR: odds ratio; HR: hazard ratio.

5 Limitações técnicas e interpretação crítica

5.1 Reprodutibilidade, área de campo e normalização

A reprodutibilidade não é perfeita porque o brotamento é uma variável semi-quantitativa. A seleção do hotspot, o reconhecimento de células neoplásicas isoladas, o tipo de lâmina e a

proximidade com os limites 4/5 e 9/10 podem modificar a categoria final. Em estudo brasileiro de 93 ressecções, dois patologistas apresentaram concordância de 89,2% e kappa de 0,81 para categorização em hematoxilina-eosina. A concordância foi menor com AE1/AE3, 69,9% e kappa de 0,55, respectivamente [12]. Esse resultado não prova superioridade intrínseca da hematoxilina-eosina em qualquer cenário, mas demonstra que adicionar imuno-histoquímica não elimina a variabilidade.

A área real do campo microscópico é outra fonte de incerteza. Em coorte de 365 pacientes com câncer colorretal estádios I–III, Cyr e colaboradores compararam contagens no campo real de 0,785 mm² com normalização de campos maiores. Em subgrupo de 200 casos, a normalização de um campo de 0,95 mm² para 0,785 mm² reduziu, em média, 17,5% a contagem e rebaixou 11,3% dos casos pelos limites do ITBCC, enquanto a contagem no campo real rebaixou 1,3% [13]. O achado questiona a precisão da normalização em determinadas configurações, mas não invalida unilateralmente a orientação CAP. A conclusão prudente é documentar número de campo, área efetivamente examinada e fator aplicado, sobretudo em casos próximos aos limiares [1,13].

5.2 Hematoxilina-eosina, citoqueratina e ferramentas digitais

A pan-citoqueratina realça células epiteliais e pode facilitar a localização de estruturas suspeitas. Contudo, tende a aumentar a contagem de brotos e pode mudar a categoria do caso. Em série de 104 pólipos malignos pT1, 25 de 90 lesões inicialmente Bd1 em hematoxilina-eosina foram classificadas como Bd2 ou Bd3 após pan-citoqueratina [14]. Sem ponto de corte imunohistoquímico prognosticamente validado e intercambiável com o método padrão, a citoqueratina deve ser considerada auxílio para identificação e resolução de dúvidas, e não substituta automática do escore em hematoxilina-eosina [1,2].

Métodos semiautomatizados e inteligência artificial são campos ativos de pesquisa. Um método semiautomatizado em QuPath apresentou forte correlação com contagem manual por citoqueratina, mas incluiu maior número de estruturas pela detecção de imunopositividade discreta e de pseudobrotos intraluminais [15]. Assim, a automação pode reduzir trabalho repetitivo e apoiar auditoria, mas ainda necessita validação externa por scanner, coloração, subtipo histológico, laboratório e desfecho clínico antes de substituir a avaliação padronizada de rotina [1,2].

5.3 Relação com invasão linfovascular e depósitos tumorais

Brotamento, invasão linfovascular e depósitos tumorais estão associados a fenótipos invasivos, mas não são sinônimos [1,2]. No IDEA-France, Bd2–Bd3 se associaram à invasão

vascular e à invasão perineural [10]. Em coorte de 90 casos de câncer colorretal estágio III, a presença de depósitos tumorais associou-se a maior número e maior grau de brotamento [16]. Essas observações são associativas. Não demonstram que uma lesão resulte da outra e não autorizam substituir um item do laudo pelo outro.

Essa distinção é particularmente importante porque o depósito tumoral participa de regras específicas de estadiamento, enquanto o brotamento não modifica, por si, pT ou pN. O patologista deve registrar cada variável de acordo com sua definição própria: invasão linfática, invasão venosa, invasão perineural, número de linfonodos examinados e comprometidos, depósitos tumorais e brotamento tumoral. O valor do laudo está na integração desses elementos, não na redução de todos a um único marcador [1,2].

6 Implicações para o laudo anatomopatológico

O laudo anatomopatológico deve transformar a observação microscópica em informação verificável e interpretável pela equipe multidisciplinar. Para esse propósito, uma formulação estruturada é superior a uma descrição vaga, como “brotamento presente”. A categoria sem a área e sem método dificulta comparabilidade; a contagem sem categoria dificulta leitura rápida; e a ausência de justificativa em casos não aplicáveis pode induzir interpretação equivocada [1,2].

