

LUIZ FELIPE DE CAMPOS LOBATO

**IMPLICAÇÕES ONCOLÓGICAS DO NÚMERO DE LINFONODOS EXAMINADOS
EM PEÇAS DE EXCIÇÃO TOTAL DO MESORRETO DE PACIENTES COM
CÂNCER DO RETO TRATADOS COM RADIOQUIMIOTERAPIA
NEOADJUVANTE**

Brasília – DF

2013

LUIZ FELIPE DE CAMPOS LOBATO

**IMPLICAÇÕES ONCOLÓGICAS DO NÚMERO DE LINFONODOS EXAMINADOS
EM PEÇAS DE EXCIÇÃO TOTAL DO MESORRETO DE PACIENTES COM
CÂNCER DO RETO TRATADOS COM RADIOQUIMIOTERAPIA
NEOADJUVANTE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília como requisito parcial para qualificação à obtenção do grau de Doutor.

Área de concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. João Batista de Sousa

Brasília – DF

2013

LUIZ FELIPE DE CAMPOS LOBATO

**IMPLICAÇÕES ONCOLÓGICAS DO NÚMERO DE LINFONODOS EXAMINADOS
EM PEÇAS DE EXCIÇÃO TOTAL DO MESORRETO DE PACIENTES COM
CÂNCER DO RETO TRATADOS COM RADIOQUIMIOTERAPIA
NEOADJUVANTE**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, área de concentração: Medicina, da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UnB , como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor.

Orientador:

Prof. Dr. João Batista de Sousa – FM - UnB

Examinadores:

Prof. Dr. Paulo Gonçalves de Oliveira – FM - UnB

Prof. Dr. Fábio Guilherme C. M. Campos – FM - USP

Prof. Dr. Rodrigo Oliva Perez – FM - USP

Prof. Dr. Heinrich Seidler – FM - UCB

Suplente:

Prof. Dr. Ronaldo Mafia Cuenca– FM - UnB

DEDICATÓRIA

À Deus e amigos espirituais que estão ao meu lado em todos os momentos.

Ao meu amado pai, sempre presente.

À minha amada mãe, verdadeira tradução do amor.

À minha avó Lucinha e tia Beth, meus maiores exemplos de força e perseverança.

Ao meu avô Laerte tão presente quando mais precisei.

À minha avó Nelie pelo amor incondicional.

Ao meu avô Jacintho pelo exemplo profissional.

Aos tios de coração Vânia e Waltinho.

À minha madrinha tia Lú.

Aos meus amados amigos e irmãos Rafael, Alberto e Bruno.

Ao meu amor Patrícia, companheira amorosa e fiel.

Aos meus sogros Geraldo e Lourdinha, novos pais que ganhei nesta vida.

À todos os mentores profissionais com quem tive felicidade de aprender.

À todos os colegas de trabalho do Hospital Alberto Cavalcanti, Felício Rocho, Cleveland Clinic, ICB e UnB.

Aos amigos de Ouro Branco, do Grupo de 13 UFMG e de Cleveland.

Aos pacientes que a mim confiam suas vidas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de alguma maneira me auxiliaram na realização deste projeto, especialmente:

À Deus, por ter me concedido todas as oportunidades que me permitiram chegar até aqui.

Aos amigos espirituais por toda inspiração e apoio durante este trabalho.

À minha amada mãe Sônia Aroeira de Campos Lobato pelo estímulo e apoio durante este trabalho.

Ao meu amado pai Lecy Lobato cujos ensinamentos e exemplos me auxiliaram a concluir mais este projeto.

Ao amigo Fábio Lópes de Queiroz pelos ensinamentos e por ter sido o primeiro a me incentivar a continuar minha formação profissional na Cleveland Clinic-OH.

Ao amigo e grande mentor Professor Victor Fazio, *Chairman* Emérito do Departamento de Cirurgia Colorretal da Cleveland Clinic-OH por ter acreditado em mim e ter me aceitado entre tantos candidatos para a vaga de *Research Fellow* e posteriormente *Clinical Fellow* na Cleveland Clinic-OH.

Ao amigo André da Luz Moreira pelos ensinamentos no início das minhas atividades de pesquisa científica.

Ao amigo Jeff Hammel, melhor professor de bioestatística que já conheci.

À minha amada companheira Patrícia Cristina Alves Ferreira por todo seu amor e por estar sempre ao meu lado, independente da hora e do cansaço e por ter me incentivado e auxiliado ativamente em todas as etapas deste projeto.

