

**TRATAMENTO MULTIMODAL NEOADJUVANTE DO
ADENOCARCINOMA DO RETO MÉDIO E BAIXO: ANÁLISE DE
RESPOSTA E SOBREVIDA**

WILSON TOSHIHIKO NAKAGAWA

Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente
para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Oncologia

Orientador:
Dr. Ademar Lopes

SÃO PAULO
2000



FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa

Hospital do Câncer A.C. Camargo

Nakagawa, Wilson Toshihiko

**Tratamento multimodal neoadjuvante do adenocarcinoma do
Reto médio e baixo: análise de resposta e sobrevida** / Wilson
Toshihiko Nakagawa – São Paulo, 2000.

p. 102

Dissertação(mestrado)—Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências—Área de concentração:
Oncologia.

Orientador: Ademar Lopes.

Descritores: 1. NEOPLASIAS RETAIS/tratamento. 2. QUIMIOTERAPIA
/sobrevida. 3. RADIOTERAPIA/sobrevida. 4. CIRURGIA/sobrevida.

DEDICATÓRIA

À JURY pelo companheirismo, estímulo e carinho em todos os momentos

Ao VINÍCIUS e VITOR por serem a razão de tudo

EXEMPLAR
ESPECIAL

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Ademar Lopes por sua amizade pelo exemplo profissional e humildade e com sua capacidade de trabalho, teve papel fundamental neste trabalho.

Ao Dr. Benedito Mauro Rossi pela amizade e importante contribuição na minha formação profissional e na elaboração deste trabalho.

Aos colegas do Departamento de Cirurgia Pélvica por compartilharem de sua experiência profissional, amizade e confiança.

À senhora Hirde Contesini, por sua organização e disponibilidade em qualquer momento.

À senhorita Suely Franco bibliotecária do Hospital do Câncer pela grande contribuição que prestou para a conclusão deste trabalho.

À senhorita Rosineia Aguiar Carneiro pela contribuição valorosa durante o levantamento bibliográfico.

À senhorita Inês Nobuko Nishimoto pela amizade e disponibilidade na organização do banco de dados e na análise estatística sem o que o trabalho não teria sido possível.

Ao Dr Robson Ferrigno que orientou na descrição dos detalhes técnicos da radioterapia e material ilustrações deste trabalho.

Ao Dr René Aloisio da Costa Vieira, pelo estímulo e grande ajuda na elaboração do trabalho.

À Dra Maria Aparecida Conte Maia pela colaboração na elaboração e condução do presente protocolo na área de radioterapia.

Ao Dr Waldec Jorge David Filho pela importante colaboração na condução do estudo.

À Dra Maria Custódia dos Santos pela inestimável contribuição na elaboração e condução do estudo na parte de oncologia clínica.

À Dra Marina S. Oyafuso pela grande contribuição na elaboração do estudo na área de anatomia patológica.



À senhora Ana Maria Rodrigues Alves Kuninari por sua sempre cordialidade e apoio junto a comissão de Pós-Graduação do Hospital do Câncer.

A senhorita Márcia Miwa Hiratani pelo presteza e empenho no incentivo para a concretização deste trabalho.

RESUMO

NAKAGAWA, W.T. Tratamento multimodal neoadjuvante para o adenocarcinoma do reto médio e baixo. Avaliação de resposta e sobrevida. São Paulo, 2000; P 77. Dissertação (Mestrado) - Hospital do Câncer.

O objetivo principal deste estudo foi avaliar o tratamento pré-operatório combinado com radioterapia e quimioterapia em pacientes com adenocarcinoma do reto médio e baixo. Cinquenta e dois pacientes com doença localizada, sem metástases à distância foram tratados entre 1993 a 1998. O tratamento neoadjuvante foi realizado com radioterapia na dose de 5040 cGy e quimioterapia com 5-fluorouracil (450mg/m²/dia) e leucovorim (20mg/m²/dia) nos 3 primeiros e nos 3 últimos dias da radioterapia. Os pacientes foram analisados por exame proctológico 3 semanas após o término do tratamento.

As principais toxicidades (grau III e IV) ao tratamento pré-operatório foram: leucopenia (13,5%); diarreia (15,4%); dermatite (75%). Dois pacientes que foram a óbito por leucopenia febril e septicemia.

Os pacientes com tumores localizados distalmente (reto baixo) que tivessem obtido resposta completa receberam complementação com radioterapia e foram seguidos sem cirurgia. Todos os demais tiveram indicação de cirurgia. Dez pacientes apresentaram resposta completa com tumores localizados distalmente no reto receberam radioterapia complementar e foram seguidos. Oito destes pacientes evoluíram com recidiva local. Somente 2 pacientes permanecem sem necessidade de cirurgia e assintomáticos.

Trinta e nove pacientes foram submetidos à cirurgia. Obteve-se resposta completa patológica na peça operatória em 3 (7,7%). Com um tempo de seguimento médio de 32 meses a sobrevida global atuarial foi de 60,7% a 5 anos. A preservação esfinteriana com cirurgia foi de 43,6%. Presença de metástases linfonodais e a infiltração perineural foram relacionados com uma pior sobrevida.

SUMMARY

NAKAGAWA, W.T. **Multimodality neoadjuvant treatment for medium and low rectal adenocarcinoma. Response and survival analysis** . São Paulo; 2000. 77 p
Dissertação (Mestrado) - Hospital do Câncer.

The main objective of this study was to evaluate the results of preoperative radiation therapy and chemotherapy in patients with medium and distal rectum adenocarcinoma. Fifty two consecutive patients were treated for locally rectal cancer, without distant metastases, between 1993 and 1998. Neoadjuvant chemotherapy consisted of two courses of 5-fluorouracil (450 mg/m²/day) and leucovorin (20 mg/m²/day) administered during the first 3 days and the last 3 days of the external beam radiotherapy (5040 cGy).

The main grade 3-4 toxicity were: leukopenia (13,5%), diarrhea (15,4%) and dermatitis (75%). Two patients died of febrile leukopenia and sepsis during de treatment.

After 3 weeks the end of treatment, the patients underwent tumor evaluation by proctologic examination. Complete responders with distal rectal tumors were submitted to complementary radiation therapy without surgery. For the all others were indicated surgery. Ten patients classified as being complete clinical responders in patients with low rectal tumors, They were all except one underwent to complementary radiation therapy without surgery. Eighth of them presented local recurrence and only 2 are alive and assintomatic without surgery. Thirty nine patients underwent surgical treatment and 3 manifested pathologic complete responses(7,7%). With a median follow up of 32 months, a 5-year atuarial overall survival rates was 60,7%. The anal sphincter was preserved in 43,6% of surgical patients.

Metastatic lymph nodes and perineural infiltration were related with worse overall survival.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Incidência ajustada para idade por 100.000 pessoas e a relação homem/mulher para o CCR no período de 1985-89 nos Estados Unidos:	5
Tabela 2 Toxicidade de medula óssea:	37
Tabela 3 Toxicidade gastrointestinal	37
Tabela 4 Toxicidade cutânea:	37
Tabela 5 Tratamento complementar nos pacientes com resposta completa após tratamento neoadjuvante com RT e QT	47
Tabela 6 Resposta clínica após tratamento neoadjuvante, avaliados após 3 semanas do seu término	47
Tabela 7 Resposta clínica ao tratamento neoadjuvante correlacionadas às variáveis clínicas	49
Tabela 8 Resposta clínica ao tratamento neoadjuvante correlacionadas às variáveis relacionadas ao tratamento	49
Tabela 9 Toxicidade aguda não hematológica ao tratamento neoadjuvante	50
Tabela 10 Grau de toxicidade hematológica ao tratamento neoadjuvante	51
Tabela 11 Modalidades de cirurgia realizada	52
Tabela 12 Complicações cirúrgicas do tratamento do tumor primário	53
Tabela 13 Complicações cirúrgicas do fechamento da ostomia	54
Tabela 14 Análise anatomopatológica da peça operatória (n=39)	55
Tabela 15 Localização das metástases à distância	58
Tabela 16 Análise da sobrevida conforme parâmetros clínicos demográficos	58
Tabela 17 Sobrevida - por variáveis clínicas relacionadas ao tumor	59
Tabela 18 Sobrevida - por variáveis relacionadas ao tratamento	60

Tabela 19 Sobrevida - por variáveis patológicas	61
Tabela 20 Pacientes submetidos ao estadiamento clínico-patológico. Sobrevida atuaria a 5 anos em percentagem por subgrupos quanto ao estadiamento (EC)	65
Tabela 21 Estado atual do paciente na última avaliação	65
Tabela 22 Índices de resposta completa, anatomopatológica, da peça operatória após esquemas de RT e QT pré-operatório em tumores do reto locorregionais:.....	70
Tabela 23 Índices de recidiva local pós-operatória após esquemas de RT e QT pré-operatória em tumores do reto locorregionais:	75
Tabela 24 Sobrevida atuaria a 5 anos após neoadjuvância com RT e QT para tumores ressecáveis de reto após cirurgia	77

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Foto de exame de videocolonosopia de um tumor do reto médio.	6
Figura 2 Esquema do tratamento proposto para tumores locorregionais de reto médio e baixo.....	31
Figura 3 Esquema mostrando o tratamento neoadjuvante incluindo o momento do tratamento cirúrgico e a avaliação proctológica	32
Figura 4 Esquema mostrando os limites do campo ântero-posterior de radioterapia adotada. (linha contínua). A linha tracejada ilustra o campo aumentado quando se utiliza a RT pós operatória nos pacientes submetidos à AAP (cicatriz perineal).....	34
Figura 5 Esquema mostrando os limites do campo lateral de radioterapia adotada. (linha contínua). A linha tracejada ilustra a diferença do campo adotado quando se utiliza a RT pós-operatória em pacientes submetidos à AAP (cicatriz perineal).....	34
Figura 6 Radiografia de região pélvica em ântero-posterior. Observamos contraste em intestino delgado e um enema via retal mostrando a parada do contraste em reto distal. Está demonstrado também os limites da irradiação.	35
Figura 7 Pacientes com metástases à distância - classificação quanto à forma de tratamento - cirurgia ou outras formas (RT ou QT) ou sem tratamento e a sua relação com a sobrevida.....	57
Figura 8 Sobrevida global em meses - classificação quanto à variável clínica mobilidade tumoral - lesões móveis e com mobilidade reduzida e fixas.....	60
Figura 9 Sobrevida global em meses para grupo de pacientes submetidos à cirurgia - classificação quanto à infiltração perineural presente ou não.	62
Figura 10 Sobrevida global em meses para grupo de pacientes submetidos à cirurgia - classificação quanto à embolização linfática presente ou não.....	62
Figura 11 Sobrevida global em meses para grupo de pacientes submetidos à cirurgia - classificação quanto ao comprometimento linfonodal.	63
Figura 12 Sobrevida global em meses para grupo de pacientes submetidos à cirurgia - classificação quanto ao estadiamento patológico-cirúrgico pós cirúrgico.	64
Figura 13 Sobrevida global.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS

AAP	amputação abdômino perineal do reto
CA 19.9	antígeno carboidrato 19.9
CCR	câncer colorretal
CEA	antígeno carcinoembrionário
Cgy	centigray
DHL	desidrogenase láctica
EC	estadiamento clínico
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
5-FU	5-fluorouracil
GGT	gama glutamil transferase
HDR	"high dose radiotherapy"
L	vértebra lombar
LV	leucovorim
metil-CCNU	ramustina
n	número (de pacientes)
N0	linfonodos negativos
NCI	National Cancer Institute
N+	linfonodos comprometidos
NR	não resposta
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET	tomografia por emissão de positrons
PA	póstero anterior
PD	progressão de doença
QT	quimioterapia
RA	ressecção anterior do reto
RC	resposta completa
RMN	ressonância magnética nuclear
RP	resposta parcial
RT	radioterapia
RX	radiografia
TC	tomografia computadorizada
TGO	transaminase glutâmica oxalacética
TGP	transaminase glutâmica pirúvica
USG	ultrassonografia
vs	versus

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. ESTADO ATUAL	2
1.2. ANATOMIA	3
1.3. EPIDEMIOLOGIA	4
1.4. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO CLÍNICO	5
1.5. TRATAMENTO ADJUVANTE	7
1.6. RADIOTERAPIA	8
1.7. QUIMIOTERAPIA	12
1.8. ASSOCIAÇÃO DE RADIO E QUIMIOTERAPIA	13
1.9. VANTAGENS E DESVANTAGENS DA RADIOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA ASSOCIADA OU NÃO À QUIMIOTERAPIA	14
1.10. TRATAMENTO PRÉ-OPERATÓRIO COM RADIO E QUIMIOTERAPIA	15
1.11. TRATAMENTO CIRÚRGICO	16
1.12. AS RECIDIVAS PÉLVICAS EM TUMORES DO RETO	20
1.13. RECORRÊNCIA À DISTÂNCIA	21
2. OBJETIVOS	22
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	24
3.1. CASUÍSTICA	25
3.2. DADOS DEMOGRÁFICOS	25
3.3. Aspectos clínicos gerais	25
3.4. Dados relacionados ao tumor primário	26
3.5. Métodos	26
3.5.1. Tratamento multimodal	27
3.5.2. Critérios de elegibilidade	27
3.5.3. Avaliação inicial	27
3.5.4. Exames laboratoriais	30
3.5.5. Programação geral de tratamento	30
3.5.6. Tratamento neoadjuvante	32
3.5.7. Acompanhamento durante o tratamento neoadjuvante	35
3.5.8. Critérios de avaliação de resposta ao tratamento neoadjuvante	35
3.5.9. Conduta após o tratamento neoadjuvante diante da resposta clínica observada	36
3.5.10. Avaliação de toxicidade ao tratamento neoadjuvante	36
3.5.11. Braquiterapia	37
3.5.12. Cirurgia	38
3.5.13. Avaliação anatomopatológica da peça operatória	41
3.5.14. Estadiamento	42
3.5.15. Quimioterapia adjuvante	42
3.5.16. Acompanhamento dos pacientes	42
3.5.17. Definição de recorrência local	43
3.5.18. Definição de metástases à distância	43
3.5.19. Critérios para interrupção do tratamento	43
3.5.20. Análise estatística	44
4. RESULTADOS	45
4.1. TRATAMENTO NEOADJUVANTE	46
4.2. RESPOSTA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE	47
4.3. TOXICIDADE	50
4.4. TRATAMENTO CIRÚRGICO	51
4.5. ANATOMIA PATOLÓGICA	54

4.6. ADJUVÂNCIA.....	56
4.7. RECORRÊNCIA LOCAL	56
4.8. RECORRÊNCIA À DISTÂNCIA.....	56
5. DISCUSSÃO	67
6. CONCLUSÕES	78
7. REFERÊNCIAS	80
8. ANEXO.....	94

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Estado atual

O intestino grosso do qual faz parte o reto, representa um dos sítios de maior frequência de neoplasia no adulto, para ambos os sexos. É a segunda causa de morte por câncer nos Estados Unidos. O reto, particularmente em sua porção média e baixa, caracteriza-se por um pior prognóstico, comparados aos segmentos proximais. Considerando a sua proximidade com o aparelho esfinteriano, freqüentemente nos deparamos com dificuldades na manutenção da função esfinteriana anal, durante a abordagem cirúrgica, obrigando o emprego da colostomia. Um aspecto particular da cirurgia, é a proximidade do reto com as estruturas adjacentes, sejam urológicas, genitais, ósseas ou vasculares, e a sua localização dentro da cavidade pélvica, que dificulta a sua abordagem, comparativamente aos tumores de porções proximais do intestino grosso.

O tratamento dos tumores retais apresentaram um importante progresso nas últimas décadas, com o aprimoramento dos conhecimentos em patologia, da história natural, assim como no campo da biologia molecular e genética que trouxeram importantes subsídios na orientação terapêutica.

A cirurgia é ainda atualmente a principal modalidade de tratamento. Contamos com um amplo espectro de procedimentos que vão das cirurgias de menor extensão, como a ressecção local por via transanal, de lesões mais restritas, até grandes ressecções, como são as exenterações pélvicas totais. Entre os dois extremos encontramos as cirurgias mais rotineiramente empregadas para os tumores invasivos do reto, como as ressecções anteriores (RA) e as amputações abdômino perineais (AAP).

Os índices de sobrevida dos pacientes com diagnóstico de tumores do reto invasivo sofreu discreto incremento nas últimas décadas, obtidas com o aprimoramento no tratamento cirúrgico, e cuidados no pré e pós-operatórios, além dos programas para detecção precoce, ressecção de lesões pré-malignas e com os tratamentos adjuvantes.

As recidivas tumorais pélvicas após o tratamento são de difícil abordagem e determinam invariavelmente importante morbidade e são uma das principais causas de mortalidade, justificando todo o esforço para a sua prevenção. Outra preocupação importante é a prevenção das metástases hematogênicas, que ocorrem principalmente para o fígado e pulmão. Visando este controle locorregional e sistêmico tem se empregado o tratamento adjuvante utilizando a quimioterapia (QT) e a radioterapia (RT), associado a uma cirurgia adequada, aplicados em diferentes esquemas e sequências no tratamento. Atualmente existe um consenso quanto a necessidade do tratamento adjuvante em pacientes de risco com tumores de reto, porém há controvérsias quanto a aplicação no pré ou pós operatório e nos critérios para a sua indicação.

As lesões distais do reto, apresentam um particular risco de cirurgias com necessidade de colostomia definitiva, e esta é uma das questões de maior interesse e preocupação. Neste aspecto existem várias as tentativas para aumentar os índices de preservação esfinteriana sempre com a preocupação de manter um controle adequado do tumor. A associação da RT, QT e a cirurgia, em um tratamento multimodal tem sido um dos mais freqüentemente adotados.

Neste contexto foi elaborado o presente estudo prospectivo utilizando o tratamento neoadjuvante com RT e QT, com o objetivo de melhorar o controle locorregional e à distância como também aumentar os índices de preservação esfinteriana nos pacientes com tumores de reto baixo. Neste último grupo aqueles pacientes que apresentaram uma resposta clínica completa foram acompanhados sem o tratamento cirúrgico.

1.2. Anatomia

O reto apresenta uma extensão aproximada de 15 cm, e localiza-se na porção final do trato gastrointestinal, limitado superiormente pelo sigmóide e distalmente pelo ânus.

É importante a exata localização dos tumores retais para um adequado planejamento terapêutico, principalmente quanto a cirurgia. Com frequência divide-se o reto em três porções: o reto alto, totalmente situado acima da reflexão

peritoneal, em que tumores desta localização apresentam um comportamento mais próximo dos tumores colônicos e a cirurgia é geralmente realizada sem maiores dificuldades, permitindo a ressecção e anastomose podendo ser com grampeadores mecânicos ou através de suturas manuais; por outro lado os tumores localizados no reto médio apresentam um comportamento próprio dos tumores extraperitoneais do reto, com maiores índices de recidiva local, geralmente passíveis de ressecção com preservação esfíncteriana e a anastomose realizada com a ajuda dos grampeadores intraluminares; o reto baixo por sua proximidade com o aparelho esfíncteriano quase sempre não permite uma ressecção com preservação esfíncteriana e o comportamento são também a de tumores extraperitoneais, acima definidos.

O ponto de referência para a localização das lesões do reto pode variar conforme a instituição, algumas adotam a borda anal outras a linha pectínea. Isto pode significar uma diferença cerca de 1,5 a 2,0 cm na distância absoluta. A localização das lesões tumorais é realizada tendo como base uma das referências acima citadas medindo-se a distância com a porção mais distal do tumor detectado ao exame proctológico.

1.3. Epidemiologia

O câncer colorretal (CCR) representa cerca de 11% dos tumores incidentes nos Estados Unidos ou aproximadamente 129.400 casos estimados em 1999. É a terceira causa de morte na mulher, após o câncer da mama e pulmão, e a terceira no homem, após a próstata e o pulmão, naquele país (LANDIS, 1999).

No Brasil representa o quarto tumor na mulher em incidência (após mama, colo do útero e estômago) e o quinto no homem (após próstata, pulmão, estômago e boca), com 13.473 casos novos com 6.725 mortes, segundo estimativas para o ano 2000 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000).

O CCR ocupa no mundo o terceiro no "ranking" de incidência de câncer representando 9,7% das neoplasias que ocorrem a cada ano. Existe uma substancial variação geográfica na incidência do CCR, além de variações também

dramáticas na incidência após migrações, indicando a importância dos fatores ambientais, relacionada ao estilo de vida e a alimentação (PARKING, 1999).

Tabela 1 Incidência ajustada para idade por 100.000 habitantes e a relação homem / mulher para o CCR no período de 1985-89 nos Estados Unidos:

	incidência		Relação Homens/mulheres
	homens	mulheres	
cólon e reto	60,8	42,3	1,44
cólon	41,9	31,3	1,34
reto	19,0	11,0	1,73

Observa-se nos Estados Unidos uma predominância no sexo masculino, (tabela 1) com uma incidência de 44% maior para tumores do intestino grosso, e essa predominância foi ainda maior quando se considerou apenas os tumores do reto, com uma incidência de 73% maior no sexo masculino (SCHOTTENFELD, 1995).

1.4. Diagnóstico e estadiamento clínico

O diagnóstico do câncer do intestino grosso tem base nas manifestações clínicas relacionadas às alterações na função evacuatória fecal como sangramento intestinal, perda de muco nas fezes, alterações do hábito intestinal como obstipação ou a diarreia, presença de dor ao evacuar, puxo ou tenesmo. As suspeitas podem surgir de manifestações sistêmicas como emagrecimento, anemia, fraqueza ou inapetência. O prognóstico é muito afetado pelo estadiamento sendo fundamental que o diagnóstico seja o mais precoce possível, fase em que estas lesões são assintomáticas ou com manifestações discretas. Os tumores do reto médio e distal podem por outro lado serem detectados em sua maioria pelo simples toque retal pela localização favorável ao toque.

O método diagnóstico mais definitivo para os tumores do reto é o exame endoscópico, a retossigmoidoscopia flexível ou rígida, ou a colonoscopia (Figura 1).

canal anal o tumor predominante é o carcinoma epidermóide, cujo tratamento e prognóstico são completamente distintos do adenocarcinoma do reto.

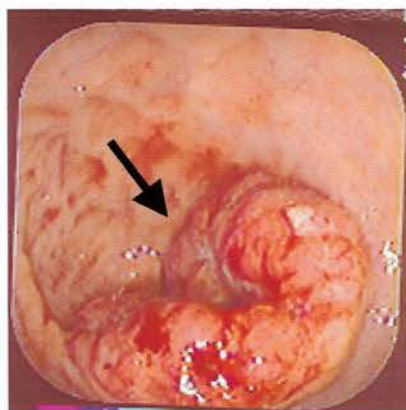


Figura 1 Foto de exame de videocolonoscopia de um tumor do reto médio. A seta indica a área do tumor.

A presença de tumores sincrônicos no intestino grosso ocorre em 3 a 5% dos pacientes com CCR (ENKER et al., 1978; LANGEVIN et al., 1984). A presença de pólipos adenomatosos sincrônicos em intestino grosso também é freqüente. A realização da colonoscopia completa no pré-operatório tem sua importância na detecção destas lesões sincrônicas e determinando melhor a conduta cirúrgica, assim como para remoção endoscópica dos eventuais pólipos existentes.