Tabela 4 – Elementos recomendados para relato do brotamento tumoral

Elemento	Forma de relato recomendada	Finalidade
Aplicabilidade	Informar se o método é aplicável; quando não for, declarar não aplicável ou não determinável e justificar	Evitar extrapolação para variantes histológicas e cenários sem validação adequada
Técnica	Contagem realizada em hematoxilina-eosina; mencionar pan-citoqueratina apenas se utilizada como auxílio	Permitir auditoria e interpretar diferenças entre métodos
Local	Frente invasiva, no hotspot de maior densidade	Diferenciar brotamento peritumoral de outras estruturas dispersas
Área	Contagem expressa por 0,785 mm ² ; registrar fator de normalização se aplicado	Padronizar comparação entre microscópios e estudos
Contagem	Número absoluto de brotos no hotspot	Dar transparência aos casos próximos aos pontos de corte
Categoria	Bd1: 0–4; Bd2: 5–9; Bd3: ≥10 por 0,785 mm ²	Comunicar estratificação de modo conciso
Variáveis correlatas	Reportar separadamente pT, pN, invasão linfovascular, invasão perineural e depósitos tumorais	Preservar a natureza multiparamétrica da estratificação de risco
Interpretação	Considerar o brotamento como fator prognóstico complementar, sem inferir conduta isolada	Evitar que uma associação prognóstica seja interpretada como indicação terapêutica autônoma

Fonte: Elaborado pelos autores, com base em [1,2,12,17].

A adoção do relato estruturado não é universal. Em questionário internacional com 294 patologistas de 25 países, 63,3% informaram reportar brotamento tumoral; entre aqueles que reportavam, 78,9% utilizavam o método ITBCC. A não obrigatoriedade em conjuntos de dados foi a razão mais frequente para não relatar o marcador [17]. O resultado não representa prevalência populacional de adesão, pois decorre de respostas voluntárias. Ainda assim, sugere que o desafio não é apenas produzir evidência, mas incorporá-la a fluxos de trabalho claros e auditáveis.

7 Discussão

O brotamento tumoral é uma variável de patologia cirúrgica com valor prognóstico consistente, sobretudo para metástase linfonodal no câncer pT1 e para recorrência nos estádios II e III [5,10,11]. A força do tema está em conectar um achado histológico concreto à estratificação clínica de risco. A principal conclusão desta revisão, porém, é que o achado só é útil quando seu método e seu contexto são preservados.

Há três erros interpretativos que devem ser evitados. O primeiro é equiparar alta associação relativa a risco individual. Um risco relativo de 4,04 [5] para metástase linfonodal em meta-análise pT1 não significa que todo paciente com alto brotamento terá metástase. A probabilidade individual depende da prevalência basal da população e de outros fatores, como profundidade de invasão submucosa, grau histológico, margens, invasão linfática e venosa, morfologia da lesão e qualidade da amostragem.

O segundo erro é confundir marcador prognóstico com marcador preditivo de tratamento. A análise IDEA-France mostra associação independente com sobrevida em câncer de cólon estágio III, mas não demonstra que a intensidade ou o tipo da quimioterapia deva ser escolhido com base somente no brotamento [10]. Uma mudança de conduta requer estudos de impacto clínico que comparem estratégias guiadas pelo marcador, preferencialmente com validação externa e avaliação de benefício líquido.

O terceiro erro é tratar as categorias Bd1, Bd2 e Bd3 como fronteiras biologicamente absolutas. Os limites são úteis para padronização, mas casos próximos de 4/5 ou 9/10 brotos são sensíveis à escolha do hotspot, área de campo e técnica. A transparência sobre contagem absoluta e método é mais informativa do que uma categoria isolada. Estudos recentes também mostram que a normalização de área pode reclassificar casos, o que torna a documentação técnica particularmente relevante para auditoria e pesquisa multicêntrica [1,12,13].

Para estudantes de Medicina e profissionais em formação, o tema ensina uma lição central da patologia cirúrgica: o valor de um marcador não está somente no que é observado, mas em como ele é definido, mensurado, comunicado e relacionado a outras variáveis. O brotamento tumoral não substitui o estadiamento pTNM. Ele acrescenta uma dimensão microscópica do comportamento invasivo que deve ser integrada, com cautela, ao conjunto anatomopatológico e clínico [1,2].

Esta revisão tem limitações. A busca foi concentrada no PubMed/MEDLINE e complementada por documentos oficiais, não incluindo Embase ou Web of Science. As estratégias foram amplas e parcialmente sobrepostas, sem fluxograma de deduplicação. Não foi executada avaliação formal de risco de viés para cada estudo. A evidência principal é composta por estudos observacionais, análises pós-hoc e coortes retrospectivas. Além disso, a aplicabilidade a tumores de reto após neoadjuvância, variantes histológicas especiais e cenários de diagnóstico local permanece insuficientemente validada [1,2]. Essas limitações impedem recomendações terapêuticas e justificam uma interpretação prognóstica, não determinística, do marcador.

8 Conclusão

O brotamento tumoral é um marcador morfológico de agressividade no adenocarcinoma colorretal convencional. Quando avaliado na frente invasiva, por hematoxilina-eosina, em hotspot de 0,785 mm² e classificado pelo sistema Bd1–Bd3 [1,2], ele acrescenta informação prognóstica à avaliação de metástase linfonodal e recorrência. A evidência é mais consistente para associação com risco do que para orientar tratamento [5,10,11].