Aos amigos Leonardo Durães e Eliana Durães por terem me mostrado o caminho para a realização deste projeto.

Ao meu orientador e amigo Professor João Batista de Sousa por ter aceitado me orientar e ter guiado meus passos neste programa de pós graduação.

Ao amigo, Ravi Kiran chefe da pesquisa, e ao Dr. Feza Remzi, *Chairman* do Departamento de Cirurgia Colorretal da Cleveland Clinic-OH, pelos ensinamentos e por terem permitido que esse projeto se realizasse.

Ao amigo Matthew Kalady por ter me ensinado os primeiros passos na pesquisa científica e ter sido meu co-orientador neste projeto.

Ao amigo Luca Stocchi pelos ensinamentos e ajuda na confecção do artigo científico oriundo desta tese, entre vários outros.

Aos amigos e mestres Jon Vogel, David Dietz, Tracy Hull, Ian Lavery e James Church pelos ensinamentos fundamentais que mudaram minha carreira como médico e pesquisador.

Ao amigo Professor Paulo Gonçalves de Oliveira pelos ensinamentos que me ajudaram a realizar este projeto.

Ao amigo Bruno Amaral pela contribuição na arte final da apresentação desta tese.

À sempre companheira Malu que sempre esteve comigo por incontáveis horas durante a escrita deste projeto.

À Universidade de Brasília por ter me acolhido.

EPÍGRAFE

“Embora ninguém possa voltar atrás e
fazer um novo começo, qualquer um
pode começar agora e fazer um novo
fim.”

Francisco Cândido Xavier

RESUMO

INTRODUÇÃO: Recomenda-se que no mínimo doze linfonodos sejam examinados em peças cirúrgicas de pacientes com adenocarcinoma colorretal submetidos à ressecção cirúrgica com intenção curativa. Tal recomendação tem como objetivo evitar o subestadiamento e garantir a adequabilidade da ressecção e do exame anátomo-patológico. No entanto, não é incomum o encontro de um número reduzido de linfonodos em peças de excisão total do mesorreto de pacientes inicialmente tratados com terapia neoadjuvante.

OBJETIVO: Investigar o poder prognóstico do número de linfonodos examinados e da razão linfonodal metastática em pacientes com câncer de reto tratados com rádio-quimioterapia neoadjuvante seguida de excisão total do mesorreto.

MÉTODOS: Um banco de dados de câncer colorretal de uma única instituição foi utilizado para identificar pacientes com câncer de reto estadiamento clínico II e III tratados com terapia neoadjuvante seguida de excisão total do mesorreto entre os anos de 1997-2007. Os pacientes foram classificados em dois grupos de acordo com o número de linfonodos identificados nas peças cirúrgica: ≥ 12 linfonodos vs. < 12 linfonodos. Os grupos foram comparados em relação aos dados demográficos, características tumorais e resultados oncológicos: sobrevida-global, sobrevida livre de doença, recidivas à distância e local.

RESULTADOS: A consulta da base de dados retornou 237 pacientes. Houve 173 (73%) do sexo masculino e a mediana de idade foi de 57 anos (variação inter-quartil (VQI) de 49 a 66 anos). A mediana do número de linfonodos identificados foi 15 (variação inter-quartil 10-23) e 70 (30%) pacientes tinham menos do que 12 linfonodos identificados. O grupo < 12 linfonodos tinha mediana de idade maior (60 (VQI 51 – 71 anos) vs 55 (VQI 48 – 65 anos), $p = 0,01$) e teve maior taxa de

resposta patológica completa (36% vs.19%, $p = 0,01$). Nenhum paciente do grupo < 12 linfonodos apresentou recidiva local, enquanto essa taxa em 5 anos para o grupo ≥ 12 linfonodos foi de 11% ($p = 0,004$). Os outros resultados oncológicos não foram significativamente diferentes entre os grupos estudados.

CONCLUSÃO: A identificação de menos de 12 linfonodos nas peças de excisão total do mesorreto de pacientes com câncer de reto tratados com rádio-quimioterapia neoadjuvante não aumenta as taxas de recidiva à distância ou reduz as sobrevidas global ou livre de doença, mas pode ser um marcador de maior resposta do tumor e, conseqüentemente, estar associado à menores taxas de recidiva local. A razão de linfonodos metastáticos é importante fator prognósticos para todos os resultados oncológicos, exceto recidiva local, nesses pacientes.