No diagnóstico e estadiamento, a ultra-sonografia (USG) transretal é o método de maior eficiência no estadiamento locorregional. É um excelente método para a definição do grau de invasão na parede retal, e para detecção de metástases em linfonodos periretais. Comparando com os achados cirúrgicos e a avaliação anatomopatológica da peça, a sua acurácia varia de 71 a 92% quanto ao grau de penetração na parede (HOLDSWORTH et al., 1988; RIFKIN et al., 1989; BEYNON, 1989; GLASER et al., 1990) e 61 a 86% quanto aos linfonodos periretais (RIFKIN et al., 1986; BEYNON, 1989; HOLDSWORTH et al., 1988; RIFKIN et al., 1989; GLASER et al., 1990; HIDEBRANDT et al. 1990). A dificuldade maior ocorre na diferenciação de pequenos tumores, T1 e o T2 (KONISHI et al., 1990). Existem inúmeros estudos comparando a USG transretal e a tomografia (TC) pélvica para o

GLASER et al., 1990; HIDEBRANDT et al. 1990). A dificuldade maior ocorre na diferenciação de pequenos tumores, T1 e o T2 (KONISHI et al., 1990). Existem inúmeros estudos comparando a USG transretal e a tomografia (TC) pélvica para o estadiamento local do tumor primário e o comprometimento linfonodal, e a USG tem se mostrado o método mais eficaz (MILSOM et al., 1990, ROMANO et al., 1885).

A TC e a ressonância magnética nuclear (RMN) e a USG pélvica tem sua importância na avaliação de invasão de órgãos vizinhos. São essenciais para o estadiamento sistêmico, fundamentalmente para avaliação das metástases hepáticas. A radiografia (RX) de tórax tem a mesma finalidade quanto ao comprometimento do pulmonar e pleural.

1.5. Tratamento adjuvante

Cerca de um quarto dos pacientes com linfonodos negativos e dois terços dos que apresentam linfonodos comprometidos irão desenvolver recorrência em tumores do reto tratados exclusivamente com cirurgia (RICH et al., 1983; PILIPSHEN et al., 1984).

A elevada frequência de recidivas locais nos tumores do reto tem definido a necessidade dos tratamentos adjuvantes, cujos objetivos são: redução das recorrências locorregionais e das metástases visando a melhoria da sobrevida. Apesar de vários estudos neste aspecto, não há ainda um consenso quanto ao esquema terapêutico ideal para adjuvância.

No estudo da GASTROINTESTINAL TUMOR STUDY GROUP (1985) e Mayo / North Central Cancer Treatment Group (KROOK et al., 1991) a sobrevida a 5 anos e a sobrevida livre de doença foram melhoradas com a combinação do tratamento associando no pós-operatório de RT e QT quando comparados à cirurgia exclusiva. Baseados nestes trabalhos, o tratamento recomendado nos Estados Unidos desde o início dos anos 90 para tumores de reto em estágio TNM II e III, tem sido a RT e QT pós-operatória (NIH CONSENSUS CONFERENCE, 1990). Todavia este esquema de tratamento tem sido questionado devido aos índices de toxicidade relacionados à aplicação pós-operatória da RT, que podem chegar a 61% inclusive com casos severos e fatais (THOMAS et al., 1986).

Apesar do surgimento de novas drogas quimioterápicas, e de diferentes tipos de esquemas de associações, a sua ação nos adenocarcinomas coloretais ainda deixa a desejar, e estão longe de atingir o perfil encontrado em outros setores da oncologia, como nas neoplasias hematogênicas e os tumores do testículo, entre outros. Neste sentido, podemos considerar também dentro dos tumores gastrointestinais, o carcinoma epidermóide do ânus, foi o que apresentou maior evolução nas últimas décadas com a abordagem multimodal. Anteriormente como os tumores do reto, os pacientes com o diagnóstico de carcinoma epidermóide do ânus eram tratados com a AAP, passando a utilizar uma colostomia de caráter definitivo. Atualmente após os estudos de NIGRO et al. (1974), a RT e QT passou a ser o tratamento de eleição, posteriormente confirmado por vários autores (SCHNEIDER et al., 1992; TANUM et al., 1993). Esta abordagem tem permitido o tratamento sem a necessidade de cirurgia na maioria desses pacientes. As taxas de cura e sobrevida são também melhores, quando comparadas à cirurgia exclusiva (NAKAGAWA et al., 1996). Este tipo de abordagem e principalmente seus resultados são almejados para os adenocarcinomas do reto.

1.6. Radioterapia

SYMONDS (1913) foi o primeiro a propor a utilização da RT pré-operatória no câncer do reto com finalidade de facilitar a cirurgia e diminuir os riscos de recidiva local.

HENSCHKE (1950) publicou dados que mostram que a RT não está indicada como tratamento curativo nos tumores do reto, podendo ser útil como adjuvante ou paliativo.

STEARNS et al. (1959) descreveram uma casuística extensa do Hospital Memorial em Nova York, com 971 pacientes com tumores do reto submetidos ao tratamento cirúrgico exclusivo ou associado à RT encontraram uma sobrevida ao redor de 50%.

STEARNS et al. (1961) analisaram retrospectivamente a série do Hospital Memorial de Nova York e concluíram que a radioterapia pré-operatória poderia contribuir para a melhora das taxas de sobrevida aos 5 anos nos pacientes com



linfonodos positivos. LEAMING et al. (1961) com a mesma casuística de STEARNS et al (1961) mostrou que a RT pré-operatória não altera a sobrevida dos pacientes submetidos a cirurgia curativa, e colocam a necessidade de novos estudos com doses maiores e a utilização de novas técnicas.

RUFF et al. (1961) publicaram série da Clínica Mayo, em Rochester, demonstrando que a RT pré-operatória possibilitava a transformação de tumores considerados irressecáveis em ressecáveis, havendo alguns casos de resposta completa. WANG et al. (1962) descrevem a utilização da RT em casos de câncer de reto recidivado ou irressecável, e demonstram sua utilidade na dose entre 2000 e 5000 cGy. FLETCHER et al. (1965) descrevem resultados semelhantes.

MORSON et al. (1967) analisaram os resultados com a associação de RT como adjuvante à cirurgia sugerindo um resultado melhor.

HIGGINS et al. (1968) publicaram uma das primeiras séries aleatorizadas, comparando cirurgia exclusiva ou associada à RT, para o tratamento do câncer do reto. A dose utilizada variou de 1000a 6000 cGy (média de 2000cGy). Não houve diferença significativa entre os dois grupos analisados.

ROSWIT et al. (1973), HIGGINS et al. (1975) e ROSWIT et al. (1975) publicam os resultados de uma mesma série de pacientes com adenocarcinoma do reto distribuídos aleatoriamente em dois grupos: cirurgia isolada ou associada a RT pré-operatória na dose de 2000 a 2500 cGy. Concluem que a sobrevida não foi significativamente diferente nos grupos, apesar de melhor nos pacientes irradiados onde foi encontrado menor número de linfonodos comprometidos na peça operatória. O benefício da RT pré-operatória foi maior nos pacientes com tumores situados abaixo da reflexão peritoneal, mais próximas à linha pectínea.

STEARNS et al. (1974) publicam série retrospectiva analisando o uso da RT pré-operatória no câncer do reto e também concluem que a sobrevida não é afetada significativamente pela adjuvância.

STEVENS et al. (1976) publicaram uma série retrospectiva analisando a RT pré-operatória em câncer do reto, na dosagem entre 5000 cGy e 6000 cGy. Demonstraram que os pacientes com tumores irressecáveis poderiam se tornar passíveis de tratamento cirúrgico. A sobrevida a 5 anos e a taxa de recidiva local foram significativamente melhores no grupo submetido a RT apesar da comparação

ter sido realizada com um grupo histórico. Outros autores também publicaram seus resultados, demonstrando a importância da RT nos tumores irresssecáveis do reto. (BOULIS-WASSIF, 1974; EMANI et al., 1982; DOSORETZ et al., 1983; WEISSBERG, 1983; MENDENHALL et al., 1987; HAGHBIN et al., 1988; FRYKHOLM et al., 1989; TEPPER et al., 1989; MINSKY et al., 1993; WHITING et al., 1993; BRIERLEY et al., 1995; GAGLIARD et al., 1995; MAEDE et al., 1995; RIESS et al., 1995; ROSSI et al., 1996).

As complicações imediatas e tardias da RT em pacientes portadores de câncer do reto têm sido motivo de preocupação para vários autores. THOM et al. (1992), MINSKY (1993) e GERARD et al. (1995) publicaram estudos revisando técnicas de RT, visando minimizar os efeitos adversos. BIRNBAUM et al. (1994) demonstraram que a RT não afeta tardiamente a função esfinteriana anal. MCCUE et al. (1995) publicaram os resultados de estudo experimental em ratos e demonstraram que a RT aumenta os riscos de complicações em anastomoses intestinais.

TEPPER et al. (1987) publicaram estudo prospectivo não aleatorizado sugerindo que a RT pós-operatória, na dosagem entre 4500 e 5040cGy, diminui os riscos de recidivas pélvicas, exceto para os casos com comprometimento de linfonodos ao nível da ligadura da artéria mesentérica inferior.

WIGGENRAAD et al (1988) publicam estudo retrospectivo utilizando a RT pós-operatória na dosagem de 4500 cGy com taxa de recidiva local de 19%.

FISHER et al. (1988) e KROOK et al. (1991) publicaram estudos prospectivos randomizados sobre o uso da RT pós-operatória e mostraram a sua importância na diminuição do risco de recorrência local. BALSLEV et al. (1986) e TRERNIET-DONKER et al. (1991) também em estudos prospectivos aleatorizados utilizam a RT pós-operatória na dosagem de 5000 cGy. Relataram taxas de recidiva local semelhantes, sem diferença com significância estatística, quando comparados os grupos submetido à cirurgia exclusiva àqueles com cirurgia e RT.

FRYKHOLM et al. (1993) publicaram estudo prospectivo aleatorizado comparando RT pré-operatória na dosagem de 2550 cGy e pós-operatória na dosagem de 6000 cGy. Concluem que a sobrevida foi semelhante nos dois grupos, porém com menor índice de complicações intestinais tardias para o tratamento pré-

operatório. A recidiva local foi significativamente menor no grupo submetido a RT pré-operatória. CELLINI et al. (1990) compararam resultados de um grupo histórico submetido a cirurgia isolada com outros dois grupos: RT pós-operatória na dose de 4500 cGy e pré-operatória na dosagem de 2700 cGy, complementada com 1800 cGy no pós-operatório. Concluem que a sobrevida foi melhor para os grupos que receberam RT, porém sem significância quanto a recidiva local.

SAUSE et al. (1994) publicaram resultados de estudo prospectivo aleatorizado em uma série de pacientes portadores de adenocarcinoma de reto, onde a RT pré-operatória foi empregada na dose de 500 cGy, complementada no pós-operatório com 4500 cGy nas lesões infiltrativas. Concluíram o estudo relatando não haver benefício no emprego da técnica descrita em pacientes com lesões infiltrativas. Em nosso meio, resultados semelhantes foram encontrados por NADALIN (1992).

O uso da RT isolada e de forma exclusiva foi descrita por PAPILLON (1984 e 1990) podendo ser uma alternativa no tratamento de pacientes portadores de tumores iniciais de reto. Sua técnica consiste na aplicação de RT através de tubos colimadores transanais que englobam a lesão retal.

HORIOT et al. (1995) descrevem resultados de RT exclusiva em 200 pacientes portadores de tumores iniciais do reto, com diagnóstico de adenocarcinoma bem diferenciado. A taxa de recidiva local variou de 4,4 a 19%, com preservação esfinteriana em 95%.

MINSKY (1993) revisa experiência clínica de várias instituições com a ressecção local e RT pós-operatória. Concluem que pacientes selecionados com lesões iniciais bem diferenciadas podem se beneficiar do método. Casos com invasão transmural do reto devem ser abordados com cirurgias clássicas e RT externa pré ou pós-operatória. FORTUNATO et al. (1995) publicam os resultados tardios de estudo analisando pacientes portadores de tumores de reto tratados com ressecção local e RT. Concluem que pode ser uma opção para tratamento de lesões móveis com taxa de recidiva local de 19%.

MINSKY et al. (1992) e ROUANET et al. (1995) realizaram estudos prospectivos não randomizados, com utilização de RT pré-operatória em altas doses e cirurgia de preservação esfinteriana em pacientes portadores de tumor

infiltrativo do reto médio e baixo. O primeiro trabalho demonstrou índices de preservação esfinteriana de 90% e sobrevida em quatro anos de 61%, e o segundo demonstrou taxa de preservação esfinteriana de 78% e sobrevida em 2 anos de 77,8%.

LOPES et al. (1993) concluem que a RT tem papel importante no câncer infiltrativo do reto, embora a cirurgia realizada dentro de padrões oncológicos adequados ainda seja o tratamento padrão mais importante.

Os principais objetivos no aprimoramento da técnica e da evolução dos equipamentos na RT tem sido direcionado na obtenção do máximo efeito terapêutico com o um mínimo de efeitos colaterais. Em se tratando de RT da região pélvica existe uma particular preocupação quanto aos efeitos sobre órgãos e estruturas nela contidas, especialmente o intestino delgado. Outros órgãos próximos são também afetados durante a irradiação do reto, como a vagina, útero, bexiga urinária, porções distais dos ureteres, pele perineal e pubiana, ossos da bacia e a articulação coxo-femural.

1.7. Quimioterapia

O 5-fluorouracil (5-FU) é uma droga amplamente empregada como parte de esquema terapêuticos envolvendo CCR avançados (metastáticos) e também no tratamento adjuvante.

KEER (1989) chamou a atenção para os efeitos da combinação 5-FU e o leucovorim (LV). O LV utilizado para a modulação do 5-FU tem sido empregado com frequência na adjuvância e na terapêutica para doença avançadas com melhores resultados comparados ao 5-FU isoladamente. Em meta-análise realizada pelo JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY (1992), em CCR avançados, os índices de respostas objetivas foram maiores na combinação 5-FU e LV do que o 5-FU isoladamente (23% versus 9%).

A toxicidade está relacionada principalmente às alterações hematológicas (leucopenia e plaquetopenia) e gastrointestinais (diarréia, náuseas, vômitos e

mucosite). Raramente são motivos de transtornos mais severos com necessidade de internação.

1.8. Associação de radio e quimioterapia

O uso da combinação da RT e QT no pré ou no pós operatório tem sido a atual tendência na adjuvância dos tumores de reto clinicamente ressecáveis e irressecáveis.

Existem dois estudos prospectivos aleatorizados publicados pelo GASTROINTESTINAL TUMOR STUDY GROUP (1985 e 1986) que concluem que a associação de RT e QT pós-operatória, diminui significativamente o risco de recidiva local em câncer de reto.

O uso da RT pré-operatória associada a QT, tendo como principal droga o 5-FU, tem sido objeto de várias publicações (BUROKER et al., 1976; BOULLIS-WASSIF et al., 1984; MINSKY et al., 1994; AURELIO et al., 1995; CHARI et al., 1995). Todos esses estudos apontam que os melhores resultados são obtidos com RT pré-operatória associada à QT. Essa associação aparentemente é a que oferece melhores resultados no controle local do câncer do reto. Existe controvérsia com relação à influência desse esquema na sobrevida (CADY 1968; KLIGERMAN, 1975; GRIEM, 1989; COIA et al., 1991; TEPPER, 1991; COHEN, 1992; PÅHLMAN et al., 1992; COIA et al., 1994; ROSSI et al., 1994; CUMMINGS, 1995; FREEDMAN et al., 1995; GLIMELIUS et al., 1995; HORIOT et al., 1995; ZUICALI, 1995).

O O'CONNELL (1994) definiu que a ramustina (Metil-CCNU), droga utilizada em alguns esquemas terapêuticos no passado, não trazia melhora no controle local ou nas adjuvâncias com base no 5-FU, e deixou de ser incluído nos estudos mais recentes.

Existe um efeito sinérgico na associação do 5-FU com a RT (BYFIELD et al., 1985; HAGHBIN et al., 1980; ROTMAN et al., 1990) . Este efeito sinérgico é observado na ação terapêutica, mas pode ocorrer também quanto aos efeitos tóxicos.

1.9. Vantagens e desvantagens da radioterapia pré-operatória associada ou não à quimioterapia

Existem vantagens da utilização da radioterapia no pré-operatório em relação ao pós-operatório:

1. Melhorar a possibilidade de ressecabilidade de tumores classificados como irressecáveis
2. Aumento na chance de cirurgia com preservação esfinteriana
3. Diminuição da toxicidade no tratamento, relacionada principalmente às complicações intestinais. No período pós-operatório existe a aderência de alças de intestino delgado no leito operatório, reduzindo a sua mobilidade normal aumentando os efeitos tóxicos sobre elas.
4. Redução do tumor e facilitando a cirurgia e diminuindo os risco de disseminação e implante de células tumorais durante a manipulação cirúrgica.
5. No período pré-operatório é possível oferecer doses maiores em um campo de irradiação menor comparado ao pós-operatório (na AAP exige campos de irradiação pela necessidade de englobar a cicatriz perineal, quando a RT é no pós-operatório)(Figura 4 e 5).
6. Os tumores são mais sensíveis ao tratamento pré-operatório devido à sua melhor oxigenação, antes da manipulação cirúrgica.
7. Início precoce do tratamento adjuvante.

Desvantagens:

1. Tratamento de pacientes sem um estadiamento anatomopatológico, mais preciso.
2. Possibilidade de tratamento de tumores pequenos sem fatores de risco para indicação de adjuvância (T1-2N0).
3. Prejuízo do estadiamento anatomopatológico, por modificações causadas pelo tratamento neoadjuvante.
4. Atraso no tratamento cirúrgico, considerado o principal.

A melhoria no diagnóstico pré-operatório tem possibilitado um estadiamento mais preciso e próximo da realidade para definição de risco, e selecionando melhor

os pacientes para o tratamento neoadjuvante. Neste aspecto o USG transretal (HUNERBEIN et al., 1997; MILSOM et al., 1994), vem se mostrando um método mais eficaz que a TC (KOEHLER et al., 1984), ressonância magnética nuclear (RMN) (HADFIELD et al., 1997), e a tomografia com emissão de positron (PET) (FALK et al., 1994). Este último tem uso restrito devido aos elevados custos, mas vem chamando a atenção para a sua eficácia mais recentemente (GUILLEN et al., 2000).

MOHIUDDIN et al. (1996) compararam resultados do tratamento de pacientes portadores de câncer do reto com RT pré-operatória ou pós-operatória. Demonstraram que o grupo submetido à RT pré-operatória alcançou melhores resultados, com menores índices de complicações. Concluem que pacientes portadores de tumores retais móveis podem ser tratados com cirurgia e radioterapia pós-operatória seletiva para lesões classificadas como T3 e T4 ou com linfonodos comprometidos por neoplasia. Para pacientes com lesões retais clinicamente semifixas ou fixas na pelve, a RT pré-operatória tem papel importante na melhoria das taxas de recidiva local.

1.10. Tratamento pré-operatório com radio e quimioterapia

Grande parte da experiência adquirida no tratamento combinado pré-operatório foi durante a utilização para tumores fixos e semifixos, considerados irresssecáveis e não candidatos à cirurgia curativa na primeira avaliação (CHAN et al., 1993; HAGBIN et al., 1988; FRYKHOLM et al., 1989; MINSKY et al., 1994).

Atualmente existem vários estudos não randomizados demonstrando a eficácia do tratamento pré-operatório com QT e RT também nos tumores do reto ressecáveis (MENDENHALL et al., 1985, REED et al., 1988, MARKS et al., 1991, MINSKY et al., 1992).

BOULIS et al. (1984) relataram os resultados do European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) em estudo fase III no qual se comparou com tumores ressecáveis randomizados entre RT exclusiva no pré-operatório com RT e QT também no pré-operatório. A dose utilizada de RT neste estudo é atualmente considerada como não ideal. Houve uma tendência à

diminuição de metástases hepática no grupo que recebeu QT ($p=0,07$). Apesar disto o grupo com tratamento combinado apresentou uma pior sobrevida (46 vs. 59%, $p=0,07$).

MOERTEL et al. (1969) publicaram estudo prospectivo aleatorizado e concluem que a RT pré-operatória associada à QT melhora os resultados do tratamento em câncer irredutível do intestino grosso.

1.11. Tratamento cirúrgico

As bases oncológicas do tratamento cirúrgico dos tumores do reto foram traçadas no início do século por MILES (1908), cujos conceitos continuam válidos ainda hoje, praticamente na sua íntegra. Na época representou uma mudança substancial na abordagem cirúrgica através da AAP que permaneceu como o tratamento padrão durante várias décadas e utilizadas ainda na atualidade em tumores do reto distal.

DIXON (1939) apresentou resultados do tratamento conservador para os tumores do reto alto e de junção retossigmoide, com anastomose manual, dando o primeiro passo para as cirurgias conservadoras de esfíncter, conforme é conhecido hoje.

GILCHRIST et al. (1948) descreveram um pior prognóstico nos tumores de reto distal, abaixo da reflexão peritoneal, e propuseram a dissecação linfonodal pélvica para aumentar o controle local da doença.

Na década de 50 houve a confirmação de que a cirurgia de preservação esfíncteriana permitia o tratamento do tumor sem alteração significativa da sobrevida e dos índices de recidiva local (GOLIGHER et al. 1951 e BACON 1956).

DUKES (1957) e DUKES et al. (1958) mostraram uma extensa série do Hospital St. Mark's com 2447 pacientes, portadores de tumores do reto submetidos à ressecção cirúrgica. Evidenciou-se um pior prognóstico para tumores pouco diferenciados e com invasão extrarretal. A mortalidade operatória foi de 9,4% e uma sobrevida próxima de 50% em cinco anos.

PARKS (1972) publicou a técnica de anastomose colo-anal, transanal, dando um importante passo no avanço das cirurgias preservadoras de esfíncter. Em nosso

meio HABR-GAMA (1972) descreveu a técnica de retocolectomia abdominoanoanal, também na tentativa de preservação esfinteriana em pacientes com tumores de reto.

No campo da cirurgia a conquista mais marcante nas últimas décadas foi o advento dos grampeadores intestinais que permitiram anastomoses cada vez mais distais, próximas ao canal anal e conseqüentemente uma melhora na qualidade de vida pela redução das indicações de AAP. RAVITCH et al. (1979) publicaram a técnica de anastomose mecânica término-terminal com a utilização do grampeador circular intraluminal, tendo sido um grande passo para a cirurgia de preservação esfinteriana. Logo em seguida KNIGHT et al. (1980) descreveram a associação da anastomose mecânica término-terminal com o grampeador linear para o fechamento do coto retal, chamada de técnica de duplo grampeamento, possibilitando anastomoses ainda mais distais, ao nível do canal anal (ROSSI et al., 1995).

Houve também avanços no diagnóstico de tumores em estádios precoces (tumores in situ e T1) com possibilidades de remoção, por via endoscópica, ressecções transanais ou mesmo através de sistemas sofisticados conhecidas como microcirurgia transanal (IKEDA et al. 2000). Todas apresentam um objetivo comum de remoção de lesões restritas do reto sem a necessidade ressecção de um segmento retal e ou a AAP. Estes procedimentos também permitiram um adequado controle oncológico, com pouca ou nenhuma interferência na função esfinteriana, mas a sua indicação deve ser precisa para os tumores iniciais.