O laudo deve informar aplicabilidade, método, contagem, categoria e variáveis correlatas de modo independente. O brotamento não substitui pT, pN, invasão linfovascular, invasão perineural ou depósitos tumorais. A integração dessas informações, com reconhecimento das limitações de reprodutibilidade e da heterogeneidade entre estudos, é a forma mais segura de transformar um achado microscópico em informação útil para a equipe multidisciplinar [1,2].

Declarações

Conflito de interesses. A declaração individual de conflitos de interesse deverá ser preenchida por cada autor na etapa própria da submissão.

Financiamento. Não houve financiamento externo declarado para esta revisão.

Considerações éticas. Este estudo utilizou exclusivamente literatura publicada e documentos institucionais de acesso público. Não envolveu participantes humanos, animais ou dados individualmente identificáveis.

Disponibilidade de dados. As estratégias de busca reproduzíveis e as referências incluídas estão descritas no método e nas referências. O registro de consulta ao PubMed pode ser disponibilizado pelos autores mediante solicitação editorial.

Referências

1. College of American Pathologists. Protocol for the examination of resection specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. Version 4.4.0.1. CAP Cancer Protocols; 2025. Available from: https://www.cap.org/wp-content/uploads/protocols/ColoRectal_4.4.0.1.REL_CAPCP.pdf?download=true. Accessed 2026 Sep 15.
2. Loughrey MB, et al. Dataset for pathology reporting of colorectal cancer: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Ann Surg.* 2022;275(3):e549-e561. doi:10.1097/SLA.0000000000005051.
3. Haddad TS, et al. Pseudobudding: ruptured glands do not represent true tumor buds. *J Pathol.* 2023;261(1):19-27. doi:10.1002/path.6146.
4. Äijälä VK, et al. Significance of mucin-suspended tumor bud-like structures in colorectal cancer. *Hum Pathol.* 2025;158:105772. doi:10.1016/j.humpath.2025.105772.
5. Zhang H, Simmer F, Lugli A, Nagtegaal ID. Tumor budding as a risk factor for lymph node metastasis and local recurrence in pT1 colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastro Hep Adv.* 2025;4(9):100713. doi:10.1016/j.gastha.2025.100713.
6. Ebbelhøj AL, et al. Prognostic factors for lymph node metastases in pT1 colorectal cancer differ according to tumor morphology: a nationwide cohort study. *Ann Surg.* 2023;277(1):127-135. doi:10.1097/SLA.0000000000005684.
7. Gambella A, et al. The importance of being “that” colorectal pT1: a combined clinico-pathological predictive score to improve nodal risk stratification. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:837876. doi:10.3389/fmed.2022.837876.
8. Kristensen MP, et al. The prognostic value of tumor budding in a thoroughly characterized stage II colon cancer population in the context of a national screening program. *Hum Pathol.* 2024;146:15-22. doi:10.1016/j.humpath.2024.02.010.
9. Rueda-Lara A, et al. Analysis of tumor budding as a prognostic factor for recurrence in patients with stage II and III colon cancer: experience in a tertiary hospital. *Oncologist.* 2025;30(3):oyaf027. doi:10.1093/oncolo/oyaf027.
10. Basile D, et al. Tumor budding is an independent prognostic factor in stage III colon cancer patients: a post-hoc analysis of the IDEA-France phase III trial (PRODIGE-GERCOR). *Ann Oncol.* 2022;33(6):628-637. doi:10.1016/j.annonc.2022.03.002.
11. Shu Y, et al. The prognostic value of tumour budding for survival in stage II and III colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Histopathology.* 2026. Epub ahead of print. doi:10.1111/his.70225.

12. Reis MT, et al. Assessing the applicability and interobserver variability of tumor budding and poorly differentiated clusters in colorectal cancer. *Surg Exp Pathol*. 2024;7:1. doi:10.1186/s42047-024-00144-6.
13. Cyr DP, et al. Tumor budding assessment in colorectal carcinoma: normalization revisited. *Am J Surg Pathol*. 2024;48(3):251-265. doi:10.1097/PAS.0000000000002166.
14. Le HM, et al. The role of pan-cytokeratin in tumor budding upgrading in malignant colorectal polyps at stage pT1. *Cancer Manag Res*. 2025;17:3103-3113. doi:10.2147/CMAR.S567345.
15. Fisher NC, et al. Development of a semi-automated method for tumour budding assessment in colorectal cancer and comparison with manual methods. *Histopathology*. 2022;80(3):485-500. doi:10.1111/his.14574.
16. Bilić Z, et al. The relationship between tumor budding and tumor deposits in patients with stage III colorectal carcinoma. *J Clin Med*. 2024;13(9):2583. doi:10.3390/jcm13092583.
17. Roy P, et al. Pathologist's perspectives on reporting of tumour budding in colorectal cancer. *Ecancermedicalscience*. 2021;15:1337. doi:10.3332/ecancer.2021.1337.