DESCRITORES: Câncer de reto, radioterapia, quimioterapia, linfonodos

ABSTRACT

BACKGROUND: A minimum of 12 examined lymph-nodes is recommended to ensure adequate staging and oncologic resection of patients undergoing total mesorectal excision for rectal adenocarcinoma. However, a decreased number of lymph-nodes is not unusual in patients receiving neoadjuvant chemoradiation.

PURPOSE: To investigate the impact of lymph-node harvest and metastatic lymph node ratio on oncologic outcomes of rectal cancer patients undergoing neoadjuvant chemoradiation followed by total mesorectal excision.

METHODS: A single-center colorectal cancer database was queried for clinical stage II-III rectal cancer patients undergoing neoadjuvant chemoradiation followed by total mesorectal excision between 1997-2007. Patients were categorized into 2 groups according to the number of lymph-nodes retrieved from the surgical specimen: <12 lymph-nodes vs. \geq 12 lymph-nodes. Groups were compared with respect to demographics, tumor and treatment characteristics and the following oncologic outcomes: overall-survival, disease-free-survival, distant and local recurrences.

RESULTS: The query returned 237 patients. There were 173 (73%) males and the median age was 57 years (inter-quartile range (IQR) 49-66 years). The median number of lymph-nodes retrieved was 15 (IQR 10-23) and 70 (30%) patients had less than 12 nodes examined. The <12 nodes group was older (60 (IQR 51-71years) vs. 55 (IQR 48-65 years), $p = 0.009$) and had more pathologic complete responders (36%vs.19%, $p = 0.01$). No <12 nodes patient experienced a local recurrence while the 5-year local recurrence rate was 11% in the >12 nodes group ($p = 0.004$). Other oncologic outcomes were not significantly different.

CONCLUSION: Retrieval of fewer than 12 lymph-nodes from total mesorectal excision specimen of rectal cancer patients treated with neoadjuvant therapy is not associated with decreased overall and disease free survival, or increased distant recurrence rates and may be a marker of higher tumor response and, consequently, decreased local recurrence rate. Metastatic lymph-node ratio is a strong prognostic factor for all oncologic outcomes but local recurrence.

KEY WORDS: Rectal cancer, radiation therapy, chemotherapy, lymph-nodes.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: REVISÃO DA LITERATURA A RESPEITO DOS EFEITOS DA RÁDIO-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM RELAÇÃO AO NÚMERO DE LINFONODOS IDENTIFICADOS EM PEÇAS DE EXCIÇÃO TOTAL DO MESORRETO.....	7
TABELA 2: DADOS DEMOGRÁFICOS E CLASSIFICAÇÃO ASA DA POPULAÇÃO ESTUDADA ..	28
TABELA 3: AVALIAÇÃO E ESTADIAMENTO PRÉ-NEOADJUVÂNCIA DA POPULAÇÃO ESTUDADA	29
TABELA 4: CARACTERÍSTICAS DA TERAPIA NEOADJUVANTE DA POPULAÇÃO ESTUDADA..	30
TABELA 5: PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS E COMPLICAÇÕES INTRA-OPERATÓRIAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA	31
TABELA 6: COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA	32
TABELA 7: DADOS ANÁTOMO-PATOLÓGICOS DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	33
TABELA 8: DADOS DEMOGRÁFICOS POR GRUPOS.....	39
TABELA 9: AVALIAÇÃO E ESTADIAMENTO PRÉ NEOADJUVÂNCIA POR GRUPOS.....	40
TABELA 10: RESULTADOS DA TERAPIA NEOADJUVANTE POR GRUPOS	42
TABELA 11: RESULTADOS OPERATÓRIOS POR GRUPOS	43
TABELA 12: TAXAS DE COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS POR GRUPOS	44
TABELA 13: DADOS ANÁTOMO-PATOLÓGICOS POR GRUPOS	46
TABELA 14: ANÁLISE MULTIVARIADA – FATORES QUE POTENCIALMENTE INFLUENCIAM O NÚMERO DE LINFONODOS IDENTIFICADOS EM PEÇAS DE EXCIÇÃO TOTAL DO MESORRETO.....	47
TABELA 15: ANÁLISE MULTIVARIADA – FATORES QUE POTENCIALMENTE INFLUENCIAM A TAXA DE RECIDIVA LOCAL.....	53
TABELA 16: ANÁLISE MULTIVARIADA – FATORES QUE POTENCIALMENTE INFLUENCIAM A TAXA DE RECIDIVA À DISTÂNCIA	54
TABELA 17: ANÁLISE MULTIVARIADA – FATORES QUE POTENCIALMENTE INFLUENCIAM A SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA	55
TABELA 18: ANÁLISE MULTIVARIADA – FATORES QUE POTENCIALMENTE INFLUENCIAM A SOBREVIDA GLOBAL	56
TABELA 19: ANÁLISE MULTIVARIADA – EFEITOS DA RAZÃO DE LINFONODOS METASTÁTICOS NA TAXA DE RECIDIVA LOCAL	57
TABELA 20: ANÁLISE MULTIVARIADA – EFEITOS DA RAZÃO DE LINFONODOS METASTÁTICOS NA TAXA DE RECIDIVA À DISTÂNCIA	58
TABELA 21: ANÁLISE MULTIVARIADA – EFEITOS DA RAZÃO DE LINFONODOS METASTÁTICOS NA SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA	59
TABELA 22: ANÁLISE MULTIVARIADA – EFEITOS DA RAZÃO DE LINFONODOS METASTÁTICOS NA SOBREVIDA GLOBAL.....	60