A realização de bolsas em "J" colônicas para anastomose coloretais baixas e coloanais, também serviram para trazer um incremento na qualidade de vida. As anastomoses baixas realizadas com as bolsas colônicas permitem um aumento da capacidade reservatória do intestino trazido para a anastomose com o reto ou canal anal remanescente, permitindo uma recuperação funcional mais acelerada. Descreve-se também menores índices de complicações da anastomose como as fístulas e deiscências (LAZORTES et al., 1986; MORTENSEN et al., 1995; PELISSIER et al., 1992; JOO et al., 1998).

Nos tumores infiltrativos do reto, o principal fator que define a cirurgia com preservação do esfíncter anal é a sua distância em relação do ânus. Quanto mais

próximo ao ânus menores as chances de ressecção com obtenção de margem adequada, sendo uma contra-indicação para as cirurgias conservadoras. Tumores localizados distalmente a 3 cm da linha pectínea seriam na prática impróprios para o tratamento conservador com segurança, para controle da doença oncológica. Tumores cuja porção mais distal situa-se entre 3 e 4 cm da linha pectínea são considerados limítrofes para o tratamento conservador. Nesta situação os pacientes são informados quanto a possibilidade de uma ostomia definitiva, pois a conduta definitiva só será possível durante a cirurgia, após a liberação completa do reto.

Uma das principais preocupações na abordagem dos pacientes com tumores colorretais é na determinação da presença ou não de metástases, e em segundo lugar quanto ao envolvimento de estruturas ou órgãos vizinhos, sendo ambos importantes na conduta cirúrgica. Na primeira, quando não é possível o controle cirúrgico da metástase, inviabiliza uma cirurgia com qualidade curativa do tumor primário. A remoção cirúrgica da metástase é ainda considerado o tratamento mais eficaz. A principal localização de metástases nos tumores colorretais é o fígado e a ressecção cirúrgica oferece sobrevida a 5 anos que varia de 25 a 45% (IWATUSUKI et al 1986; ROSEN et al 1992). Esta conduta pode ser estendida para as metástases pulmonares que apresentam uma taxa de sobrevida que varia de 21 a 47% (BRISTER et al., 1988; SAUTER et al., 1990; MCAFEE et al., 1992). A ressecção de metástases no fígado pode ser realizada no mesmo ato cirúrgico, ou num segundo momento após o tratamento do tumor primário. Outras formas de tratamento para metástases são consideradas paliativas e não objetivam a cura.

O envolvimento de órgãos e estruturas vizinhas pelo tumor do reto exige cirurgias com ressecção destas estruturas com suspeita de comprometimento, juntamente com a cirurgia primária de ressecção retal. Esta extensão da cirurgia para órgãos vizinhos, as chamadas cirurgias múltiplas, também está bem definida para os tumores colorretais. Ela deve ser procedida sempre que existir suspeita de invasão, desde que não exista doença metastática não controlável e que seja uma ressecção completa. Não se recomenda a realização de biópsias ou tentativas de descolamento destas aderências com o risco de disseminação da doença. Existe a probabilidade de em cerca de metade destas, serem apenas aderências inflamatórias (HUNTER et al., 1987), isentas de células tumorais.

A ressecção de órgãos vizinhos em se tratando dos tumores do reto, geralmente implica em exenteração pélvica total no homem ou parcial na mulher (posterior), e a sua indicação condicionada para cirurgia com intenção curativa. Séries mais recentes têm demonstrado que este tipo de cirurgia pode ser realizada com aceitável mortalidade e morbidade operatória e sobrevida, considerando que não há outra forma mais eficaz de tratamento. A sobrevida em tumores de reto submetidos à exenteração pélvica total que varia de 23 a 43% a 5 anos (BRUNSCHWIG 1956; LEDESMA et al 1981; BOEY et al 1982).

A anastomose coloanal a Parks descrita anteriormente é utilizada atualmente com uma técnica alternativa no caso de faha na anastomose mecânica. Este tipo de abordagem não oferece melhores condições de preservação esfinteriana para os tumores do reto distal, uma vez que a margem distal oferecida a mais por essa técnica é somente de mucosa anal, insuficiente, obtida pela mucosectomia anal.

Anteriormente a margem distal de ressecção recomendada para os tumores de reto era de pelo menos 5 cm, o que inviabilizava a ressecção com preservação do esfíncter na maioria das lesões que não fossem localizados na porção alta do reto. Atualmente aceita-se 2 cm como uma margem segura. Exames histopatológicos de margens verificou que em somente 2,5% dos pacientes apresentavam disseminação microscópica além de 2 cm do limite macroscópico do tumor (WILLIAMS et al., 1983). Segundo os mesmos autores, quando verificavam alguma disseminação microscópica, além deste limite, havia correlação com lesões pouco diferenciadas. Atualmente vem se levantando a possibilidade de uma margem ainda menor, de 1,5 cm, para casos selecionados. Além disto não existe correlação de aumento na sobrevida quando a margem distal excede 2 cm (POLLET et al., 1983).

Um tema, ainda em constante discussão, é a altura de ligadura dos vasos mesentéricos. Recomenda-se a ligadura junto a origem no caso da artéria mesentérica inferior e a veia junto a borda inferior do duodeno, na expectativa de uma linfadenectomia mais ampla e completa. Estudos não randomizados comparando a ligadura alta e a realizada distalmente aos vasos cólicos esquerdos não mostraram benefícios clínicos (PEZIM et al., 1984). Além disto os resultados em pacientes que apresentavam linfonodos patologicamente comprometidos ao

longo da artéria mesentérica inferior que foram cirurgicamente removidos, apresentam uma sobrevida muito pobre (HOJO et al., 1982; GRINNELL, 1965).

Embora a margem distal de parede retal de 2 a 3 cm seja importante é necessário também a completa extirpação do mesorreto. A recorrência local com esta técnica tem sido descrita como sendo tão reduzidas quanto 5%, mesmo sem o tratamento adjuvante, em tumores B2 e C do reto médio e inferior. As séries conseguem uma taxa de recidiva local menores do que 10% (HEALD et al., 1982; HEALD et al., 1986).

A margem lateral de ressecção é descrito como um dos maiores determinantes da recorrência local. Esta margem é também conhecida como periférica ou tangencial. Em estudo realizado por QUIRKE et al. (1986) que analisaram as margens laterais em 52 espécimes de ressecção de tumor do reto através de cortes semi-seriados observaram que dos 14 pacientes que apresentavam margens laterais comprometidas, 12 evoluíram com recidiva local, enquanto que nenhum dos que não apresentavam comprometimento de margens manifestaram recidiva local.

1.12. As recidivas pélvicas em tumores do reto

Certamente uma das maiores preocupações no acompanhamento dos tumores de reto após o tratamento é o controle locorregional da doença. A elevada morbidade trazida pela recidiva ou tumor residual em crescimento no foco primário explica esta preocupação. São condições que determinam quase invariavelmente a importantes sintomas durante a evolução como: sangramento ou eliminação de secreções por via anal, urinária ou vaginal (na mulher), fístulas de variados tipos (entéricas para vias urinárias, vagina ou pele, ou urinária para vagina; bloqueio de grandes vasos com trombose e edema de membros inferiores; obstrução intestinal ou urinária; dores importantes por infiltração de plexos sensitivos pélvicos. Estas condições apresentam um difícil manejo cirúrgico e clínico. Por essa razão o tratamento inicial dos tumores retais tem uma importância fundamental, para prevenir as recorrências locais e regionais. Além disto o tratamento cirúrgico em

pacientes com doença localmente avançada ou recidivada pode significar cirurgias extensas, caso contrário a terapêutica fica limitada à palição.

A incidência de falha local é menor do que 10% nos tumores T1 e T2., aumentando para 15 a 35% nos tumores T3 e tão elevados como 45 a 65% nos tumores T3 e T4 e naqueles com linfonodos comprometidos (RICH et al., 1983; MINSKY et al., 1986; GUNDERSON et al., 1974).

1.13. Recorrência à distância

As metástases viscerais no CCR determinadas pela disseminação hematogênica ou peritoneal, tem como sítios preferenciais o fígado, pulmão e peritônio. Estas metástase podem ser diagnosticadas juntamente com o tumor primário, sincrônicos, ou após um ano do seu diagnóstico, denominados de metacrônicos. A única conduta com o objetivo de cura é a cirurgia. Esta deve ser procedida quando a ressecção for completa, o tumor primário for controlado ou controlável e houver condições clínicas mínimas para o procedimento, além da reserva funcional do órgão removido suficiente para uma vida normal no pós operatório.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é avaliar o tratamento multimodal envolvendo a QT e RT pré-operatória e a cirurgia, nos tumores do reto médio e baixo, com enfatizando os seguintes aspectos:

- a) Avaliação dos índices de resposta completa ao tratamento neoadjuvante com RT e QT.
- b) Influência da resposta inicial ao tratamento neoadjuvante na sobrevida.
- c) Toxicidade ao tratamento neoadjuvante.
- d) Fatores clínicos que influenciaram a resposta ao tratamento pré-operatório.
- e) Fatores clínicos e anatomopatológicos que influenciaram na sobrevida.
- f) Possibilidade de deixar de tratar cirurgicamente tumores de reto baixo, após tratamento com RT e QT e resposta completa.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

O tempo de evolução dos sintomas relatado na anamnese variou de 1 a 48 meses com mediana de 5,5 meses. Houve relato de emagrecimento no período que antecedeu a primeira consulta que variou de 1 a 20 kg com uma mediana de 3 kg. Quarenta e dois pacientes (80,8%) foram admitidos com biópsia do tumor primário realizado em outro serviço, e este foi confirmando através da revisão de lâminas ou a coleta de nova biópsia. Dez pacientes se apresentaram sem biópsia que foi realizada durante exame proctológico. Todos os pacientes encontravam-se à admissão sem qualquer tratamento prévio para o tumor, com Karnofsky acima de 70 e em condições clínicas adequadas para o tratamento proposto.

3.4. Dados relacionados ao tumor primário

Todos os pacientes incluídos no estudos tinham tumores localizados distalmente a 8 cm da linha pectínea, sendo que 31 (59,6%) esta distância era de 3 cm ou menos da linha pectínea e 21 distava mais do que 3 cm da linha pectínea (entre 3,1 a 8 cm). A mediana da distância do tumor à linha pectínea foi de 3 cm. Quanto ao comprometimento circunferencial pelo tumor da parede intestinal obtivemos: 1 parede comprometida (comprometimento de até 1 quadrante) em 6 (11,5%); 2 paredes (2 quadrantes) em 17 (32,7%); 3 paredes (3 quadrantes) em 9 (17,3%); 4 paredes (lesões anelares) em 20 (38,5%). O tumor primário apresentava um aspecto ao exame proctológico: vegetante 32 (61,5%); infiltrativo 16 (30,8%); vegetante infiltrativo em 3 (5,8%). Cinquenta e um (98,1%) pacientes apresentavam ulceração e apenas um (1,9%) tinha um tumor em que não se observou ulceração ao exame inicial. Quanto a mobilidade tumoral encontramos: lesões móveis 12 (23,1%); mobilidade reduzida em 32 (71,2%) e fixas em 3 (5,7%).

O comprometimento de órgãos vizinhos foi verificado no exame em 5 pacientes (9,6%), sendo a vagina em 3, e a parede pélvica em 2 (sendo em um lateral e em outro posterior).

3.5. Métodos

3.5.1. Tratamento multimodal

Este foi um estudo prospectivo não randomizado elaborado em conjunto por setores envolvidos no tratamento dos tumores do reto do Hospital do Câncer:

1. Departamento de Cirurgia Pélvica
2. Departamento de Oncologia Clínica
3. Departamento de Radioterapia
4. Departamento de Anatomia Patológica

Foram incluídos neste estudo todos os pacientes consecutivos que deram entrada no Hospital do Câncer com diagnóstico de adenocarcinoma do reto de localização distal, a 8 cm da linha pectínea que respeitavam os critérios citados a seguir:

3.5.2. Critérios de elegibilidade

1. Adenocarcinoma do reto com confirmação histológica de localização distal a 8 cm da linha pectínea.
2. Tumores clinicamente invasivos e não passíveis de ressecção local.
3. Índice de Karnofsky superior a 70% e idade inferior a 70 anos.
4. Reserva clínica satisfatória para o tratamento proposto
5. Pacientes sem tratamento oncológico prévio (cirurgia, RT e QT) exceto biópsia, colostomia e laparotomia sem manipulação do tumor.
6. Doença clinicamente locorregional, sem evidências de metástases viscerais.
7. Ausência de outras patologias neoplásicas prévias ou concomitantes, exceto carcinomas de pele (não incluindo o melanoma maligno) tratados.
8. Consentimento do paciente ao tratamento proposto.
9. Tumores invasivos do reto clinicamente não passíveis de ressecção local.

3.5.3. Avaliação inicial

Os pacientes foram incluídos no estudo prospectivamente, conforme a admissão no hospital havendo o cumprimento dos critérios de inclusão.

Durante a primeira consulta todos os pacientes foram submetidos à entrevista para a coleta de dados de anamnese, antecedentes pessoais e familiares, interrogatório para sintomas de diferentes aparelhos. Especial atenção foi dada à pesquisa de disfunções clínicas para a determinação das condições gerais e Karnofsky. Os pacientes foram examinados sob os aspectos gerais e específicos (exame locorregional) sendo que neste último incluiu o exame proctológico, avaliação dos linfonodos inguinais e periféricos e avaliação clínica de estruturas vizinhas quanto a infiltração tumoral.

A seguir delineamos o roteiro dos dados colhidos na primeira entrevista:

- Identificação

Nome, idade, sexo e raça

- Anamnese

Queixa e duração e história da moléstia: dor abdominal, perineal, anal ou retal, tumoração anal, perianal, feridas, prurido anal ou perianal, sangramento intestinal (caracterizando o seu aspecto e frequência), presença de puxo ou tenesmo, emagrecimento, características das evacuações e das fezes (diarréia, obstipação, calibre das fezes, outras secreções anorretais anormais (como pus e muco). Distensão ou aumento do volume abdominal, tumoração abdominal, icterícia, quadro oclusivo ou suboclusivo, febre ou anemia. Sintomas de comprometimento de estruturas vizinhas ou indicação de extensão maior do tumor como: vias urinárias, próstata, vagina, útero, parede abdominal, períneo, parede pélvica, sacro-cóccix, edema de membros inferiores e de genitais externos, corrimento ou sangramento vaginal, dor pélvica, disúria, polaciúria, sintomas de prostatismo, sinais de fístulas entéricas para o sistema urinário (pneumatúria e fecalúria), sinais de obstrução urinária de trato alto ou baixo, fístula urinária ou fecal para a vagina (perda de fezes e/ou urina pele vagina).

- Exame físico:

Geral incluindo o índice de Karnofsky (anexo I)

Locorregional: exame abdominal, linfonodal periférica superficial, inspeção anal, toque retal, exame proctológico com biópsia, exame ginecológico com exame especular se necessário, nas pacientes do sexo feminino.

O exame proctológico foi realizado em todos os pacientes à admissão e após 3 semanas do tratamento neoadjuvante para avaliação comparativa da resposta. Durante o primeiro exame foi importante também a avaliação da mobilidade do tumor, localização em relação a linha pectínea, comprometimento circunferencial, e extensão da tumoração, além da definição do aspecto da lesão que foram detalhados a seguir

Quanto a localização os tumores foram classificados em:

- **Reto baixo** 0 a 3cm da linha pectínea
- **Reto médio** 3,1 a 8cm da linha pectínea

Além disto os tumores foram classificados quanto a sua mobilidade utilizando os critérios conforme se segue, determinado através do toque retal nos tumores que permitiam o seu alcance e também através mobilização com o aparelho de retossigmoidoscopia rígida:

- **Móvel:** lesão totalmente móvel à manipulação pelo toque retal ou ao exame retossigmoidoscópico, em todas as direções, sem aparente fixação anormal às estruturas vizinhas.
- **Mobilidade reduzida:** quando existe limitação da mobilidade normal do reto na área da lesão, ou indícios de fixação à órgãos vizinhos mas permitindo ainda mobilidade à manipulação retal.
- **Fixas:** quando a lesão não tem qualquer tipo de mobilidade por grande volume tumoral preenchendo a cavidade pélvica ou por fixação mais firme às estruturas vizinhas.

Com relação ao comprometimento da circunferência retal, os tumores foram classificados em comprometimento de **1,2,3 ou 4 paredes** quando havia o envolvimento de 1,2,3 ou 4 paredes respectivamente, dividindo-se a circunferência em quatro quadrantes.

Os tumores foram ainda classificados quanto ao seu aspecto macroscópico do ponto de vista do exame endoscópico:

- Vegetantes
- Infiltrativos
- Ulcerados
- Associação das características citadas.

Havendo a necessidade em pacientes do sexo feminino foi também procedido o exame ginecológico, para avaliação de possível invasão de vagina e útero.

3.5.4. Exames laboratoriais

Gerais: hemograma completo, coagulograma (tempo de protrombina e tempo de tromboplastina ativada), uréia, creatinina, sódio, potássio, proteínas totais e frações, transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP), gama glutamil transferase (GGT), desidrogenase láctica (DHL), bilirrubinas totais e frações, urina tipo I, urocultura, protoparasitológico de fezes, eletrocardiograma, marcadores tumorais como o antígeno carcinoembrionário (CEA) e o antígeno carboidrato 19.9 (CA19.9).

Exames de imagem para estadiamento

Específicos: Tomografia computadorizada (TC) de abdômen e pélvis, (e/ou ultrassonografia (USG) e radiografia (RX) de tórax em pósterio-anterior (PA) e perfil (P).

3.5.5. Programação geral de tratamento

O esquema a seguir (Figura 2) ilustra resumidamente o tratamento dos tumores do reto localizados sem metástases à admissão, inclusive para os tumores do reto alto, que não foram incluídos na presente análise.

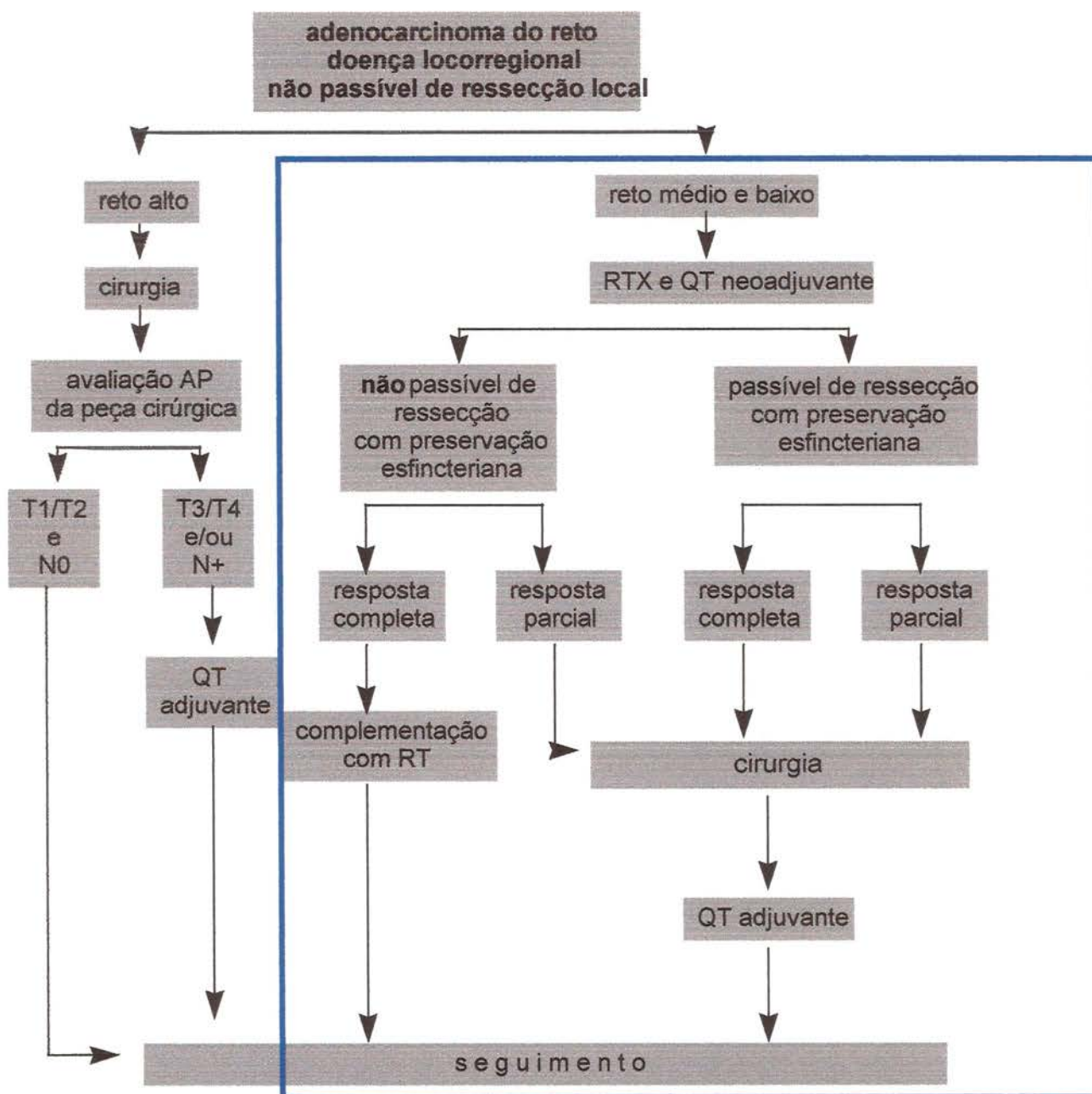


Figura 2 Esquema do tratamento proposto para tumores locorregionais de reto médio e baixo (N+ linfonodos comprometidos, N0 linfonodos negativos). O esquema dentro da linha em azul é a parte do protocolo apresentado neste estudo.