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: SECÇÕES TRANSVERSAIS DO MESENTÉRIO PARA BUSCA DE LINFONODOS.....	18
FIGURA 2: LINFONODO IDENTIFICADO EM MESENTÉRIO	18
FIGURA 3: SEGMENTO TUMORAL COLOCADO EM CASSETE PARA INÍCIO DO PREPARO DO BLOCO DE PARAFINA	19
FIGURA 4: ASPECTO FINAL DO BLOCO DE PARAFINA	20
FIGURA 5: BLOCO DE PARAFINA SENDO CORTADO EM MICRÓTOMO.....	21
FIGURA 6: ASPECTO FINAL DA LÂMINA.....	21
FIGURA 7: CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA RECIDIVA LOCAL DA POPULAÇÃO ESTUDADA	35
FIGURA 8: CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA RECIDIVA À DISTÂNCIA DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	36
FIGURA 9: CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	37
FIGURA 10: CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA SOBREVIDA GLOBAL DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	38
FIGURE 11: CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA RECIDIVA LOCAL DOS GRUPOS ESTUDADOS	49
FIGURA 12: CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA RECIDIVA À DISTÂNCIA DOS GRUPOS ESTUDADOS	50
FIGURE 13: CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA DOS GRUPOS ESTUDADOS	51
FIGURE 14: CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA SOBREVIDA GLOBAL DOS GRUPOS ESTUDADOS	52
FIGURA 15: DISPOSIÇÃO DO PACIENTE DURANTE A DISSECÇÃO PERINEAL NA POSIÇÃO PRONO.....	95

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	1
2- OBJETIVOS	9
3- MATERIAIS E MÉTODOS	10
3.1 POPULAÇÃO ESTUDADA	10
3.2 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	10
3.3 COLETA DE DADOS	10
3.3.1) <i>RESULTADOS ONCOLÓGICOS</i>	11
3.4) CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	12
3.5) CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	13
3.6) ESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO PRÉ NEOADJUVÂNCIA.....	13
3.7) RÁDIO-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE	14
3.7.1) <i>RADIOTERAPIA NEOADJUVANTE</i>	14
3.7.2) <i>QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE</i>	15
3.8) TRATAMENTO CIRÚRGICO – EXCISÃO TOTAL DO MESORRETO	16
3.9) AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA	16
3.9.1) <i>MACROSCOPIA</i>	16
3.9.2) <i>MICROSCOPIA</i>	19
3.9.3) <i>FATORES PREDITORES DO NÚMERO DE LINFONODOS IDENTIFICADOS</i>	21
3.10) GRUPOS ESTUDADOS	23
3.11) RAZÃO DE LINFONODOS METASTÁTICOS.....	24
3.12) QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE	25
4- RESULTADOS	27
4.1) POPULAÇÃO ESTUDADA	27
4.1.1) <i>DADOS DEMOGRÁFICOS E CLASSIFICAÇÃO ASA</i>	27
4.1.2) <i>AVALIAÇÃO E ESTADIAMENTO PRÉ NEOADJUVÂNCIA</i>	28
4.1.3) <i>TERAPIA NEOADJUVANTE</i>	30
4.1.4) <i>RESULTADOS OPERATÓRIOS</i>	31
4.1.5) <i>COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS</i>	31
4.1.6) <i>RESULTADOS HISTO-PATOLÓGICOS</i>	32
4.1.7) <i>TERAPIA ADJUVANTE</i>	34
4.1.8) <i>RESULTADOS ONCOLÓGICOS</i>	34
4.2) GRUPOS ESTUDADOS: < 12 LINFONODOS vs > 12 LINFONODOS	38
4.2.1) <i>DADOS DEMOGRÁFICOS E CLASSIFICAÇÃO ASA</i>	38
4.2.2) <i>AVALIAÇÃO E ESTADIAMENTO PRÉ RÁDIO-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE</i>	39