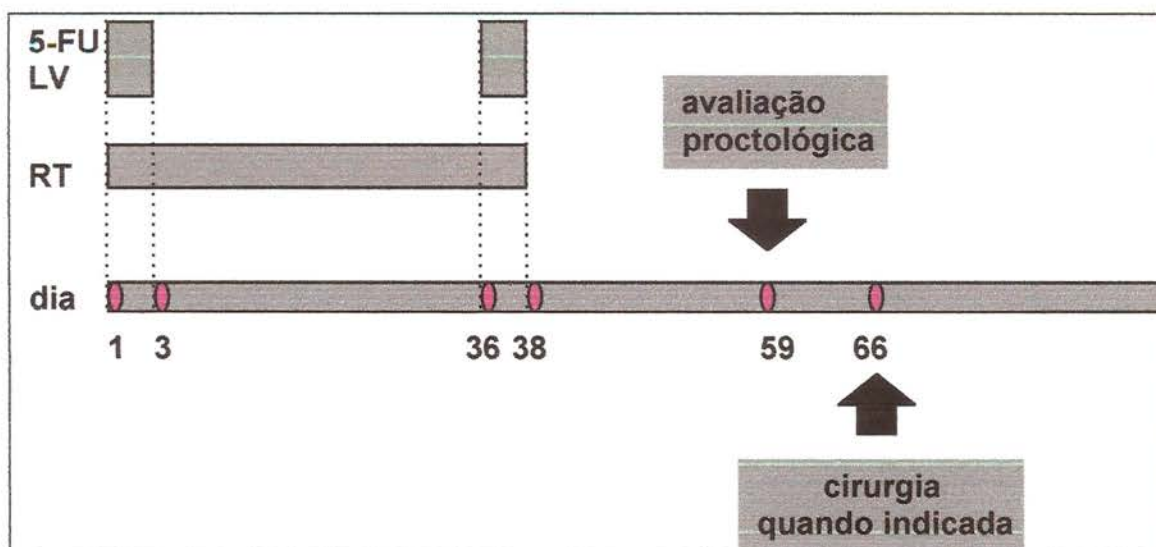


Figura 3 Esquema mostrando o tratamento neoadjuvante incluindo o momento da avaliação proctológica e do tratamento cirúrgico

Os tumores do reto médio e baixo que não foram passíveis de ressecção local, admitidos no estudo, foram tratados com QT e RT neoadjuvante. Ao término do tratamento foram avaliados pelo exame proctológico após cerca de 3 semanas do seu término (Figura 3). Os tumores do reto que apresentaram resposta completa e tinham uma localização baixa, portanto não passíveis para cirurgia com conservação esfinteriana, foram submetidos à RT complementar e seguidos sem cirurgia. Todos os demais pacientes tiveram indicação de cirurgia independente de sua localização e resposta apresentada, sendo indicada a cirurgia mais adequada para cada situação.

3.5.6. Tratamento neoadjuvante

A terapêutica neoadjuvante foi constituída de duas modalidades de tratamento: a QT e a RT que serão detalhados à seguir.

A. Quimioterapia

A QT neoadjuvante foi conduzida pelo Departamento de Oncologia Clínica do Hospital do Câncer, concomitantemente com a RT com as seguintes drogas e dosagens (Figura 2 e 3):

- **5 Fluorouracil (5-FU)** na dose de $425\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$
- **Ácido folínico (leucovorim ou LV)** na dose de $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$

A drogas foram administradas em “bolus” por via endovenosa e ambulatorialmente, sendo a aplicação realizada nos três primeiros (dias 1 a 3) e três últimos dias da RT (dias 36 a 38).

Os pacientes foram avaliados periodicamente pela equipe de oncologia clínica para toxicidade relacionada.

Conforme a reação individual e toxicidade foram adotado os critérios para redução da dosagem e até a suspensão temporária ou definitiva do tratamento. Foram utilizados também para classificação dos efeitos relacionados ao tratamento neoadjuvante (QT ou RT), os critérios de NCI e OMS (Tabela 2, 3 e 4).

B. Radioterapia

A RT foi planejada e realizada pelo Departamento de Radioterapia do Hospital do Câncer, com acompanhamentos periódicos durante a sua aplicação (Figura 2 e 3). A dose total utilizada foi de 5040 cGy, fracionada em 28 aplicações diárias de 180 cGy, cinco vezes por semana (de segunda à sexta com pausa nos finais de semana), com um total de 5 semanas e 3 dias. Essa dose é realizada com equipamento de megavoltagem de radioterapia ≥ 4 MeV (acelerador linear ou telecobalto) utilizando técnica de múltiplos campos, com 4 campos pélvicos cujos limites foram (Figura 4, 5 e 6):

- Superiormente: transição entre a 4ª e 5ª vértebra lombar (L4-L5)
- Lateralmente: 2 cm lateralmente da linha íleo-pectínea
- Inferiormente: variável conforme a localização do tumor, com uma margem distal de 3 cm.

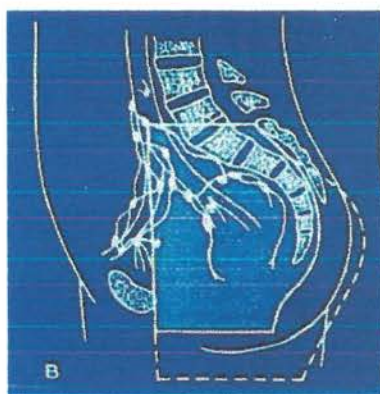


Figura 4 Esquema mostrando os limites do campo ântero-posterior da RT adotada (linha contínua). A linha tracejada ilustra o campo aumentado quando se utiliza a RT pós operatória nos pacientes submetidos à AAP (cicatriz perineal), não utilizada neste protocolo.

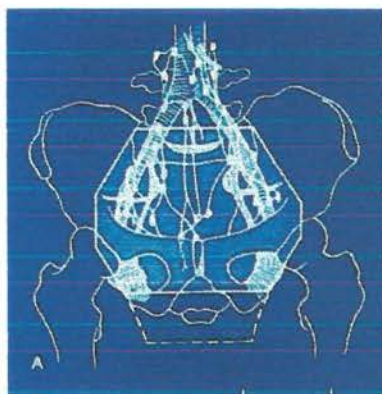


Figura 5 Esquema mostrando os limites do campo lateral de RT adotada. (linha contínua). A linha tracejada ilustra a diferença do campo adotado quando se utiliza a RT pós-operatória em pacientes submetidos à AAP (envolvendo a cicatriz perineal).

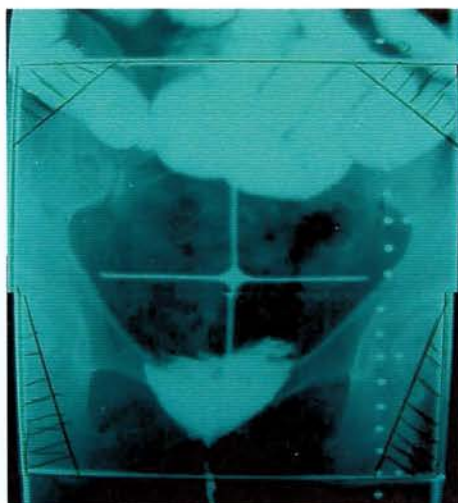


Figura 6 Radiografia de região pélvica em ântero-posterior. Observamos contraste em intestino delgado e um enema via retal mostrando a parada do contraste em reto distal. Está demonstrado também os limites da irradiação pela linha contínua com restrições nas áreas hachuradas.

3.5.7. Acompanhamento durante o tratamento neoadjuvante:

Os pacientes foram acompanhados durante o tratamento proposto pelos setores diretamente envolvidos: a radioterapia, oncologia clínica e a cirurgia, para a detecção e tratamento de intercorrências decorrentes da doença ou da terapêutica. Foram solicitados exames hematológicos e bioquímicos durante o tratamento pelo menos a cada 3 semanas, ou quando a equipe julgasse necessária.

Após o término da neoadjuvância foram solicitados exames hematológicos, bioquímicos além dos marcadores tumorais e conforme a necessidade, os exames de imagem. Como referido no item anterior foi procedido um exame proctológico para definir a resposta ao tratamento após pelo menos 3 semanas do término do tratamento neoadjuvante.

3.5.8. Critérios de avaliação de resposta ao tratamento neoadjuvante

A avaliação foi realizada 3 semanas após o término do tratamento, através do exame proctológico associado à biópsia. O exame foi realizado de preferência pelo mesmo examinador inicial, obedecendo a seguinte classificação:

- **Resposta completa (RC)** ausência de evidência clínica de tumor, com biópsia negativa no sítio de localização do tumor.
- **Resposta parcial (RP)** redução superior a 50%.
- **Não respondedores (NR)** ausência de modificações ou redução de até 50% ou um aumento de até 25%
- **Progressão de doença (PD)** aumento superior a 25%

3.5.9. Conduta após o tratamento neoadjuvante diante da resposta clínica observada

Os pacientes com tumor residual foram considerados todos candidatos à cirurgia, exceto se houver alguma contra-indicação durante a evolução. Naqueles com resposta completa a cirurgia foi indicada nos com tumores com possibilidade de ressecção com preservação esfinteriana, caso contrário, isto é, naqueles em que não fosse possível a cirurgia com preservação esfinteriana, foi indicada uma complementação com radioterapia e a cirurgia não realizada.

3.5.10. Avaliação de toxicidade ao tratamento neoadjuvante

Os pacientes foram periodicamente acompanhados durante o tratamento neoadjuvante para avaliação da toxicidade, do ponto de vista clínico e laboratorial quando necessário.

Quando houve toxicidade aguda que necessitou de internação e em caso de óbito relacionado ao tratamento foram considerados também toxicidade de grau 4. Utilizou-se para classificação da toxicidade os critérios preconizados pela OMS e do NCI que estão representados nas tabelas 2, 3 e 4, sendo considerandos os sintomas mais freqüentemente encontrados com esse esquema terapêutico (Tabelas 2, 3 e 4)

Tabela 2 Toxicidade de medula óssea:

Grau	0	1	2	3	4
Leucócitos	≥4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
plaquetas (10 ³)	normal	75,0-normal	50,0-74,9	25,0-49,9	<25,0
Hemoglobina	normal	10,0-normal	8,0-10,0	6,5-7,9	<6,5
Granulócitos	≥2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	<0,5
Linfócitos	≥2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	<0,5
Hemorragia	ausente	Pequeno sem transfusão	grande com transfusão 1-2U	grande com transfusão 3-4U	maciça com transfusão >4U
Infecção	ausente	Pequena	moderada	severa	risco de vida

Tabela 3 Toxicidade gastrointestinal

grau	0	1	2	3	4
náuseas	Ausência	ingesta razoável	ingesta muito prejudicada mas consegue	sem ingesta adequada	-
vômitos	Ausência	1 episódio em 24 h	2-5 episódios em 24h	6-10n episódios em 24h	>10 episódios em 24h
diarréia	Ausência	2-3 evacuações /dia	4-6 evacuações /dia ou evacuações noturnas	7-9 evacuações /dia ou incontinência	>10 evacuações /dia ou sangramento ou necessidade de NPP
estomatite	Ausência	ulcera sem dor, eritema ou dor discreta	Eritema doloroso ou úlceras mas permite ingesta	eritema doloroso edema ou úlcera e não permite ingesta	necessita de suporte de NPP

Tabela 4 Toxicidade cutânea:

grau	0	1	2	3	4
pele	Sem alteração	mácula ou pápula ou eritema assintomática	Mácula, pápula ou eritema com prurido ou outro sintoma associado	sintomas generalizado com mácula, pápula ou vesícula	dermatite esfoliativa ou ulcerativa

3.5.11. Braquiterapia:

Após resposta completa aqueles pacientes considerados não passíveis de ressecção com preservação esfinteriana não foram operados recebendo complementação com RT em uma das seguintes opções:

- 1) Radioterapia externa sob a forma de "boost"
- 2) Braquiterapia através do molde intrarretal
- 3) Braquiterapia através de implantes temporário de material radioativo através de catéter perirretal

A complementação do tratamento com RT após uma resposta completa em tumor do reto baixo sem a possibilidade de cirurgia com conservação esfinteriana foi realizada com RT externa ("boost") ou com braquiterapia com uso do template e agulhamento e ativação com fios de iridium (baixa taxa de dose) permanecendo com o mesmo durante 1 dia. Esse procedimento foi realizado com o paciente internado no setor de braquiterapia. Esta internação teve a duração aproximada de 2 dias.

A escolha da opção de tratamento com RT complementar foi realizada com base na situação do pacientes após o tratamento neoadjuvante, condições do tumor e da região anorretal sua condição funcional e anatômica.

3.5.12. Cirurgia

A cirurgia obedeceu os preceitos básicos da cirurgia oncológica para tumores do reto.

Todos os pacientes operados foram submetidos ao preparo intestinal pré-operatório na véspera com agentes osmóticos (manitol a 10%) exceto se houvesse contra-indicação, neste caso utilizou-se o enema glicerinado. Todos receberam antibioticoterapia sistêmica iniciado na véspera da cirurgia. O posicionamento dos pacientes durante a cirurgia foi a de litotomia com apoio sacral. A incisão de acesso utilizada foi a mediana umbilico-púbica longitudinal, com extensão supra-umbilical de maior ou menor extensão conforme a necessidade.

Após a laparotomia foi procedida de rotina uma exploração cuidadosa da cavidade peritoneal a procura de disseminação em órgãos à distância, pesquisa de outros tumores sincrônicos no intestino grosso ou órgãos intrabdominais.

A ligadura dos vasos principais foi realizada na origem do tronco principal da artéria mesentérica inferior na sua emergência da aorta e a veia mesentérica inferior junto a borda inferior do duodeno.

As estruturas vizinhas que porventura estivessem aderidas ao tumor foram a princípio ressecadas, quando possível, em monobloco com tumor primário. Não foi realizado o descolamento ou biópsias destas aderências.

Define-se exenteração pélvica total a remoção do reto, bexiga, vesícula seminal e próstata no homem e reto, bexiga e útero e anexos na mulher. Esta cirurgia foi ser realizada com ou sem preservação esfinteriana anal e/ou vesical conforme a possibilidade.

O mesorreto foi ressecado com uma margem lateral dada junto a parede pélvica e distal tanto de parede retal quanto de mesorreto de pelo menos 2 cm em relação a porção mais distal do tumor palpável, nos casos de ressecção anterior e anastomose colorretal. Nos casos de tumores do reto distal a ressecção do mesorreto foi completa lateral e longitudinalmente até o assoalho pélvico distalmente.

Nos tumores de reto baixo nos quais essa margem distal não foi possível, foram submetidos à AAP, com ressecção completa do mesorreto.

Considerou-se como ponto de secção cirúrgica distal, a mesma margem que seria dada antes do tratamento neoadjuvante, mantendo a mesma margem de ressecção mesmo que porventura ocorresse a redução do tumor.

A ressecção do tumor foi qualificada conforme a margem obtida e a possibilidade de ressecção realizada, conforme o julgamento do cirurgião e complementado pelos achados de anatomia patológica de margem de ressecção em:

- completa:** ausência de tumor residual com margens cirúrgicas adequadas longitudinal e laterais e margem microscópicas negativas para tumor à avaliação anatomopatológica.

•**marginal**: ressecção completa macroscópica porém com margem exígua, mas sem a permanência de tumor macroscópico, com ou sem comprometimento microscópico de margem.

•**incompleta**: quando o cirurgião julgou que houve resíduo macroscópico de tumor no leito operatório, com margem microscópica positivas.

Quanto a ressecabilidade foram classificados em **ressecáveis** ou **irressecáveis** dependendo se o tumor foi ou não passível de ressecção adequada respectivamente.

A anastomose foi realizada quando factível, isto é a ressecção considerada adequada com margem de ressecção, principalmente distal, e realizada com a técnica mais conveniente conforme a localização do tumor e a preferência do cirurgião. A anastomose mecânica pode ser classificada em mecânica simples ou duplo grampeamento, sendo o primeiro a utilização do grampeador intraluminal circular e o último a realização do fechamento do coto retal com o grampeador linear não cortante (Ethicon® TR-30) seguido de utilização do grampeador circular intraluminal (Ethicon® CDH 29 ou 33). As outras técnicas possíveis seriam a anastomose manual via abdominal, ou manual transanal à Parks via perineal. Esta última forma de anastomose fica reservada para falha na anastomose mecânica, e não utilizada de forma rotineira. Nesta se realiza a ressecção completa do reto até o assoalho pélvico, seguido de ressecção de um manguito de mucosa anal até o nível da linha pectínea. A anastomose é realizada com o cólon descendente e a aplicação dos pontos separados em plano único com fio absorvível via anal pro via perineal ao nível da linha pectínea com a utilização de afastadores autostáticos específicos.

Rotineiramente para as anastomoses colo-retais realizou-se a liberação do ângulo esplênico do cólon para facilitar a descida do cólon levado para a anastomose .

A proteção da anastomose com íleo ou colostomia em alça foi indicada de rotina para os pacientes, devido à RT prévia realizada no esquema terapêutico.

Na presença de suspeita de metástases peritoniais ou de órgãos intra-abdominais procedeu-se a biópsia quando se tratava de lesões localizadas e

quando passíveis de ressecção essa foi realizada mesmo sem biópsia prévia (por exemplo no fígado e ovários) no mesmo ato cirúrgico e enviado para avaliação por congelação e por parafina.

3.5.13. Avaliação anatomopatológica da peça operatória

Na sala cirúrgica imediatamente após a retirada da peça é procedida a abertura da mesma no sentido longitudinal na borda contra-mesenterial ou então evitando de seccionar o tumor naqueles tumores que comprometem parcialmente a circunferência. A peça é então aberta e esticada com uso de agulhas, em uma lâmina de cortiça de tamanho adequado e imerso em formol tamponado a 10%. O processo de manter a peça aberta e esticada em placa de cortiça é importante para se evitar o efeito natural de retração viciosa que ocorre durante a fixação, facilitando assim o estudo macroscópico. A equipe de cirurgia foi também responsável pela dissecação dos linfonodos e classificação em grupos.

- Os linfonodos devem ser divididos conforme a sua localização em:
- Periretais: junto a parede do reto
- Para-retais: intermediários entre os periretais e os principais
- Principais: junto ao tronco vascular principal
- Ligadura vascular: presentes dentro de uma região a ligadura vascular em uma área de 2 cm².

A peça é estudada pela anatomia patológica nos seguintes aspectos mais importantes:

- Tipo histológico tumoral
- Grau de diferenciação tumoral
- Comprometimento linfonodal (separando por níveis)
- Grau de infiltração na parede retal
- Presença de embolização linfática
- Presença de embolização venosa
- Presença de infiltração perineural

- Grau de reação desmoplásica
- Grau de Infiltração linfocitária
- Margens cirúrgicas proximal, distal e lateral
- Análise de infiltração microscópica de órgãos ou estruturas que por ventura tenham sido ressecados em mono-bloco com o tumor primário
- No casos de ausência de tumor viável na peça operatória, serão procedidos cortes semi-seriados para a confirmação deste achado

3.5.14. Estadiamento

Foi empregado o sistema de estadiamento TNM proposto pela UICC de 1987 para tumores colo-retais conforme ilustrado no anexo III.

O emprego deste estadiamento foi aplicado na sua modalidade anatomopatológica, o pTNM. Não foi possível definir o estadiamento clínico confiável antes do tratamento por não dispormos da técnica de USG transretal para esta finalidade.

3.5.15. Quimioterapia adjuvante

Foi indicada para os tumores de reto médio e baixo que foram submetidos ao tratamento neoadjuvante seguido de cirurgia (Figura 2).

O esquema utilizado foi o seguinte:

- 5FU: 325mg/m²/dia
- Leucovorim (ácido folínico): 20mg/m²/dia

A administração foi durante 4 dias (dias 1 a 4) endovenosa em bolus, ambulatorial, sendo repetido a cada mês durante 6 meses.

3.5.16. Acompanhamento dos pacientes

Independente do paciente estar realizando ou não o tratamento adjuvante foram acompanhados a cada 3 meses quanto a atividade tumoral, através do

exame físico e anamnese, além dos exames complementares: marcadores tumorais (CEA e CA19.9), USG de abdômen e pélvis (ou TC de abdômen e pélvis) a cada retorno, RX de tórax PA e P semestral e colonoscopia anual. Esse acompanhamento passa a ser a cada 6 meses após 2 anos, e anual após 5 anos. Os exames solicitados sofreram modificações também frente aos sintomas e alterações do exame físico a cada consulta de retorno.

3.5.17. Definição de recorrência local

Considerou-se recidiva naqueles pacientes submetidos ao esquema proposto de tratamento (com QT/RT neoadjuvante e cirurgia) com detecção de doença metastática ou locorregional após a cirurgia, estando ou não recebendo tratamento adjuvante.

Após o tratamento cirúrgico considerou-se recidiva local a qualquer evidência clínica de massa na luz ou extrínseca intestinal (nas anastomoses colorretais) ou qualquer presença de massa na região pélvica detectada por exame de imagem com ou sem comprovação histológica.

Nos pacientes com resposta completa e tumores de reto baixo não passíveis de ressecção com preservação esfinteriana que não foram submetidos à cirurgia, considerou-se recidiva local o aparecimento de evidência local de tumor, com comprovação histológica.

3.5.18. Definição de metástases à distância

Considerou-se metástases à distância a presença de lesões tumorais em órgãos descontínuos ao tumor primário. Os linfonodos fora da cadeia linfonodal principal locorregional (mesentérica inferior e mesorreto) também serão considerados metástase à distância.

3.5.19. Critérios para interrupção do tratamento

Os critérios adotados para a interrupção do tratamento foram:

- Desenvolvimento de toxicidade inaceitável
- Progressão de doença em vigência de tratamento (local ou à distância)
- Decisão individual de abandono
- Morte relacionado ou não à patologia ou à terapêutica até um prazo de 4 semanas após o término do tratamento

3.5.20. Análise estatística:

Os dados foram coletados em um formulário específico elaborado (Anexo II).

Para o registro e arquivo das informações coletadas e posterior análise estatística criou-se um banco de dados utilizando-se o programa de computador D Base III Plus compatível com linha IBM-PC.

As curvas de sobrevida foram construídas de acordo com o método atuarial de KAPLAN; MEIER (1958). Para a análise dos dados empregou-se o programa de microcomputador "STATA 5.0".

A sobrevida global foi definida como o tempo em meses decorrido entre o início do tratamento do tumor primário e o óbito ou a última data de seguimento.

Para medir as variáveis categorizadas utilizou-se o teste do qui-quadrado de associação. As análises em tabelas 2x2 foram sempre feitas sem a correção de continuidade para o valor do qui-quadrado obtido. Para evitar distorções na apreciação da significância estatística, o teste do qui-quadrado foi substituído pelo teste exato de Fisher, sempre que necessário.

A sobrevida global foi analisada pelo método de KAPLAN; MEIER (1958) para todos os pacientes admitidos. A comparação entre as distribuições de sobrevida para uma mesma variável foram feitas pelo teste de Log-Rank, utilizando-se o programa de computador STATA 5.0.

Diferença $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Tratamento neoadjuvante

Dos 52 pacientes admitidos no estudo 33 pacientes (63,5%) receberam QT na dosagem proposta pelo protocolo, nos 3 primeiros dias e nos 3 últimos dias da RT e 19 (36,5%) receberam apenas o primeiro ciclo (3 primeiros dias). A não realização do segundo ciclo de QT esteve relacionada à toxicidade ao tratamento neoadjuvante, determinando o cancelamento do segundo ciclo, por parte da equipe de oncologia. A dose de RT administrada variou de 1140 a 5040cGy sendo a mediana de 5040cGy. Quatro pacientes receberam menos do que 4500cGy de RT externa e 42 pacientes (80,8%) receberam a dose completa (5040cGy). Da mesma forma os 4 pacientes que receberam dose inferior a 4500 cGy decorreu de complicações principalmente locais, como a dermatite actínica ou algum impedimento clínico.

A complementação do tratamento radioterápico após o esquema inicial de RT externa, foi realizada em 9 pacientes (17,3%), em pacientes com resposta completa e lesões do reto baixo.

Dos 10 pacientes com resposta completa 9 receberam uma complementação com braquiterapia ou boost com radioterapia externa no sítio do tumor primário. Um paciente não recebeu o tratamento complementar devido à toxicidade local extrema (Tabela 5).

Tabela 5 Tratamento complementar nos pacientes com resposta completa após tratamento neoadjuvante com RT e QT

Tipo de tratamento complementar	n
Braquiterapia com template e catéter	7
Braquiterapia com implante	1
Radioterapia externa (1600 cGy)	1
Não realizou tratamento complementar	1
Total (pacientes com resposta completa)	10

4.2. Resposta ao tratamento neoadjuvante

Após 3 semanas do término do tratamento neoadjuvante os pacientes foram avaliados quanto a resposta local através do exame proctológico (Tabela 6):

Tabela 6 Resposta clínica após tratamento neoadjuvante, avaliados após 3 semanas do seu término

resposta clínica	n	%
resposta completa (RC)	10	19,2
resposta parcial (RP)	21	40,4
ausência de resposta (NR)	16	30,8
progressão de doença (PD)	3	5,8

Respostas objetivas (RC+RP) somaram 31 pacientes (59,6%) e ausência de resposta (NR +PD) em 19 (30,4%).

Dos 10 pacientes que apresentaram resposta completa clínica, todos tiveram confirmação de ausência de neoplasia pela biópsia durante o exame proctológico. Destes 8 recidivaram num período que variou de 3,7 a 8,8 meses (média 6,0 meses). Somente 2 pacientes se mantiveram com resposta completa sem intervenção cirúrgica, por um período de 58 e 37,5 meses sem evidência de atividade tumoral e com boa função esfincteriana.

Foi realizada uma análise das variáveis clínicas assim como as relacionadas ao tumor primário correlacionando com a resposta clínica apresentada imediatamente após o tratamento neoadjuvante (Tabela 6).

A tabela 7 e 8 mostram a análise dos parâmetros relacionados ao tumor, dados demográficos e ao tratamento com a resposta objetiva apresentada na avaliação no exame proctológico após 3 semanas do término da neoadjuvância.

Tabela 7 Resposta clínica ao tratamento neoadjuvante correlacionadas às variáveis clínicas

Variável	Categorias	n.	% de resposta objetiva (RC+RP)	P
Mobilidade	Móvel	12	75,0	0,318
	mob. Reduzida /fixa	40	25,0	
Comprometimento circunferencial	1 a 2 paredes	23	62,2	0,275
	3 a 4 paredes	29	55,2	
localização do tumor	≤ 3 cm	31	67,7	0,164
	> 3 cm	21	47,6	
Sexo	Masculino	26	61,5	1,000
	Feminino	26	57,7	
Raça	Branca	47	60,0	0,180
	não branca	7	57,1	
Emagrecimento	Não	11	78,5	1,000
	Sim	15	53,6	
Idade	≤ 50 anos	17	64,7	0,636
	> 50 anos	57,1	57,1	
Comprometimento de órgãos vizinhos	Não	47	61,7	0,383
	Sim	5	40,0	
Estadiamento pós QT e RT	< T3	15	66,7	0,740
	≥ T3	25	56,0	
tempo de evolução	< 1 ano	37	56,8	0,551
	≥ 1 ano	15	66,7	

Tabela 8 Resposta clínica ao tratamento neoadjuvante correlacionadas às variáveis relacionadas ao tratamento

Variável	Categorias	n.	% de resposta objetiva (RC+RP)	P
número de ciclos de QT	1 ciclo	19	47,4	0,242
	2 ciclos	33	66,7	
dose de RT	< 4500 cGy	4	0	0,022
	≥ 4500 cGy	48	64,9	

Após o tratamento neoadjuvante os pacientes foram submetidos à biópsia durante exame proctológico: esta biópsia foi positiva no primeiro exame em 11 (21,2%); negativa no primeiro exame em 25 (48,1%); negativa no primeiro exame e positiva em exames subsequentes em 6 (11,5%); 10 (19,2%) pacientes não realizaram biópsia após tratamento de QT e RT. O total de biópsias positivas foi de 17 (32,7%) e negativas de 25 (48,1%). A indicação de recidiva após uma resposta inicial completa foi confirmada por biópsia em todos os pacientes.

4.3. Toxicidade

A toxicidade não hematológica encontra-se descrita na tabela 9.

Tabela 9 Toxicidade aguda não hematológica ao tratamento neoadjuvante

manifestação clínica	ausência	grau I e II	grau III e IV
náuseas	41	10	1 (1,9%)
vômitos	46	5	1 (1,9%)
mucosite	45	6	1 (1,9%)
anorexia	41	7	4 (7,7%)
dermatite	7	6	39 (75,0%)
diarréia	23	21	8 (15,4%)

A toxicidade hematológica está delineada na tabela 10.

Tabela 10 Grau de toxicidade hematológica ao tratamento neoadjuvante

fator hematológico	valores normais	grau I e II	grau III e IV	ignorado
leucócitos	27	16 (30,8%)	7 (13,5%)	2
plaquetas	45	4 (7,7%)	1 (1,9%)	2
hemoglobina	23	27 (51,9%)	0	2
granulócitos	38	6 (11,5%)	4 (7,7%)	6

Febre associada à leucopenia ocorreu em 7 pacientes durante o tratamento neoadjuvante havendo necessidade de internação em todos estes para tratamento com antibioticoterapia. Dois pacientes evoluíram para óbito durante a internação por leucopenia, febre e quadro de septicemia incontrolável, sendo um com foco primário pulmonar e o outro intestinal. Os demais 5 pacientes permaneceram internados com leucopenia febril de 4 a 7 dias recebendo esquema antibiótico de largo espectro, e em dois pacientes houve a necessidade de uma segunda internação em diferentes etapas do tratamento neoadjuvante. Ainda durante a evolução no período compreendido entre o início e o final do tratamento com RT e QT 8 pacientes procuraram a emergência do hospital por uma a 3 ocasiões, fora do horário de atendimento devido às queixas relacionadas ao tratamento, mas não necessitaram de internação.

4.4. Tratamento cirúrgico

Após o tratamento neoadjuvante 39 pacientes (75%) foram submetidos a cirurgia para ressecção do tumor primário. Treze pacientes não operaram: 8 pacientes se recusaram a proposta de cirurgia; um foi considerado irressecável no intra-operatório (além da presença de metástases intra-abdominais); 2 se mantiveram com resposta completa após o tratamento neoadjuvante e não tinham

indicação de cirurgia, conforme o protocolo; e 2 apresentaram toxicidade extrema à neoadjuvância e evoluíram para óbito, conforme relatado anteriormente.

Dos pacientes submetidos à cirurgia, 17 (43,6%) realizaram cirurgia preservadora de esfíncter e 22 a cirurgia sem preservação (42,3%), isto é amputação abdômino-perineal ou à cirurgia de Hartman (Tabela 11).

Tabela 11 Modalidades de cirurgia realizada

Tipos de cirurgia	número de cirurgia(s)	%
Ressecção anterior com grampeamento simples	5	9,6
Ressecção anterior com duplo grampeamento	11	21,6
Ressecção anterior com anastomose a Parks	1	1,9
Amputação abdômino perineal	21	40,4
Cirurgia de Hartman	1	1,9

Quando consideramos somente os pacientes que apresentavam tumores distando menos de 3 cm da linha pectínea, com grande probabilidade de realização da AAP, tivemos: 19 pacientes submetidas à AAP, 4 RA e 2 pacientes com resposta completa prolongada e 6 que não realizaram cirurgia por outros motivos. O índice de preservação esfinteriana neste grupo foi 19,3%.

Foram detectados no intra-operatório nos pacientes operados com intenção curativa (n=39): somente o tumor primário (sem outros achados como metástases à distância ou invasão em órgãos vizinhos) em 32 (82,1%); metástase no fígado em 3 (7,7%) e invasão de órgãos vizinhos em 4 (10,3%). Em função destes achados intra-operatórios foram procedidas extensão da cirurgia para órgãos vizinhos, em 4 (10,3%), e ressecção de metástase hepática concomitantemente com a cirurgia do tumor primário em 3 (7,5%), totalizando 7 cirurgias múltiplas (17,9%). As ressecções múltiplas locorregionais foram: 2 parede vagina, 1 útero e 1 um paciente para bexiga, próstata e vesículas seminais (exenteração pélvica total com preservação esfinteriana). Todos os pacientes com metástases hepáticas tinham

nódulos restritos, pequenos e únicos e em local de fácil acesso para a realização de cirurgia, sendo a ressecção realizada com margem de pelo menos 1 cm.

A cirurgia foi considerada radical em 38 pacientes (97,4%) e marginal em 1 paciente (2,6%).

A ostomia de proteção foi procedida em 16 dos 17 pacientes submetidos à cirurgia com preservação esfinteriana.

As complicações da cirurgia estão delineadas na tabela 12:

Tabela 12 Complicações cirúrgicas do tratamento do tumor primário

complicação	presença	%
abcesso de ferida	11	28,2
cardiovascular	1	2,6
respiratória	1	2,6
urinária	1	2,6
sistema nervoso central	0	0
deiscência	1	2,6
septicemia	0	0
outros	2	5,1
óbito	0	0

O tempo de internação após a cirurgia variou de 4 a 15 dias com mediana de 8 dias.

O fechamento de ileostomia ou colostomia de proteção foi procedida em 15 dos 16 pacientes submetidos à esse procedimento. O tempo mediano de fechamento entre a cirurgia inicial e o fechamento foi de 4,3 meses com uma variação de 1,5 a 13,8 meses. O tempo mediano de internação para o fechamento foi de 6 dias (variação de 3 a 10 dias). Dois pacientes evoluíram com deiscência de anastomose ao nível do fechamento da ostomia que tiveram resolução com reintervenção cirúrgica (Tabela 13)

As complicações do fechamento encontram-se descritas na tabela 13:

Tabela 13 Complicações cirúrgicas do fechamento da ostomia

complicação	Presença	%
abcesso de ferida	2	13,3
cardiovascular	0	0
respiratória	0	0
urinária	0	0
sistema nervoso central	0	0
deiscência	2	13,3
septicemia	0	0
outros	1	6,7
óbito	0	0

4.5. Anatomia patológica

A avaliação histológica do tumor primário pôde ser realizado com mais detalhes nos pacientes submetidos à cirurgia. Naqueles não operados o estudo anatomopatológico ficou limitado aos fragmentos de biópsia, insuficientes para análises mais detalhadas.

Quanto à histologia todos os tumores tinham diagnóstico de adenocarcinoma confirmado, cujo padrão foi definido como: mucinoso em 2 (3,8%); anel de sinete em 2 (3,8%); papilífero 1 (1,9%); tubular em 28 (53,8%); e adenocarcinoma sem outras especificações em 19 (36,5%).

Nos pacientes operados (n=39) houve possibilidade de definição dos parâmetros patológicos (tabela 14):

Tabela 14 Análise anatomopatológica da peça operatória (n=39)

Parâmetro	Categoria	n.	%
infiltração na parede	ausência de tumor	3	7,7
	mucosa	0	0
	muscular	12	30,8
	serosa	11	28,2
	gordura perirretal	13	44,8
grau histológico	grau I	12	23,1
	grau II	29	55,8
	grau III	3	5,8
	ignorado	8	15,4
linfonodos comprometidos	Sim	11	28,2
	Não	28	71,8
local de linfonodos comprometidos	Perirretal	9	81,8
	Tronco	2	18,2
margem cirúrgica	Livre	38	97,4
	Comprometida	1	2,6
estadiamento clínico/patológico	"EC 0"	3	7,7
	EC I	0	0
	EC II	22	56,4
	EC III	11	28,2
	EC IV	4	10,3
embolização linfática	Sim	15	38,5
	Não	20	51,3
	Ignorado	4	10,3
embolização venosa	Sim	4	10,3
	Não	31	79,5
	Ignorado	9	23,1
infiltração perineural	Sim	11	28,2
	Não	23	59,0
	Ignorado	9	23,1
reação desmoplásica	Leve	7	17,9
	Moderado	18	46,2
	Acentuado	4	10,3
	Ignorado	9	23,1
infiltrado linfocitário	Leve	19	48,7
	Moderado	11	28,2
	Acentuado	0	0
	Ignorado	10	25,6
comprometimento AP de órgãos vizinhos	Sim	2	50
	Não	4	50
EC (estadiamento clínico)			

O número de linfonodos comprometidos variou de 1 a 11 sendo a média de 3 linfonodos por paciente. A classificação N do TNM ficou: N1 9 pacientes; N2 em nenhum; e N3 em 2 pacientes.

4.6. Adjuvância

O tratamento com QT adjuvante foi realizado em apenas 11 dos 39 pacientes (28.2%) submetidos à cirurgia curativa. As causas para a não realização da adjuvância foram por complicações de ferida operatória mormente nas AAP que atrasaram o início da adjuvância, pacientes que tivessem apresentado complicações mais acentuadas durante a neoadjuvância e por fim o não seguimento do protocolo pelo médico responsável do paciente. Não havia indicação de administração do tratamento naqueles com resposta completa mantida (n=2), nos pacientes que se recusaram ao tratamento cirúrgico (n=8), naqueles onde a toxicidade determinou o óbito na etapa inicial da neoadjuvância (n=2) e um paciente com tumor irresssecável.

4.7. Recorrência local

Após o tratamento neoadjuvante 10 pacientes foram considerados como tendo resposta clínica completa sendo todos com tumores localizado em reto baixo foram acompanhados sem o tratamento cirúrgico. Durante o acompanhamento 8 deles apresentaram recidiva (80%) e 2 permaneceram sem evidência de recidiva local ou a distância. Destes 8 pacientes que apresentaram recidiva após o tratamento neoadjuvante, 5 foram submetidos à cirurgia de resgate e 3 recusaram cirurgia e permaneceram com tumor em atividade.

No grupo de pacientes que realizou a cirurgia após tratamento neoadjuvante a recidiva local foi observada em 7 pacientes (17,9%).

4.8. Recorrência à distância

Metástase à distância foi verificada em 20 dos pacientes, associados ou não à recidiva local, classificados conforme se segue: durante a cirurgia em 4 e após o tratamento em 16. Vinte e nove pacientes permanecem sem evidência de metástase à distância e 3 ignorados. Destes pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico da metástase em 5 pacientes com ressecção completa, sendo 3 no fígado e 2 no pulmão. Quatro deles permanecem vivos sem evidência de doença. Um paciente com metástase pulmonar apresentou nova recidiva encontrando-se sem possibilidade de nova cirurgia. Sobrevida após tratamento cirúrgico da metástase foi de 80%. A sobrevida daqueles que não foram submetidos ao tratamento cirúrgico ou à outras formas de tratamento foi de 26,7%.

A seguir o gráfico da figura 7 mostra a sobrevida dos pacientes com metástases à distância submetidos ou não à cirurgia para ressecção de metástases.

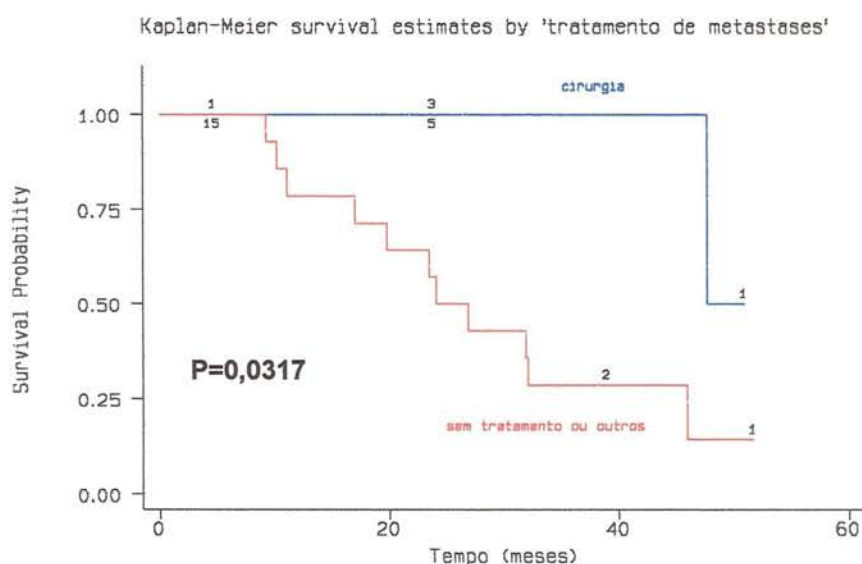


Figura 7 Pacientes com metástases à distância - classificação quanto à forma de tratamento - cirurgia ou outras formas (RT ou QT) ou sem tratamento e sua relação com a sobrevida

Quanto a localização das metástases encontra-se descrito na tabela 15:

Tabela 15 Localização das metástases à distância

localização da meta	n.	%
fígado	5	25
pulmão	4	20
peritônio	1	5
outras	1	5
fígado e pulmão	4	20
fígado e peritônio	3	15
fígado e outras	2	10

O sítio mais freqüente de metástase foi o fígado e em segundo o pulmão quando o sítio localizou-se um único órgão. Quando a localização é múltipla geralmente o fígado está presente como uma das localizações acometidas.

Na tabela 16 observamos a análise da sobrevida conforme parâmetros clínicos e demográficos.

Tabela 16 Análise da sobrevida conforme parâmetros clínicos demográficos

Parâmetro	categoria	n.	sob %	P
Idade	< 50 anos	17	36,1	0,299
	50 a 65 anos	18	27,8	
	>65 anos	17	36,1	
Sexo	masculino	26	69,2	1,000
	feminino	26	69,2	
Raça	branca	47	68,9	0,892
	não branca	7	71,4	
tempo de evolução	< 1 ano	37	67,6	0,683
	≥ 1 ano	15	73,3	
Emagrecimento	sim	17	60,7	0,159
	não	12	85,7	
estado à 1ª consulta	biopsiado	42	73,1	0,251
	intacto	10	50,0	

Na tabela 17 foi estudado a sobrevida frente aos parâmetros relacionados ao tumor primário.

Tabela 17 Sobrevida - por variáveis clínicas relacionadas ao tumor

parâmetro	categoria	n.	sob %	P
localização do tumor	≤ 3 cm	31	64,5	0,542
	> 3 cm	21	76,2	
comp. circunferencial	1 a 2 paredes	23	69,6	1,000
	3 a 4 paredes	29	69,0	
mobilidade do tumor	móvel	12	91,7	0,078
	mob. Red./fixa	40	62,5	
CEA	normal	29	72,4	0,226
	elevado	9	44,4	

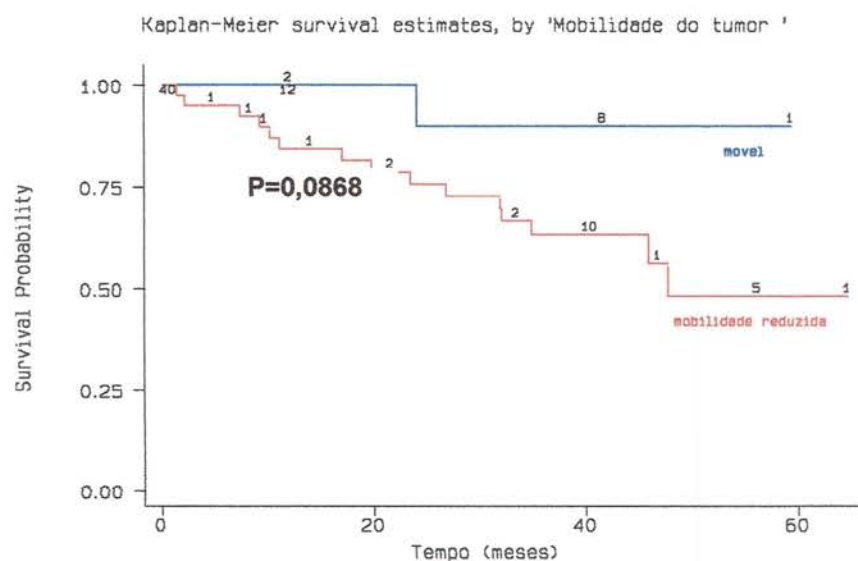
Na tabela 18 foram estudados os parâmetros relacionados ao tratamento com a sobrevida.

Tabela 18 Sobrevida - por variáveis relacionadas ao tratamento

parâmetro	categoria	n.	sob %	P
ciclos de quimioterapia	1 ciclo	19	68,4	1,000
	2 ciclos	33	69,7	
dose de RT	< 4500 cGy	4	25,0	0,081
	≥ 4500 cGy	48	72,9	
braquiterapia	sim	10	70,0	1,000
	não	42	69,0	
resposta a QT e RT	RP+1	31	77,4	0,139
	NR+PD	21	57,1	
cirurgia	sim	39	69,2	1,000
	não	13	69,2	

Na figura 8 comparamos a sobrevida global comparando os tumores quanto à sua mobilidade (móveis vs com mobilidade reduzida ou fixas.

Figura 8 Sobrevida global em meses - classificação quanto à variável clínica mobilidade tumoral - lesões móveis e com mobilidade reduzida e fixas.



Na tabela 19 observamos a sobrevida correlacionada com as variáveis patológicas.

Tabela 19 Sobrevida - por variáveis patológicas

parâmetro	categoria	n.	sob %	p
comprometimento linfonodal	sim	11	36,4	0,017
	não	28	82,1	
embolização linfática	sim	15	46,7	0,071
	não	20	80,0	
embolização venosa	sim	4	50,0	0,594
	não	31	67,7	
infiltração perineural	sim	11	36,4	0,026
	não	23	78,3	
reação desmoplásica	leve	7	71,4	1,000
	moderado	18	61,1	
	acentuado	4	75,0	
infiltrado linfocitário	leve	19	52,6	0,140
	moderado	11	81,8	
	acentuado	0	0	
tipo de cirurgia quanto ao esfíncter	c/ preservação	17	82,3	0,168
	s/ preservação	22	59,1	
grau de diferenciação	grau I	12	83,3	0,171
	grau II e III	32	59,4	
anel de sinete ou mucinoso	sim	4	75,0	1,000
	não	48	68,7	
local do linfonodo positivo	perirretal	9	44,4	0,491
	tronco	2	0	
	vascular			

Na figura 9 é analisado a sobrevida conforme o achado anatomopatológico de infiltração perineural está ou não presente nos pacientes submetidos à cirurgia. Na figura 10 observamos a análise dos pacientes quanto a embolização linfática.

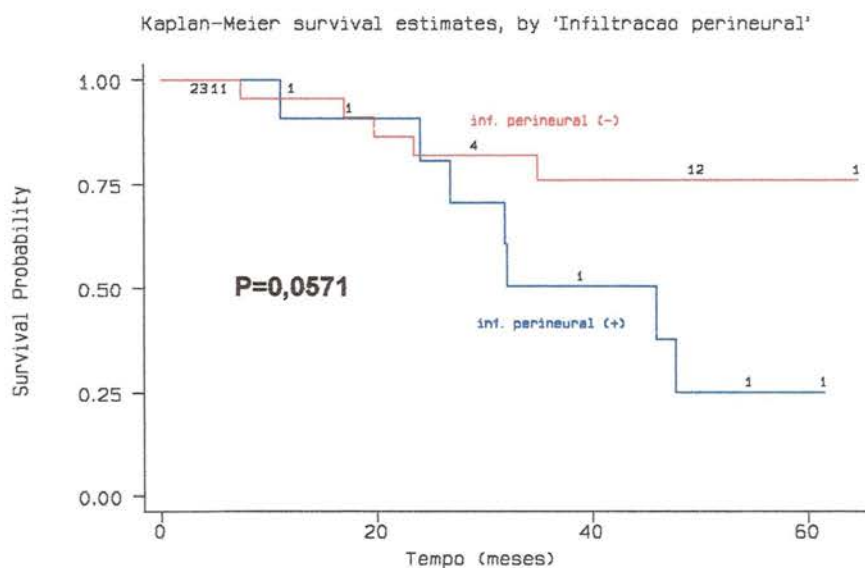


Figura 9 Sobrevida global em meses para grupo de pacientes submetidos à cirurgia - classificação quanto à infiltração perineural presente ou não.

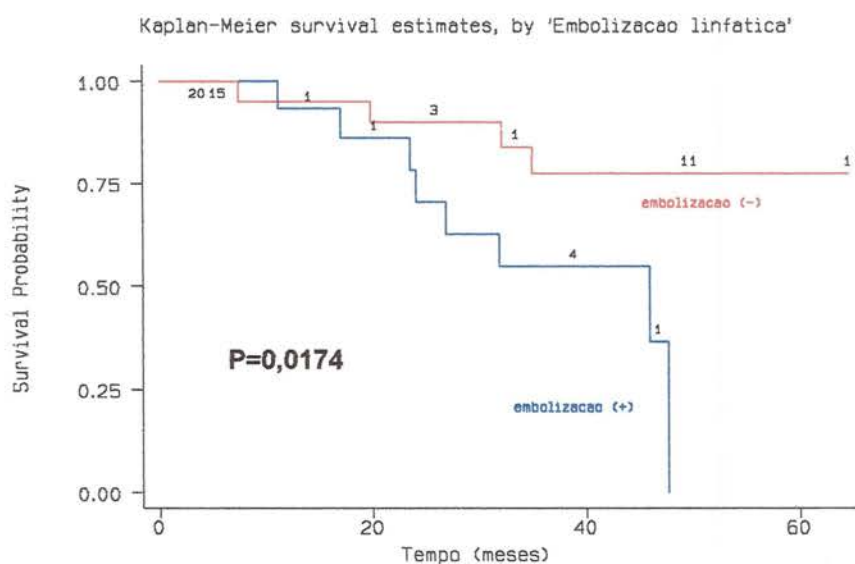


Figura 10 Sobrevida global em meses para grupo de pacientes submetidos à cirurgia - classificação quanto à embolização linfática presente ou não.

Na figura 11 observamos a comparação de sobrevida entre os grupos subdivididos quanto a presença ou não de linfonodos tumorais na peça cirúrgica.

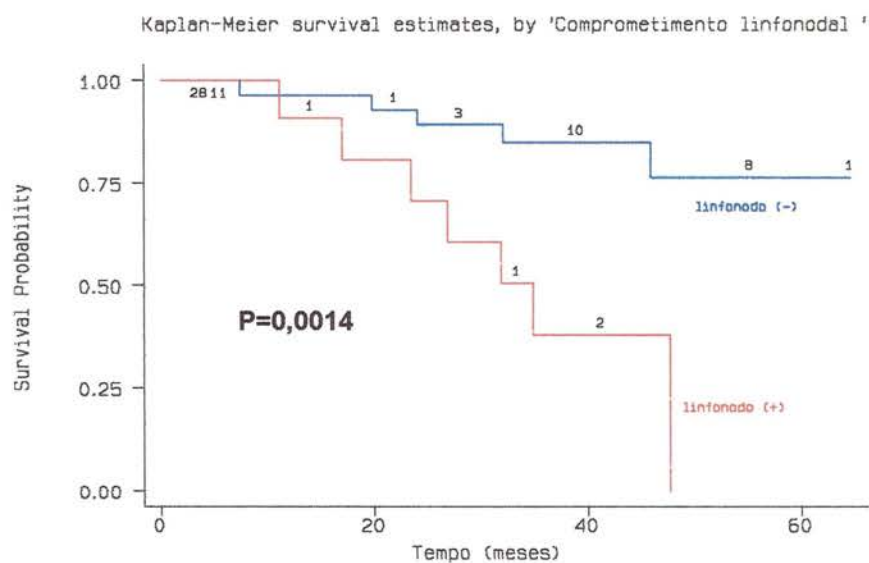


Figura 11 Sobrevida global em meses para grupo de pacientes submetidos à cirurgia - classificação quanto ao comprometimento linfonodal.

Na figura 12 observamos a sobrevida entre os pacientes conforme o estadiamento clínico-patológico.

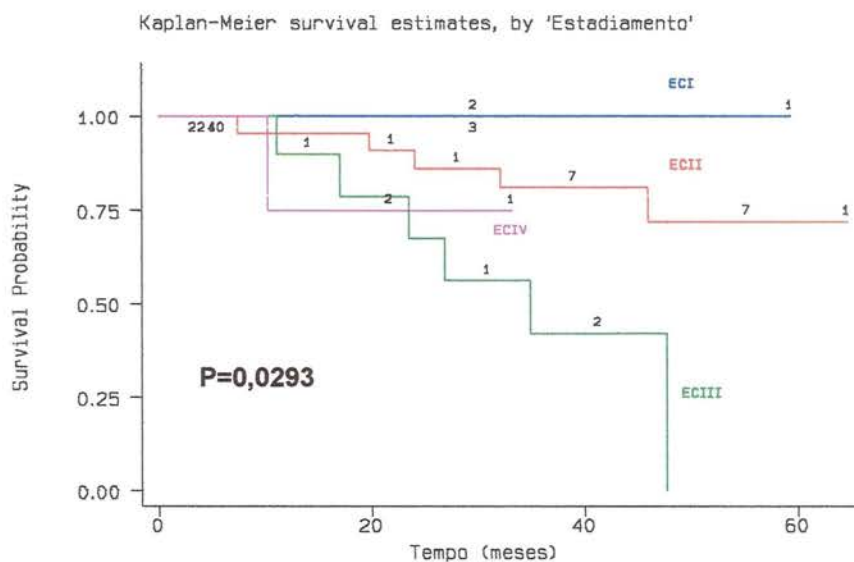


Figura 12 Sobrevida global em meses para grupo de pacientes submetidos à cirurgia - classificação quanto ao estadiamento clínico-patológico pós cirúrgico.

Na tabela 20 notamos a sobrevida atuarial conforme o estadiamento clínico patológico.

FUNDACÃO ANTONIO PRUDENTE
ANA MARIA R. A. KUNINARI
Coordenadora de Pós-Graduação

Tabela 20 Pacientes submetidos ao estadiamento clínico - patológico. Sobrevida atuarial a 5 anos em percentagem por subgrupos quanto ao estadiamento (EC)

EC (patológico cirúrgico)	n	sobrevida 5 anos
"EC 0" e EC I	3	100%
EC II	22	77,3%
EC III	11	36,4%
EC IV	4	75%
Total	40	-

O estado dos pacientes na última avaliação com um tempo de seguimento médio de 32,1 meses com uma variação de 1,4 a 64 meses temos na tabela 21:

Tabela 21 Estado atual do paciente na última avaliação

status	n.	%	
vivo sem doença	27	51,9	
vivo com doença	3	5,8	vivos 30 (57,7%)
morte por câncer	15	28,8	
morte por outras causas	1	1,9	mortos 16 (30,7%)
perdido de vista	6	6	perdidos 6 (11,5%)

Na figura 13 encontra-se representada a sobrevida global. A sobrevida global atuarial a 5 anos neste estudo foi de 60,7%.

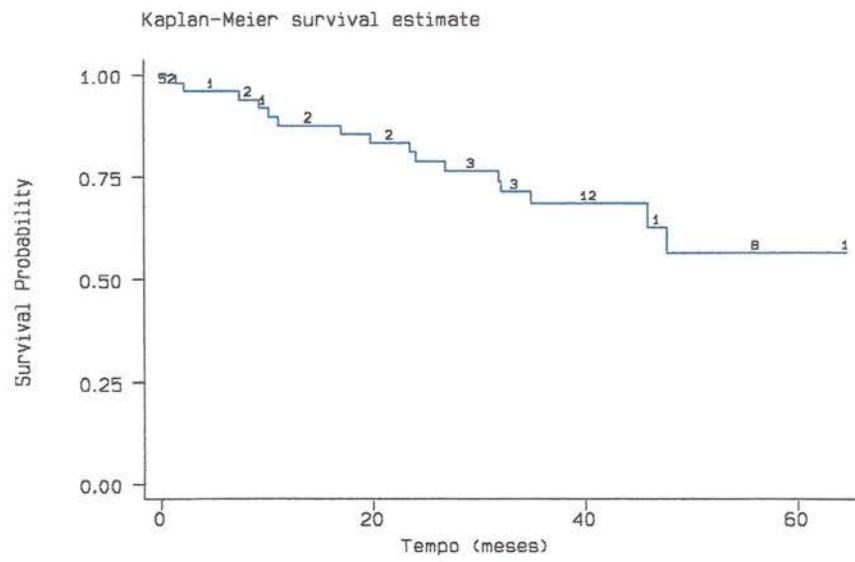


Figura 13 Sobrevida global

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Toxicidade ao tratamento neoadjuvante

O esquema terapêutico pré-operatório pode ser considerado de moderada toxicidade. Neste estudo se mostrou com uma baixa frequência de toxicidades graves hematológicas e não hematológicas (grau III ou IV), com exceção da dermatite perineal. Esta última foi a toxicidade mais frequente, porém autolimitada com o encerramento ou a interrupção do tratamento. Toxicidades mais severas e de maior gravidade foram observadas com reduzida frequência, porém com consequências importantes havendo a necessidade de internação e o motivo em todos os casos foi a leucopenia febril em 7 pacientes, sendo que dois destes evoluíram para óbito com essa complicação. VALENTINI et al. (1998) assim como BERGER et al. (1998) mostram em estudos semelhantes com tratamento pré-operatório com RT e QT também um caso de óbito em cada uma destas séries, da mesma forma relacionados a septicemia associado à leucopenia grau IV. A leucopenia foi detectada no presente estudo de graus III e IV em 13,5%. A toxicidade está relacionado à associação de RT e QT. Em esquemas de tratamento semelhantes os índices de toxicidade de graus III e IV variam de 3 % a 27,4%, mas raramente são causa do óbito (PUCCIARELLI et al., 2000; VALENTINI et al., 1999; VALENTINI et al., 1999b MOHIUDDIN et al., 2000;).

Um outro aspecto que pode denotar a toxicidade e tolerância ao tratamento é a taxa de pacientes que não conseguiram completar o esquema proposto. Neste estudo o índice de interrupção do tratamento neoadjuvante foi de 36,5% quanto a QT e 19,2% quanto a RT por toxicidade local ou sistêmica. ELSALEH et al (1999) publicaram estudo com RT e QT pré-operatória em tumores de reto localmente avançados e mostraram em esquema de tratamento semelhante com dois ciclos de QT porém com menores doses de RT, obtendo 100% de tratamento neoadjuvante completo.

Resposta ao tratamento

Os índices de respostas objetivas alcançadas com tratamento neoadjuvante foram elevados chegando a 59,6%, (RC e RP) com um índice de resposta completa de 19,2% (n=10). Dos 10 pacientes com resposta completa, 8 evoluíram com recidiva local em um período precoce (média de 6 meses). Isto indica provavelmente a existência de tumor residual, que não foram detectados na avaliação com exame proctológico e mesmo pela biópsia, mostrando a falha e a dificuldade em se identificar tumor residual após este tipo de tratamento. Provavelmente este fato decorre do processo inflamatório e fibrose resultantes do esquema terapêutico que dificulta a avaliação endoscópica e a coleta de material para a biópsia. As biópsias são em geral superficiais e podem não detectar presença de foco tumorais de localização mais profunda. O exame USG utilizado em alguns estudos também encontram a mesma dificuldade na definição de redução tumoral e da resposta completa (NAPOLEÃO et al., 1991; RAU et al., 1999). Por outro lado BARBARO et al. (1999) mostra uma boa acurácia na avaliação do tumor primário com USG transretal e do comprometimento linfonodal mesmo após o tratamento com RT e QT com uma acurácia de 94,4% para o estadiamento T e 60,7% para o N, quando comparados com os achados de peça após ressecção cirúrgica.

CHARI et al (1995) relataram que na avaliação após o tratamento neoadjuvante com RT e QT e antes da cirurgia com retossigmoidoscopia, o índice de resposta completa clínica foi de 51% em um total de 43 pacientes, mas na avaliação da peça cirúrgica essa resposta foi de apenas 27%, mostrando também a falha no diagnóstico através da avaliação clínica no momento do exame proctológico.

Da mesma forma o acesso aos linfonodos perirretais pelos métodos clínicos disponíveis são também falhos. Possivelmente tumores residuais em linfonodos são motivos de recidiva local nestes pacientes e apresentam provavelmente uma manifestação mais tardia. O resíduo tumoral de qualquer natureza pode ser fator também para a disseminação metastática hematogênica ou peritoneal. Por estes motivos a maioria dos autores não adotam conduta expectante, deixando de operar os pacientes com resposta completa após QT e

RT neoadjuvante. Em nosso meio HABR-GAMA et al (1998) publicaram estudo semelhante, com tumores do reto baixo, deixando também de realizar cirurgia nos pacientes que apresentaram resposta completa, o que ocorreu em 30,5 %.

A maioria dos estudos com tratamento neoadjuvante para reto descrevem a resposta através da comparação do estadiamento com USG transretal realizado no período pré-tratamento com os achados anatomopatológicos da peça operatória. Em geral os pacientes são submetidos ao tratamento cirúrgico independente da resposta apresentada. Descreve-se estes achados como índices de redução no estadiamento, são considerados a resposta completa quando não se detecta neoplasia viável na peça operatória à anatomopatológica (Tabela 19). Habitualmente o estadiamento clínico pré-tratamento é realizado com a USG transretal. O presente estudo não permitiu esta comparação por não dispormos deste recurso. A avaliação clínica durante o exame proctológico e toque retal são muito falhos para este propósito e são muito dependentes da experiência do examinador.

Tabela 22 Índices de resposta completa, anatomopatológica, da peça operatória após esquemas de RT e QT pré-operatório em tumores do reto locorregionais:

Autor	n	RT	QT	1
CHARI et al. 1995	43	4500	5FU-CIS	25,6%
BERGER et al. 1998	38	4500	5FU-LV	27%
VALENTINI et al. 1998	83	3780	5FU-MMC	9%
JANJAN et al. 1998	117	4500	5FU	27,4%
BURKE et al. 1998	20	4030-6040	5FU-MMC	20%
HABR-GAMA et al. 1998	118	5040	5FU-LV	5%#
ELSALEH et al. 1999	47	4500	5FU	8,5%
PRESENTE ESTUDO	52	5040	5FU-LV	7,7#

(# nos pacientes submetidos à cirurgia e confirmação anatomopatológica)

Apesar de benefícios em dois pacientes que se mantiveram com resposta completa até a época da atualização dos dados, por um período prolongado de acompanhamento a grande maioria não se beneficiou do tratamento neoadjuvante empregado, quanto a preservação esfinteriana, com recorrência local precoce. Além disto existe o risco da doença se tornar incurável ou de tratamento mais complexo, podendo significar cirurgia mais extensas do que a proposta inicialmente.

Analisando as variáveis clínicas gerais e relacionadas ao tumor e ao tratamento, nenhuma mostrou correlação com o tipo de resposta objetiva (RP+RC), exceto a dose de radioterapia ($<4500\text{cGy}$). Este grupo restrito de 4 pacientes que não recebeu a dose mínima recomendada para o tratamento de tumores do reto, e o motivo foi relacionado as complicações inerentes do tratamento, estando inclusos neste grupo os dois pacientes que evoluíram para óbito por toxicidade. Em estudo de VALENTINI et al, (1998), em análise univariada dos fatores relacionados ao tumor que definiram a resposta após a cirurgia e avaliação anatomopatológica foi somente o comprometimento circunferencial do tumor na parede retal com significância estatística ($p=0,03$). KAMINSKY-FORRETT et al. (1998) em tratamento neoadjuvante com RT e QT com 5-FU, definiu em análise univariada em 88 pacientes com tumores (T3 e T4) e doença locorregional, que o índice de resposta objetiva foi importante na determinação do controle local e da sobrevida. O índice de resposta objetiva no presente estudo não representou fator importante relacionado à sobrevida.

Em três pacientes observamos resposta completa patológica, no grupo de pacientes submetidos à cirurgia, representando 7,6% dos pacientes. Somado aos pacientes com resposta completa mantida tivemos um índice global de resposta completa prolongada de 9,6%.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico empregado neste estudo difere de outras séries que procuram adotar este esquema terapêutico neoadjuvante para aumentar os índices de preservação esfinteriana, com a diminuição da margem cirúrgica ou

mesmo a secção da margem distal em área previamente ocupada por tumor. Neste estudo optamos por realizar a cirurgia procurando manter a margem previamente definida pelo exame inicial. Desta forma os pacientes com indicação de AAP foram todos submetidos a esse procedimento independente da condição após o esquema de RT e QT. Os índices de preservação esfinteriana nesta série não foram comparáveis aos encontrados na literatura, em parte devido à elevada frequência de tumores de localização distal.

Não houve mortalidade operatória e a morbidade foi esperada, também compatíveis com os índices encontrados em séries semelhantes. Observamos elevados índices de complicações de ferida operatória, principalmente de região perineal após AAP. Estes achados são compatíveis com os efeitos actínicos que aumentam a incidência de complicações de ferida e de anastomose. Observamos apenas um caso (1/17) (5,9%) de deiscência de anastomose. Em estudos semelhantes observamos índices de fístula de anastomose em pacientes submetidos à neoadjuvância com QT e RT variando de 1,5 a 8% (BERGER et al., 1998; HABR-GAMA et al., 1998; JANJAN et al., 1998). As complicações mais frequentes no pós operatório foram as infecções e deiscências de períneo após AAP. Sua ocorrência varia de 8,7% a 14,8% (JANAN et al., 1998, MOVSAS et al., 1998, BERGER et al., 1998). PUCCIARELLI 1999 comparando pacientes submetidos à neoadjuvância com QT e RT seguido de cirurgia com conservação esfinteriana mostrou, comparando com grupo histórico sem tratamento pré-operatório, que os índices de complicações foram semelhantes e em análise multivariada os fatores que influenciaram aumentando esse risco foram: tipo de cirurgia, ASA maior do que III, não realização de ostomia de proteção e os níveis de hemoglobina abaixo de 10. Como todos, exceto um, dos pacientes foram submetidos a ostomia de proteção (derivação) a ocorrência de uma fístula decorrente de deiscência de anastomose teriam suas manifestações minimizadas ou eram assintomáticas. Como mostrado por PUCCIARELLI (1999), a ostomia foi um fator para redução das complicações da cirurgia. Outras complicações foram de ordem clínica como cardiovasculares, respiratórias e urinárias. Estas complicações não

representaram significativo aumento do tempo de internação cujo tempo mediano foi de 8 dias, aceitável para este tipo de procedimento.

Em quase todos os pacientes submetidos à RA com preservação esfinteriana receberam também uma ostomia de proteção, para a derivação do trânsito intestinal. Não é uma conduta adotada por todos os centros, em pacientes previamente irradiados. Empregamos esta conduta para aumentar a segurança da cirurgia, já que uma fístula de anastomose intestinal pode representar a inutilização definitiva da mesma por estenoses e necessidade de reintervenção cirúrgica removendo a anastomose e a colocação de uma colostomia definitiva. Todos, exceto um paciente, tiveram suas ostomias de proteção fechadas, demonstrando a eficácia das anastomoses realizadas. Durante o processo de fechamento da ostomia, houve dois casos de deiscência de anastomose intestinal que foram corrigidas cirurgicamente, indicando que apesar de se tratar de um procedimento simples não é isento de complicações.

Em todos os pacientes exceto um, obteve-se margens patológicas negativas. Para tanto foi necessária a realização de cirurgias mais extensas envolvendo órgãos vizinhos, em alguns casos. Está bem estabelecido na literatura que a cirurgia múltipla deve ser realizada nos tumores de cólon ou reto desde que tenha uma intenção curativa, isto é, a ressecção seja completa sem tumor residual local ou à distância. A utilização da RT e QT combinada no pré-operatório para tumores do reto localmente avançados, vem sendo bem delineado para aumentar a ressecabilidade e redução de recidiva local. Em estudos mais recentes como o de RODEL et al, (2000) que mostraram em pacientes com tumores do reto irresssecáveis submetidos ao tratamento com RT e QT (5-FU) seguido de cirurgia, permitiram margem de ressecção negativa em metade desses pacientes, sendo que em a cirurgia extensa (múltipla) foi realizada em 57% dos casos. A sobrevida atuarial a 3 anos nos que tiveram ressecção completa foi de 82% significativamente melhor do que aqueles com ressecção incompleta (38%). A morbidade foi elevada com 44% de complicações.

Em 4 pacientes detectou-se metástase à distância durante o inventário da cavidade na cirurgia de ressecção do tumor retal. A remoção de metástases deve ser realizada sempre que possível, podendo ser no mesmo tempo da ressecção do tumor primário quando é factível, ou em um segundo tempo. Dos 4 pacientes com metástases, 3 puderam ser ressecado adequadamente no mesmo tempo operatório. Estes três pacientes permaneceram sem sinais de recidiva durante o período de acompanhamento. Esta evolução não é rotineira, em geral metástases sincrônicas com o tumor primário são consideradas de mau prognóstico, com grande probabilidade de surgimento de novas metástases.

Recusa dos pacientes à cirurgia

Um dos aspectos mais marcantes deste estudo foi o elevado índice de recusa ao tratamento cirúrgico no momento da sua indicação. Observamos durante o acompanhamento melhoras subjetivas substanciais e significativas nos sintomas relacionadas ao tumor como sangramento e dificuldade evacuatória. Isto provavelmente representou um fator para este elevado índice de recusa, determinando por vezes a falsa interpretação de cura e possivelmente contribuiu para esta decisão em 8 pacientes.

Recidiva local

A recidiva local ocorreu em 7 dos 39 pacientes submetidos ao tratamento completo com neoadjuvância e cirurgia(17,9%). Comparando os resultados de outras séries (tabela 23) observamos que se encontra próximo ao que observamos neste estudo.

Tabela 23 Índices de recidiva local pós-operatória após esquemas de RT e QT pré-operatória em tumores do reto locorregionais:

Autor	n	RT	QT	acompanhamento	Recidiva local
LUPATTELLI et al 1998	138	4500+boost	5FU	24	17%
ELSALAH et al., 1999	47	4500	5FU	20 m	4%
RODEL et al., 2000	35	5040	5FU	27	18%
CHARI et al	43	4500	5FU-CIS	25	16,2%
PRESENTE ESTUDO	52	5040	5FU-LV	32,1	17,9%#

(# nos pacientes operados)

Metástases

O principal motivo de óbito nos pacientes com tumor do reto é a disseminação metastática hematogênica, quando não passíveis de controle cirúrgico. Após o tratamento observamos o desenvolvimento de metástases à distância em 20 pacientes, representando 38,5%. O tratamento mais efetivo para a doença metastática é a cirurgia com possibilidade de cura e sobrevida prolongada com frequência variável de até 40% a 5 anos. Dos 5 pacientes submetidos à tratamento cirúrgico completo de metástases 4 permanecem vivos sem evidência de atividade de doença (80%) e , confirmando a validade do tratamento cirúrgico apesar do tempo de seguimento ainda curto.

Preservação esfinteriana

A preservação da função esfinteriana foi possível em 18 pacientes, incluindo os 2 pacientes com resposta completa e 16 pacientes que realizaram a RA com anastomose e posterior fechamento da ostomia representando 34,6% dos pacientes de todo o grupo. Como publicado anteriormente os índices de resposta ao tratamento neoadjuvante pode ser elevado mas a manutenção desta resposta completa sem cirurgia é pouco freqüente como resultados preliminares relacionados ao presente estudo, com parte da casuística (ROSSI et al., 1998). HABR-GAMA et al. (1998) também publicaram resultados que contrariam este

resultado, com um índice de resposta mantida de 30,5% que permaneceram sem necessidade de cirurgia em seguimento médio de 36 meses.

Nos pacientes com tumores considerados muito baixos (<3cm da linha pectínea) o índice de preservação foi de 19,3%, para pacientes que provavelmente seriam submetidos à AAP, o que pode ser considerado razoável.

Resposta e sobrevida

O índice de resposta objetiva ao tratamento neoadjuvante não mostrou correlação na determinação da sobrevida. Assim as respostas objetivas do tumor (parcial ou completa) quando comparado àqueles que não apresentaram respostas objetivas, não indicaram uma sobrevida melhor. No subgrupo com resposta completa clínica e anatomopatológica (biópsia), todos permanecem vivos sem evidência de recidiva. Além disto os pacientes com ECI e ECO patológicos mostrou sobrevida de 100%, podendo significar um marcador de bom prognóstico.

ADAM et al. (1999) publicaram estudo com tratamento neoadjuvante em 47 pacientes com tumor de reto inicialmente ressecável avaliados com USG transrretal observaram uma sobrevida livre de doença melhor no grupo que havia apresentado redução do tumor primário do comprometimento linfonodal (95%) em relação àqueles com redução tumoral sem redução do comprometimento linfonodal (56%) aos 18 meses de acompanhamento ($P < 0,0001$). No presente estudo esta avaliação não pode ser realizada por não dispormos do estadiamento pré-tratamento com USG-transrretal.

LUPATTELLI et al (1998) também mostra pior prognóstico relacionado ao comprometimento linfonodal, localização distal do tumor, tipo de cirurgia (AAP) e mais do que 4 linfonodos comprometidos.

Sobrevida global

A sobrevida global verificada neste estudo de 60,7% (tabela 21). Comparando com outras séries obtivemos uma sobrevida global menor e pode ser relacionada ao índice aumentado de toxicidade, elevado número de pacientes que se recusaram à cirurgia e o elevado índice de metástases.

Tabela 24 Sobrevida atuarial em 5 anos após neoadjuvância com RT e QT para tumores ressecáveis de reto após cirurgia

autor	n	RT	QT	Seguiment o	sob atuarial
BERGER et al., 1998	38	4500	5FU-LV	24	82%
MOVSASET al., 1998	27	4500	5FU	27	82%
LUPATTELLI et al. 1998	138	4500+boost	5FU	24	64%
MOHIUDDIN et al., 2000	33	4500-6000	5FU	29	86,4%
RODEL et al., 2000	35	5040	5FU	27	82%*
PRESENTE ESTUDO	52	5040	5FU-LV	32,1	60,7%

(* 3 anos)

Analisando-se a sobrevida global frente às variáveis clínicas gerais, relacionadas ao tumor, aos dados obtidos pelo estudo anatomopatológico da peça operatória, e dados de tratamento neoadjuvante, obtivemos significância estatística para o comprometimento linfonodal ($p=0,017$) e a infiltração perineural (0,026) em análise univariada. Alguns fatores chegaram próximo da significância estatística: mobilidade do tumor (0,078) e a embolização linfática ($p=0,071$).

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

1. Os índices de resposta tumoral ao esquema de RT e QT foram elevados. Os índices de resposta completa na avaliação inicial foi também elevada. A manutenção da resposta completa foi porém pouco consistente, não permitindo adotá-lo como tratamento que substitua a cirurgia.
2. Não houve correlação da resposta inicial ao tratamento com RT e QT e a sobrevida global, não sendo portanto um marcador de boa evolução quando é observado uma resposta objetiva.
3. O esquema se mostrou com toxicidade aceitável quanto a sua frequência. Porém quando houve uma toxicidade severa esta foi letal com frequência elevada.
4. Não observamos correlação de nenhum dos fatores clínicos estudados com a resposta ao tratamento neoadjuvante.
5. Observamos dois fatores anatomopatológicos importantes em análise univariada na sobrevida: comprometimento linfonodal e a infiltração perineural.
6. Não há segurança adequada em se deixar de tratar cirurgicamente os tumores do reto baixo, quando esta apresenta resposta clínica completa ao tratamento pré-operatório com quimio e radioterapia conforme adotado neste estudo.

7. REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

1. Adam DR, Blatchford GJ, Lin KM, Ternent CA, Thorson AG, Christensen MA. Use of preoperative ultrasound staging for treatment of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 159-66.
2. Bacon HE. Abdominoperineal proctosigmoidectomy with sphincter preservation: 5 year and 10 year survival after pull-through operation for cancer of rectum. *J Am Med Assoc* 1956; 160: 628-34.
3. Balslev I, Pedersen M, Teglbaerg PS, Hanberg-Soerensen F, Bone J, Jacobsen NO, et al. Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid : a randomized multicenter study. *Cancer* 1986; 58: 22-8.
4. Barbaro B, Schulsinger A, Valentini V, Marano P, Rotman M. The accuracy of transrectal ultrasound in predicting the pathological stage of low-lying rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 1043-7.
5. Berger C, Kirscher S, Felix-Faure C, Chauvet B, Vincent P, Brewer Y, Reboul F. *Cancer Radiother* 1998; 2: 260-5.
6. Beynon J. An evaluation of the role of rectal endosonography in rectal cancer. *Ann Roy College Surg Eng* 1989; 71: 131-9.
7. Boey J, Wong J, Ong GB. Pelvic exenteration for locally advanced colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1982;195: 513-8.
8. Boulis-Wassif S. A pilot study for the evaluation of a new regime of combined therapy for radical treatment of marginally operable rectal (or colo-rectal) cancer. *Eur J Cancer* 1974; 10: 615-9.
9. Boulis-Wassif S, Gerard A, Loygue J, Camelot D, Buyse M, Duez N. Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery. *Cancer* 1984; 53: 1811-8.
10. Brierley JD, Cummings BJ, Wong CS, Keane TJ, O'Sullivan B, Catton CN, Goodman P. Adenocarcinoma of the rectum treated by radical external radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 255-9.

11. Brister SJ, de Varennes B, Gordon PH, Sheiner NM, Pym J. Contemporary management of pulmonary metastases of colorectal origin. **Dis Colon Rectum** 1988; 31: 786-92.
12. Brunschwig A. Pelvic exenteration for carcinoma of the lower colon. **Surgery** 1956; 40: 691-5.
13. Burke SJ, Percarpio BA, Knight DC, Kwasnik EM. Combined preoperative radiation and mitomycin/5-fluorouracil treatment for locally advanced rectal adenocarcinoma. **J Am Coll Surg** 1998; 187:164-70.
14. Buroker T, Nigro N, Correa J, Vaitkevicius VK, Samson M, Considini B. Combination preoperative radiation and chemotherapy in adenocarcinoma of the rectum: preliminary report. **Dis Colon Rectum** 1976; 19: 660-3.
15. Byfield JE, Frankel SS, Sharp SS, Hornback CL, Callipari FB. Phase I and pharmacological study of 72 hour infused and hyperfractionated cyclical radiation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1985; 11: 791-800.
16. Cady . Preoperative radiation. **Surg Gynecol Obstet** 1968; 126: 1091-105.
17. Cellini N, Valentini V, De Santis M, Morganti AG, Trodella L, Coco C, et al. Radiosurgical treatment compared to surgery alone for rectal cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1990; 19: 1159-64.
18. Chan A, Wong A, Langevin J, Khoo R. Preoperative concurrent 5-fluorouracil infusion, mitomycin C and pelvic radiation therapy in tethered and fixed rectal carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1993; 25: 791-799.
19. Chari RS, Tyler DS, Anscher MS, Russell L, Clary BM, Hathorn J, Seigler HF. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. **Ann Surg** 1995; 221: 778-86.
20. Cohen AM. Adjuvant therapy in rectal cancer. **Hepato-gastroenterology** 1992; 39: 215-21.
21. Coia L, Hanks GE. The role of adjuvant radiation in the treatment of rectal cancer. **Semin Oncol** 1991; 18: 571-84.
22. Coia L, Wizenberg M, Hanlon A, Gunderson L, Haller D, Hoffman J, Kline R, Mohiuddin M, Russell A, Tepper J, Owen J, Nanks G. Evaluation and treatment of patients receiving radiation for cancer of the rectum or sigmoid colon in the United States: results of the 1988-1989 patterns of Care Study Process Survey. **J Clin Oncol** 1994; 12: 954-9.
23. Cummings BJ. Radiation treatment for rectal cancer. **World J Surg** 1995; 19: 275-81.

24. Dixon CF. Surgical removal of lesions occurring in the sigmoid and rectosigmoid. **Am J Surg** 1939; 46: 12-7.
25. Dukes CE. Discussion on major surgery in carcinoma of the rectum with or without colostomy, excluding the anal canal and including the rectosigmoid. **Proc R Soc Med** 1957; 50: 1031-5.
26. Dukes CE, Bussey HJR. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. **Br J Cancer** 1958; 12: 309-20.
27. Dosoretz DE, Gunderson LL, Hedberg S, Hoskins B, Blitzer PH, Shipley W, Cohen A. Preoperative irradiation for unresectable rectal and rectosigmoid carcinomas. **Cancer** 1983; 52: 814-8.
28. Elsaleh H, Joseph D, Levitt M, House A, Robbins P. Preoperative chemotherapy in locally advanced rectal cancer. **Aus N Z J Surg** 1999; 69: 737-42.
29. Emami B, Pilepich M, Willett C, Munzenrider JE, Miller HH. Effect of preoperative irradiation on resectability of colorectal carcinomas. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1982; 8: 1295-9.
30. Enker WE, Dragacevic S. Multiple carcinomas of the large bowel. **Ann Surg** 1978; 187: 8-11.
31. Falk PM, Gupta NC, Thorson AG, Frick MP, Boman BM, Christensen MA, Blatchford GJ. Positron emission tomography for preoperative staging of colorectal carcinoma. **Dis Colon Rectum** 1994; 37: 153-6.
32. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. **J Natl Cancer Inst** 1988; 80: 21-9.
33. Fletcher WS, Allen CV, Dunphy E. Preoperative irradiation for carcinoma of the colon and rectum. **Am J Surg** 1965; 109: 76-83.
34. Fortunato L, Ahmad NR, Yeung RS, Coia LR, Eisenberg BL, Sigurdson ER, et al. Long-term follow-up of local excision and radiation therapy for invasive rectal cancer. **Dis Colon Rectum** 1995; 38: 1193-9.
35. Freedman GM, Coia LR. Adjuvant and neoadjuvant treatment of rectal cancer. **Semin Oncol** 1995; 22: 611-24.
36. Frykholm G, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative irradiation with and without chemotherapy (MFL) in the treatment of primarily non-resectable adenocarcinoma of the rectum. Results from two consecutive studies. **Eur J Cancer Clin Oncol** 1989; 25: 1535-41.

37. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. **Dis Colon rectum** 1993; 36: 564-72.
38. Gagliardi G, Hawley PR, Hershman MJ, Arnott SJ. Prognostic factors in surgery for local recurrence of rectal cancer. **Br J Surg** 1995; 82: 1401-5.
39. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. **N Engl J Med** 1985; 312: 1465-72.
40. Gastrointestinal Tumor Study Group. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. **N Engl J Med** 1986; 313: 1294-5.
41. Gilchrist, RK, David VC. Prognosis in carcinoma of the bowel. **Surg Gynecol Obstet** 1948; 86: 359-71.
42. Glaser F, Friedl P von Dittfurth B, Schlag P, Herfarth C. Influence of endorectal ultrasound on surgical treatment of rectal cancer. **Eur J Surg Oncol** 1990; 16: 304-11.
43. Glimelius B, Isacson U, Jung B, Pahlman L. Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer. **Acta Oncol** 1995; 34: 564-70.
44. Goligher JC, Dukes CE, Bussey HJR. Local recurrence after sphincter saving excision for carcinoma of the rectum and rectosigmoid. **Br J Surg** 1951; 39: 199-211.
45. Griem KL. Radiation therapy in the management of rectal cancer. **Hematol Oncol Clin N Am** 1989; 3: 103-14.
46. Grinnell RS. Results of ligation inferior mesenteric artery at the aorta in resection of carcinoma of the descending and sigmoid colon and rectum. **Surg Gynecol Obstet** 1965; 120: 1031.
47. Guillem JG, Puig-La Calle J Jr, Akhurst T, Tickoo S, Ruo L, Minsky BD, Gollub MJ, et al. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. **Dis Colon Rectum** 2000; 43: 18-24.
48. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum: clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. **Cancer** 1974; 34: 1278-92.

49. Habr-Gama A. **Indicações e resultados da retocolectomia abdominoanoanal no tratamento do câncer do reto.** São Paulo; 1972. Tese de Livre Docência - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
50. Habr-Gama A, de Souza PMS, Ribeiro U, Nadalin W, Gansl R, Souza Jr AHS, et al. Low rectal cancer. Impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. **Dis Colon Rectum** 1998; 41: 1087-96.
51. Hagbin M, Sischy B, Hinson J. Combined modality preoperative therapy in poor prognostic rectal adenocarcinoma. **Radiother Oncol** 1988; 13: 75-81.
52. Hadfield MB, Nicholson AA, MacDonald AW, Farouk R, Lee PW, Duthie GS, Monson JR. Preoperative staging of rectal carcinoma by magnetic resonance imaging with a pelvic phase-array coil. **Br J Surg** 1997; 84: 529-31.
53. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The meso-rectum in rectal cancer surgery: the clue to pelvic recurrence. **Br J Surg** 1982; 69: 613-6.
54. Heald RJ, Ryall RDH. Recurrence and survival after total meso-rectal excision for rectal cancer. **Lancet** 1986; 1: 1479-82.
55. Henschke UK. Radiation therapy of cancer of the colon and rectum. **Dis Colon Rectum** 1959; 2: 84-91.
56. Higgins GA, Dwight RW, Walsh WS, Humprey EW. Preoperative radiation therapy as an adjuvant to surgery for carcinoma of the colon and rectum **Am J Surg** 1968; 115: 241-6.
57. Higgins GA, Conn JH, Jordan PH, Humphrey EW, Roswit B, Keehn JR. Preoperative radiotherapy for colorectal cancer. **Ann Surg**; 1975; 181: 624-31.
58. Hildebrandt U, Klein T, Feifel G, Schwarz HP, Koch B, Schmitt RM. Endosonography of pararectal lymph nodes. In vitro and in vivo evaluation. **Dis Colon Rectum** 1990; 33: 863-8.
59. Hojo K, Koyama Y, Moriya Y. Lymphatic spread and its prognostic value in patients with rectal cancer. **Am J Surg** 1982; 144: 350-4.
60. Holdsworth PJ, Jonston D, Chalmers AG, Chennells P, Dixon MF, Finan PJ, Primrose JN, Quirke P. Endoluminal ultrasound and computed tomography in the staging of rectal cancer. **Br J Surg** 1988; 75: 1019-22.
61. Horiot JC, Gérard JP, Maingon P. Conservative and curative management of rectal adenocarcinoma by local radiotherapy alone. **Eur J Cancer** 1995; 31A: 1340-2.

62. Horiot JC, Bosset JF, Maingon P. Improvement of the curative management of rectal cancers by better use of radiotherapy. **Eur J Cancer** 1995; 31A: 1382-4.
63. Hunerbein M, Schlag PM. Three-dimensional endosonography for staging of rectal cancer. **Ann Surg** 1997; 225: 432-8.
64. Hunter JA, Ryan JA Jr, Schultz P. En bloc resection of colon cancer adherent to other organs. **Am J Surg** 1987; 154: 67-71.
65. Ikeda Y, Mori M, Abe T, Koyanage N, Akahoshi K, Sugimachi K. Indications for performing transanal endoscopic microsurgery (TEM) in rectal cancer patients. **Colorectal Dis** 2000; 2:13-7.
66. Iwatsuki S, Esquivel CO, Gordon RD, Starzl TE. Liver resection for metastatic colorectal cancer. **Surgery** 1986; 100: 804-10.
67. Janjan NA, Khoo VS, Rich TA, Evetts PA, Goswitz MS, Allen PK, Skibber JM. Locally advanced rectal cancer: surgical complications after infusional chemotherapy and radiation therapy. **Radiology** 1998; 206: 131-6.
68. Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. **Am J Surg** 1984; 147: 330-333.
69. Ledesma EL, Bruno S, Mittelman A. Total pelvic exenteration in colorectal disease. **Ann Surg** 1982; 194: 701-3.
70. Joo JS, Latulippe JF, Alabaz O, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Long-term functional straight coloanal anastomosis and colonic J-pouch. **Dis Colon Rectum** 1998; 41: 740-6.
71. Journal of Clinical Oncology 1992. Advanced colorectal cancer meta-analysis project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer; evidence in terms of response rate. **J Clin Oncol** 1992; 10: 896-903.
72. Kaminsky-Forrett MC, Conroy T, Luporsi E, Peiffert D, Lapeyre M, Boissel P, Guillemin F, Bey P. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 42: 935-41.
73. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. **J Am Stat Assoc** 1958; 53:4454-81.
74. Keer DJ. 5-fluorouracil and folinic acid; interesting biochemistry or effective treatment? (editorial) **Brit J Cancer** 1989; 60: 807-8.
75. Kligerman MM. Preoperative radiation therapy in rectal cancer. **Cancer** 1975; 36: 691-5.

76. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. **N Engl J Med** 1991; 324: 709-15.
77. Koehler PR, Feldberg MA, van Waes PF; Preoperative staging of rectal cancer with computerized tomography. Accuracy, efficacy, and effect on patient management. **Cancer** 1984; 54: 512-6.
78. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer Statistics, 1999. **CA Cancer J Clin** 1999; 49: 9-31.
79. Lazorthes F, Fages P, Chiotasso P, Lemozy, Bloom E. Resection of the rectum with construction of a colonic reservoir and colo-anal anastomosis for carcinoma of the rectum. **Br J Surg** 1986; 73: 136-9.
80. Leaming RH, Stearns MW, Deddish MR. Preoperative irradiation in rectal carcinoma. **Radiology** 1961; 77: 257-63.
81. Lopes A, Rossi BM, Nakagawa WT. Oncologia cirúrgica. **Acta Oncol Bras** 1993; 13: 42-7.
82. Luppattelli M, Maranzono E, Trancanelli V, Belsanti V, Pinaglia D, Beneventi S, Latini P. Adjuvant radio-chemotherapy in cancer of the rectum treated with radical surgery and with high risk of recurrence. Preliminary results of a prospective study. **Radiol Med (Torino)** 1998; 95: (abstract).
83. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. **Cancer Chemother Rep** 1966; 50: 163-70.
84. Marks J, Mohiuddin M, Kakini J. New hope and promise for sphincter preservation in the management of cancer of the rectum. **Semin Oncol** 1991; 18: 388-98.
85. McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal lung metastases: Results of surgical excision. **Ann Thorac Surg** 1992; 53: 780-5.
86. Mccue JL, Sheffield JP, Philips RKS. Adjuvant radiotherapy and anastomosis in rectal cancer: disturbing evidence from animal studies. **Dis Colon Rectum** 1995; 38: 152-8.
87. Meade PG, Blatchford GJ, Thorson AG, Christensen MA, Ternent CA. Preoperative chemoradiation downstages locally advanced ultrasound-staged rectal cancer. **Am J Surg** 1995; 170: 609-13.

- 88.: Mendenhall WM, Million RR, Bland KI, Pfaff WW, Copeland EM. Preoperative radiation therapy for clinically resectable adenocarcinoma of the rectum. **Ann Surg** 1985; 202: 215-22.
- 89.Mendenhall WM. Bland KI, Pfaff WW, Million RR, Copeland EMIII. Initially unresectable rectal adenocarcinoma treated with preoperative irradiation and surgery. **Ann Surg** 1987; 205: 41-4.
- 90.Miles WE. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and the terminal portion of the pelvic colon. **Lancet** 1908; 2: 1812-3.
- 91.Milsom JW, Graffner H. Intrarectal ultrasonography in rectal cancer staging and in the evalution of pelvic disease. **Ann Surg** 1990; 212: 602-6.
- 92.Milsom JW, Czyrko C, Hull TL, Strong SA, Fazio VW. Preoperative biopsy of pararectal lymph nodes in rectal cancer using endoluminal ultrasonography. **Dis Colon Rectum** 1994; 37: 364-8.
- 93.Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Estimativas da Incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2000**. Rio de Janeiro; 2000.
- 94.Minsky BD, Mies C, Recht A, Rich TA, Chaffey JT. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. 1. Patterns of failure and survival. **Cancer** 1988; 61: 1408-16.
- 95.Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Sigurdson E. Phase I/II trial of pre-operative radiation therapy and coloanal anastomosis in distal invasive resectable rectal cancer. **Int J radiat Oncol Biol Phys** 1992; 23: 387-92.
- 96.Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Saltz L Frankel J. The efficacy of preoperative 5-fluorouracil, high dose leucovorim, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. **Cancer** 1993; 71: 3486-92.
- 97.Minsky BD, Cohen A, Enker W, Kelsen D, Kemeny N, Ilson D, Guillem J, Saltz L, Frankel J, conti J. Preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorim and concurrent radiation therapy for rectal cancer. **Cancer** 1994; 73: 273-9.
- 98.Minsky BD. Clinical experience with local excision and postoperative radiation therapy for rectal cancer. **Dis Colon Rectum** 1993; 36: 405-9.
- 99.Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, Colby MYJr, Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. **Lancet** 1969; 2: 865-7.
- 100.Mohiuddin M, Regine WF, Marks G. Prognostic significance of tumor fixation of rectal carcinoma. **Cancer** 1996; 78: 717-22.

101. Mohiuddin M, Regine WF, John WJ, Hajihara PF, McGrath PC, Kenady DE, Marks G. Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 46: 883-8.
102. Montensen NJ, Ramirez JM, Takeuchi N, Humphreys MM. Colonic J pouch-anal anastomosis after rectal excision for carcinoma: functional outcome. **Br J Surg** 1995; 82: 611-3.
103. Morson BC, Bussey HJR. Surgical pathology of rectal cancer in relation to adjuvant radiotherapy. **Br J Radiol** 1967; 40: 161-5.
104. Movsas B, Hanlon AL, Lanciano R, Scher RM, Weiner LM, Sigurdson ER, Hoffman JP, et al. Phase I dose escalating trial of hyperfractionated preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 42: 43-50.
105. Nadalin W. **Contribuição da radioterapia combinada pré e pós-operatória ao tratamento do câncer retal**. São Paulo, 1992. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
106. Nakagawa WT, Vieira RAC, Rossi BM, Lopes A. Carcinoma do canal anal: Análise de 69 pacientes. **Rev Bras Col Cir** 1996; 23: 89-92.
107. Napoleon B, Pujol B, Berger F, Vellete PJ, Gerard JP, Souquet JC. Accuracy of endosonography in the staging of rectal cancer treated by radiotherapy. **Br J Surg** 1991; 78: 785-8.
108. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: A preliminary report. **Dis Colon Rectum** 1974; 17: 354-6.
109. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. **JAMA** 1990; 264: 1444-50.
110. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Gunderson LL, Rich TA. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. **N Engl J Med** 1994; 331: 502-507.
111. Pahlman L, Glimelius B. pre-operative and post-operative radiotherapy and rectal cancer. **World Surg** 1992; 16: 858-65.
112. Papillon J. New prospects in the conservative treatment of rectal cancer. **Dis Colon Rectum** 1984; 27: 695-700.
113. Papillon J. Present status of radiation therapy in the conservative management of rectal cancer. **Radiat Oncol** 1990; 17: 275-83.

114. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64.
115. Parks AG. Transanal technique in low rectum anastomosis. *Proc R Soc Med* 1972; 65: 975-6.
116. Pelissier P, Blum D, Bachour A, Bosset JF. Functional results of coloanal anastomosis with reservoir. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 843-6.
117. Pezin ME, Nicholls RJ. Survival after high or low ligation of the inferior mesenteric artery during curative surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 1984; 200: 729-33.
118. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS, Enker WE. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984; 15: 1354-62.
119. Pollett WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1983; 198: 159-63.
120. Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, Fornasiero A, Vieceli G, Marchiori E, Lise M. Preoperative combined radiotherapy and chemotherapy for rectal cancer does not affect early postoperative morbidity and mortality in low anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1276-83.
121. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 1: 996-9.
122. Rau B, Hunerbein M, Barth C, Wust P, Haensch W, Riess H, Felix R, Schlag PM. Accuracy of endorectal ultrasound after preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Surg Endosc* 1999; 13: 980-4.
123. Reed WP, Garb JL, Park WC, Stark AJ, Chabot JR, Friedmann P. Long-term results and complications of preoperative radiation in the treatment of rectal cancer. *Surgery* 1988; 103: 161-7.
124. Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983; 52: 1317-29.
125. Riess H, Löffel J, Wust P, Rau B, Gremmler M, Speidel A, Schlag P. A pilot study of a new therapeutic approach in the treatment of locally advanced stages of rectal cancer: neoadjuvant radiation, chemotherapy and regional hyperthermia. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1356-60.

- 126.Rifkin MD, McGlynn ET, Marks G. Endorectal sonographic prospective staging of rectal cancer. **Scand J Gastroenterol** 1986; 21(supplement 123): 99-103.
- 127.Rifkin MD, Ehrlich SM, Marks G. Staging of rectal carcinoma: Prospective comparison of endorectal US and CT. **Radiology** 1989; 170: 319-22.
- 128.Rodel C, Grabenbauer GG, Matzel KE, Schick C, Fietkau R, Papalopoulos T, et al. Extensive surgery after high dose preoperative chemoradiotherapy for locally advanced recurrent rectal cancer. **Dis Colon Rectum** 2000; 43: 312-9.
- 129.Romano G, de Rosa P, Vallone G, Rotondo A, Grassi R, Santangelo ML, Intrarectal ultrasound and computed tomography in the pre- and posoperative assessment of patient with rectal cancer. **Br J Surg** 1985; 72 supplement: 117-9.
- 130.Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, Ilstrup DM, van Heerden JA, Adson MA. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. **Ann Surg** 1992; 216: 493-505.
- 131.Rossi BM, Lopes A, Nakagawa WT. Adenocarcinoma colo-retal. **Acta Oncol Bras** 1994; 14: 153-8.
- 132.Rossi BM, Nakagawa WT, Lopes A. Tratamento cirúrgico do adenocarcinoma do reto em 354 pacientes. **Rev Col Bras Cir** 1996; 23: 197-201.
- 133.Rossi BM, Nakagawa WT, Novais PE, Jorge Filho WJ, Lopes A. Radiation and chemotherapy instead of surgery for low infiltrative rectal adenocarcinoma: A prospective trial. **Ann Surg Oncol** 1998; 5: 113-8.
- 134.Roswit B, Higgins GA, Humphrey EW, Robinette CD. Preoperative irradiation of operable adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid colon. **Radiology** 1973; 108: 389-95.
- 135.Roswit B, Higgins GA, Keehn RJ. Preoperative irradiation for carcinoma of the rectum and rectosigmoid colon: report of a National Veterans Administration Randomized Study. **Cancer** 1975; 35: 1597-602.
- 136.Rotman M, Azis H. Concomitant continuous infusion chemotherapy and radiation. **Cancer** 1990; 65: 823-35.
- 137.Rouanet P, Fabre JM, Dubois JB, Dravet F, Saint Aubert B, Pradel J, et al. Conservative surgery for low rectal carcinoma after high-dose radiation: functional and oncologic results. **Ann Surg** 1995; 221: 67-73.
- 138.Sause WT, pajak TF, Noyes RD, Dobelbower R, Fischbach J, Doggett S, Mohiuddin M. Evaluation of preoperative radiation therapy in operable colorectal cancer. **Ann Surg** 1994; 220: 668-75.

- 139.Sauter ER, Bolton JS, Willis GW, Farr GH, Sardi A. Improved survival after pulmonary resection of metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol** 1990; 23: 135-8.
- 140.Schneider IH, Grabenbauer GG, Reck T, Kockerling F, Sauer R, Gall FP. Combined radiation and chemotherapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. **Int J Colorrecta Dis** 1992; 7: 192-6.
- 141.Schottenfeld D. Epidemiology. In: Cohen AM, Winawer SJ, Friedman MA, Gunderson LL. **Cancer of the Colon, Rectum, and Anus**. New York: McGraw-Hill; 1995. 11-24.
- 142.Stearns MW, Dessim MR, Quan SHQ. Preoperative roentgen therapy for cancer of the rectum. **Surg Gynecol Obstet** 1959; 109: 225-9.
- 143.Stearns WM, Berg JW, Deddish MR. Preoperative irradiation of cancer of the rectum. **Dis Colon Rectum** 1961; 4: 403-8.
- 144.Sterns WM, Deddish MR, Quan SHQ, Leaming RH. Preoperative roetgen therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. **Surg Gynecol Obstet** 1974; 138: 584-6.
- 145.Stevens KR, Allen CV, Fletcher WS. Preoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the rectosigmoid. **Cancer** 1976; 37: 2866-74.
- 146.Symond CJ. Cancer of the rectum: excision after aplication of radium. **Proc R Soc Med** 1913; 7: 152-3.
- 147.Tanum G, Tveit KM, Karlsen KO. Chemoradiotherapy of anal carcinoma: tumor response and acute toxicity. **Oncology** 1993; 50 : 14-7.
- 148.Tepper JE, Cohen AM, Wood WC, Orlow EL, Hedberg SE. Postoperative radiation therapy of rectal cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1987; 13: 5-10.
- 149.Tepper JE. Role of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the rectum. **J Surg Oncol** 1991; Supplement 2: 51-3.
- 150.Thomas PR, Lindblad AS, Stablein DM, Knowlton AH, Bruckner HW, Childs DS, Mittelman A. Toxicity associated with adjuvant postoperative therapy for adenocarcinoma of the rectum. **Cancer** 1986; 57:1130-4.
- 151.Treurniet-Donker AD, Van Putten WLJ, Wereldsma JCJ, Bruggink EDM, Hoogenraad WJ, Roukema JA, et al. Postoperative radiation therapy for rectal cancer: an interim analysis of a prospective, randomized multicenter trial in The Netherlands. **Cancer** 1991; 67: 2042-8.

- 152.Valentini V, Coco C, Cellini N, Picciocchi A, Genovesi D, Mantini G, et al. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 40: 1067-75.
- 153.Valentini V, Coco C, Cellini N, Picciocchi A, Rosetto ME, Mantini G, et al. Preoperative chemoradiation with cisplatin and fluorouracil for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, sphincter preservation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1999; 45: 1175-84.
- 154.Valentini V, Morganti AG, De Franco A, Coco C, Ratto C, Battista Doglietto G, et al. Chemoradiation with or without intraoperative radiation therapy in patients with locally recurrent rectal carcinoma : prognostic factors and long term outcome. **Cancer** 1999; 86: 2612-24.
- 155.Wang CC, Schulz MD. The role of radiation therapy in the management of carcinoma of the sigmoid, rectosigmoid, and rectum. **Radiology** 1962; 79: 1-5.
- 156.Weissberg JB. Role of radiation therapy in gastrointestinal cancer. **Arch Surg** 1983; 118: 96-104.
- 157.Whiting JF, Howes A, Osteen RT. Preoperative irradiation for unresectable carcinoma of the rectum. **Surg Gynecol Obstet** 1993; 176: 203-7.
- 158.Wiggenraad R, Ravasz LA, Probst-Van Zuylen FE. Adjuvant postoperative radiotherapy in carcinoma of the rectum and recto-sigmoid. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1988; 15: 753-6.
- 159.Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patient's survival. **Br J Surg** 1983; 70: 150-4.
- 160.Zucali R. Radiotherapy and combined chemo-radiotherapy of rectal cancer. **Tumori** 1995; 81: 74-7.

8. ANEXOS

ANEXO II

FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

Departamento de Cirurgia Pélvica - Hospital do Câncer
Adenocarcinoma do Reto
Wilson Nakagawa
Orientador Dr. Ademar Lopes

Identificação

1. Nome _____
2. RGH _____
3. Idade _____ anos _____
4. Sexo (1)masculino (2)feminino _____
5. Grupo étnico _____
(1)branco (2)amarelo (3)negro (4)pardo (8)outros _____ (9)ign

Avaliação inicial

6. Data da primeira consulta ____/____/____
7. Sintomas
 - a. Dor abdominal (1)sim (2)não (9)ign _____
 - b. Dor anal (1)sim (2)não (9)ign _____
 - c. Sangramento (1)sim (2)não (9)ign _____
 - d. Diarréia (1)sim (2)não (9)ign _____
 - e. Obstipação (1)sim (2)não (9)ign _____
 - f. Emagrecimento (1)sim (2)não (9)ign _____
 - g. Mucorréia (1)sim (2)não (9)ign _____
 - h. Puxo (1)sim (2)não (9)ign _____
 - i. Tenesmo (1)sim (2)não (9)ign _____
 - j. Obstrução (1)sim (2)não (9)ign _____
 - k. Anemia (1)sim (2)não (9)ign _____
 - l. Hiporexia (1)sim (2)não (9)ign _____
 - m. Tumor retal/anal (1)sim (2)não (9)ign _____
 - n. Febre (1)sim (2)não (9)ign _____
 - o. Afilamento de fezes (1)sim (2)não (9)ign _____
 - p. Outros _____ (1)sim (2)não (9)ign _____
8. Tempo de evolução _____ meses (999=ign) _____
9. Emagrecimento _____ Kg (99=igno) _____
10. Antecedentes pessoais _____
(1)inflamatória intestinal (2)adenomas intestinais (3)tumor coloretal prévio
(4)ausente (5)outros tumores _____ (9)ign
11. Situação à primeira consulta _____
(1)intacto (2)biopsiado (3)LE c/ ou s/ colostomia
(4)RXT (5)QT (8)outros _____ (9)ign
12. Localização do tumor _____ cm (linha pectínea) _____

13. Comprometimento circunferencial..... ☐
- (1)1parede (2)2paredes (3)3paredes (4)4paredes (9)ign
14. Aspecto da lesão:..... ☐☐☐☐
- (1)vegetante (2)infiltrativo (3)ulcerado (8)outros _____ (9)ign
15. Infiltração clínica de órgãos vizinhos..... ☐☐☐☐☐☐☐☐
- (1)sacro/cóccix (2)vagina (3)útero (4)próstata (5)parede pélvica lateral
- (6)bexiga (7)partes moles/pele períneo (8)sem invasão (9)outros _____
- (99)ign
16. Mobilidade da lesão..... ☐
- (1)móvel (2)mobilidade reduzida (3)fixa (9)ign
17. Estadiamento clínico T..... ☐
- (1)T1 (2)T2 (3)T3 (4)T4 (9)ign

Tratamento neoadjuvante

18. Data do início do tratamento (QT e/ou RXT) ____/____/____..... ☐☐☐☐
19. Data de término do tratamento (QT e/ou RXT) ____/____/____..... ☐☐☐☐
20. Dose de Leucovorim _____mg (99 se NR)..... ☐☐☐☐
21. Dose de 5-FU _____mg (9999 se NR)..... ☐☐☐☐
22. Número de ciclos de QT _____ciclos (9 se NR)..... ☐
23. Dose de RXT _____cGy (9999 se NR)..... ☐☐☐☐
24. Braquiterapia: (1)sim (2)não (9)ign..... ☐
25. Resposta ao tratamento..... ☐
- (1)RC(completa) (2)RP(parcial) (3)PD(progressão) (4)NR(não resp)
- (5) s/ neoadjuvância (9)ign
26. Biópsia pós tratamento..... ☐
- (1)sim(+) (2)sim(-) (3)não (4)sim(-) depois(+) (5)NR neoadj (9)ign
27. Complicações imediatas do tratamento
- a. náuseas (1)GI (2)GII (3)GIII (4)GIV (5)ausente (9)ign..... ☐
- b. vômitos (1)GI (2)GII (3)GIII (4)GIV (5)ausente (9)ign..... ☐
- c. mucosite (1)GI (2)GII (3)GIII (4)GIV (5)ausente (9)ign..... ☐
- d. infecção (1)GI (2)GII (3)GIII (4)GIV (5)ausente (9)ign..... ☐
- e. febre (1)GI (2)GII (3)GIII (4)GIV (5)ausente (9)ign..... ☐
- f. anorexia (1)GI (2)GII (3)GIII (4)GIV (5)ausente (9)ign..... ☐
- g. dermatite (1)GI (2)GII (3)GIII (4)GIV (5)ausente (9)ign..... ☐
- h. diarreia (1)GI (2)GII (3)GIII (4)GIV (5)ausente (9)ign..... ☐

Tratamento cirúrgico

28. Data da cirurgia ____/____/____..... ☐☐☐☐
29. Cirurgia realizada..... ☐
- (1)NO (2)AAP (3)RA2ST (4)RA1ST (5)Parks
- (6)Hartman (8)outros (9)ign
30. Não realizou cirurgia..... ☐☐☐
- (1)realizou (2)recusou (3)metástase (4)irressecável
- (5)inoperável(8)outros _____ (9)ign
31. Achado intraoperatório..... ☐☐☐☐

(1)somente tu primário (2)carcinomatose peritoneal (3)meta fígado (4)invasão órgãos (5)NO (6)ign

32. Caráter da cirurgia..... ☐

(1)radical (2)marginal (3)incompleta (4)irressecável (5)NO (9)ign

33. Ressecções múltiplas..... ☐☐☐☐

(1)NO (2)não (3)bexiga (4)próstata (3)útero (4)vagina (5)anexo(s)

(6)ureter (7)delgado (8)outros.....(9)ign

34. Ressecção de metástase abdominal..... ☐

(1)hepática ressec completa (2)sem meta (3) não ressecado

(4)outros..... (5)NO (9)ign

35. Colostomia/ileostomia de proteção..... ☐

(1)sim (2)não (3)AAP/Hartmam (4)NO (9)ign

36. Complicações cirúrgicas:

a. Abscesso/infecção de parede (1)sim (2)não (3)NO (9)ign..... ☐

b. Córdio-vasculares (1)sim (2)não (3)NO (9)ign..... ☐

c. Respiratórias (1)sim (2)não (3)NO (9)ign..... ☐

d. Urinárias (1)sim (2)não (3)NO (9)ign..... ☐

e. SNC (1)sim (2)não (3)NO (9)ign..... ☐

f. Descência/fístula anast (1)sim (2)não (3)NO (9)ign..... ☐

g. Septicemia (1)sim (2)não (3)NO (9)ign..... ☐

h. Outros..... (1)sim (2)não (3)NO (9)ign..... ☐

i. Óbito (1)sim (2)não (3)NO (9)ign..... ☐

37. Tempo de internação ____ dias (99 se NO)..... ☐☐☐

38. Fechamento de colostomia..... ☐

(1)sim (2)não (3)NR colostomia (4)AAP/Hartman (9)ign

39. Data de fechamento/reconstrução ____/____/____..... ☐☐☐☐

40. Tempo de colostomia ou ileostomia ____ dias..... ☐☐☐☐

41. Tempo de internação ____ dias(99 se NO)..... ☐☐☐

42. Complicação do fechamento

a. Abscesso/infecção de parede (1)sim (2)não (3)NO (9)ign..... ☐

b. Córdio-vasculares (1)sim (2)não (3)NO (9)ign..... ☐

c. Respiratórias (1)sim (2)não (3)NO (9)ign..... ☐

d. Urinárias (1)sim (2)não (3)NO (9)ign..... ☐

e. SNC (1)sim (2)não (3)NO (9)ign..... ☐

f. Descência/fístula anast (1)sim (2)não (3)NO (9)ign..... ☐

g. Septicemia (1)sim (2)não (3)NO (9)ign..... ☐

h. Outros..... (1)sim (2)não (3)NO (9)ign..... ☐

i. Óbito (1)sim (2)não (3)NO (9)ign..... ☐

Anatomia patológica

43. Tipo histológico..... ☐

(1)mucinoso (2)anel de sinete (3)papilífero (4)NO

(5)outros..... (6)adenoca SOE (9)ign

44. Grau de infiltração tumoral..... ☐

(1)mucosa (2)submucosa (3)muscular própria (4)subserosa (5)serosa

(6)gordura perirretal (7)ausência de tumor (8)NO (9)ign

45. Grau de diferenciação histológica..... ☐ ☐
 (1)GI (2)GII (3)GIII (9)ign
 46. Linfonodos dissecados _____ 99 se NO)..... ☐ ☐
 47. Linfonodos positivos _____ (99 se NO)..... ☐ ☐
 48. Margens cirúrgicas (1)livres (2)comprometidas (3)NO (9)ign..... ☐
 49. Localização dos linfonodos positivos (mais distais)..... ☐
 (1)perirretal (2)tronco principal (3)ligadura (4)outros (5)N- (6)NO (9)ign
 50. Estadiamento TNM (999 se NO)..... ☐ ☐ ☐
 51. Embolização linfática..... ☐
 (1)sim (2)não (3)NO (9)ign
 52. Embolização venosa..... ☐
 (1)sim (2)não (3)NO (9)ign
 53. Infiltração perineural..... ☐
 (1)sim (2)não (3)NO (9)ign
 54. Reação demoplásica..... ☐
 (1)leve (2)moderado (3)acentuado (4)NO (9)ign
 55. Infiltrado linfomonocitário..... ☐
 (1)leve (2)moderado (3)acentuado (4)NO (9)ign
 56. Órgãos vizinhos ressecados comprometidos à AP (+)..... ☐ ☐ ☐
 (1)NO (2)não (3)bexiga (4)próstata (3)útero (4)vagina (5)anexo(s)
 (6)ureter (7)delgado (8)outros _____ (9)ign

Seguimento

57. Recidiva após RC ao tratamento neoadjuvante..... ☐
 (1)sim (2)não (3)s/RC (9)ign
 58. Data de recidiva local após RC (pós neo) ____/____/____..... ☐ ☐ ☐
 59. Tratamento pós recidiva local pós resposta completa c/ neoadj... ☐
 (1)s/ recidiva (2)cirurgia (3)recusou (4)NR SOE (5)QT (6)RXT (7)s/RC
 (8)outros _____ (9)ign
 60. Data de recidiva local (após cirurgia) ____/____/____..... ☐ ☐ ☐
 61. Avaliação funcional esfinteriana..... ☐ ☐ ☐
 (1) normal (2) incontinência leve (3) incontinência moderada
 (4) incont severa (5) dor anal (6) colostomia (8)outros _____ (9)ign
 62. Tratamento da recidiva..... ☐
 (1)CIR (2)QT (3)RXT (4)NR (5)s/recidiva (6) tu residual (9)ign
 63. Data da metástase ____/____/____..... ☐ ☐ ☐
 64. Metástase..... ☐
 (1)sincrônica (2)durante o tratamento neoadjuv (3)durante cirurgia
 (4)após tratamento (5)s/ meta (9)ign
 65. Local meta..... ☐
 (1)fígado (2)pulmão (3)peritônio (4)outros _____ (5)s/meta (9)ign
 66. Tratamento da meta..... ☐
 (1)CIR (2)QT (3)RXT (4)NR (5)s/meta (9)ign
 67. Data da última informação ____/____/____..... ☐ ☐ ☐
 68. Status..... ☐
 (1)VSD (2)VCD (3)VSOE (4)MCA (5)MOC (6)MSOE (7)PV

- 69.CEA pré tratamento neoadjuvante..... |☐|
(1)<5 (2) 6 a 10 (3)11 a 50 (4)>51 (9)ign
70.CEA pós tratamento neoadjuvante..... |☐|
(1)<5 (2) 6 a 10 (3)11 a 50 (4)>51 (9)ign
71.CEA pós tratamento cirúrgico..... |☐|
(1)<5 (2) 6 a 10 (3)11 a 50 (4)>51 (9)ign
72.CA19.9 pré tratamento neoadjuvante..... |☐|
(1)<37 (2)38 a 74 (3)75 a 185 (4)>186 (9)ign
73.CA19.9 pós tratamento neoadjuvante..... |☐|
(1)<37 (2)38 a 74 (3)75 a 185 (4)>186 (9)ign
74.CA19.9 pós tratamento cirúrgico..... |☐|
(1)<37 (2)38 a 74 (3)75 a 185 (4)>186 (9)ign

Outras informações

75.Número de AP BX _____

76.Número de AP Peça _____

77.Número de AP outros _____

78.Telefone de contato _____

79.Foto (1)sim (2)não (9)ign

80.Outras informações

Anexo III

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor primário

TX Tumor primário não pode ser avaliado

T0 Não há evidência de tumor primário

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor invade a submucosa

T2 tumor invade a muscular

T3 Tumor invade além da muscular própria, a subserosa ou os tecidos pericólicos ou perirretais, não peritonizados

T4 tumor perfura o peritônio visceral ou invade diretamente outros órgãos ou estruturas

N - Linfonodos Regionais

NX Linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 Ausência de metástases em linfonodos regionais

N1 Metástase em 1 a 3 linfonodos pericólicos ou perirretais

Metástase em 4 ou mais linfonodos pericólicos ou perirretais

N3 Metástases em qualquer linfonodo ao longo de um dos troncos vasculares conhecidos

M - metástases à distância

MX Presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0 Ausência de metástase à distância

M1 Metástase à distância

pTNM - Classificação Histopatológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

G - Graduação Histopatológica

GX Grau de diferenciação não pode ser avaliado

G1 Bem diferenciado

G2 Moderadamente diferenciado

G3 Pouco diferenciado

G4 Indiferenciado

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Estádio II	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Estádio III	qualquer T	N1	M0
	qualquer T	N2,N3	M0
Estádio IV	qualquer T	qualquer N	M1