4.2.3) RESULTADOS DA TERAPIA NEOADJUVANTE	41
4.2.4) RESULTADOS OPERATÓRIOS	42
4.2.5) COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS	44
4.2.6) RESULTADOS HISTO-PATOLÓGICOS.....	45
4.2.7) ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES QUE PODEM INFLUENCIAR O NÚMERO DE LINFONODOS IDENTIFICADOS	47
4.2.8) QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE	48
4.2.9) RESULTADOS ONCOLÓGICOS.....	48
4.3) RAZÃO DE LINFONODOS METASTÁTICOS.....	56
5) DISCUSSÃO.....	61
6) CONCLUSÃO	70
7) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71
8) APÊNDICES.....	85
8.1) APÊNDICE 1: ESTADIAMENTO DE ACORDO COM A ÚLTIMA EDIÇÃO DO MANUAL DE ESTADIMENTO DO AJCC VIGENTE NA OCASIÃO DO ESTUDO (6ª EDIÇÃO)	85
8.2) APÊNDICE 2: DESCRIÇÃO DA TÉCNICA OPERATÓRIA UTILIZADA NO TRATAMENTO DOS PACIENTES AVALIADOS NESTE ESTUDO	87
8.2.1) RESSECÇÃO ANTERIOR DO RETO.....	87
8.2.2) AMPUTAÇÃO ABDOMINOPERINEAL DO RETO.....	91

1- INTRODUÇÃO

Estima-se que anualmente cerca de 13 milhões de pessoas são diagnosticadas com algum tipo de câncer em todo mundo (1). Em 1,3 milhão (10%) de pessoas, a neoplasia maligna será o câncer colorretal, classificando-o como o segundo tipo mais prevalente de câncer no mundo, atrás apenas dos tumores de mama em mulheres e próstata em homens. Sendo assim, o risco acumulado de se desenvolver câncer colorretal durante a vida é de aproximadamente 5% (2).

Além disso, o câncer colorretal é mais comum em homens que em mulheres (incidência relativa de 1,4:1) (3) e está associado ao sedentarismo, à obesidade, ao consumo de dieta rica em carnes vermelhas e pobre em fibras e a ingestão de bebidas alcólicas (4-7).

Existe ampla variação na distribuição dos casos de câncer colorretal no mundo sendo mais prevalente em regiões socioeconomicamente mais desenvolvidas, e recentes estatísticas demonstram que cerca de 60% dos diagnósticos ocorrem em países desenvolvidos. Além do mais, sua incidência tem aumentado em países em desenvolvimento cujos hábitos de vida das populações tem se assemelhado aos hábitos de populações de países desenvolvidos (3).

Os dados relativos à incidência e distribuição geográfica do câncer colorretal no Brasil se assemelham aos dados mundiais, sendo o terceiro tipo mais comum de câncer tanto entre os homens (atrás do câncer de próstata e de pulmão) quanto entre as mulheres (atrás do câncer de mama e de colo de útero). Além disso, também é mais prevalente nas regiões Sul e Sudeste, que apresentam maior desenvolvimento socioeconômico em relação às demais regiões do país (8).

Portanto, o câncer colorretal pode ser considerado um problema de saúde pública, principalmente se levado em consideração a possibilidade de prevenção primária da doença, que pode ser realizada por meio de pesquisa de sangue oculto nas fezes, e exames radiológicos e endoscópicos (9).

No que diz respeito à distribuição ao longo do intestino grosso, cerca de 40% dos cânceres colorretais estão localizadas no reto (10). Quando comparado ao cânceres cólicos, os tumores retais são geralmente de manejo mais complexo pois, além de requererem técnica operatória mais elaborada, muitas vezes exigem uso de rádio-quimioterapia neoadjuvante, que pode influenciar de maneira importante o prognóstico dos pacientes (11).

Segundo alguns autores, os cânceres do reto localizados na porção intraperitoneal se comportam de maneira mais semelhante aos tumores localizados no cólon (12) e são, de modo geral, tratados de maneira similar à estes últimos, ou com seja ressecção cirúrgica seguida ou não de quimioterapia adjuvante.

A forma de tratamento dos tumores localizados no reto extraperitoneal é singular e apresentou mudanças significativas nas últimas décadas. A primeira delas concerne à técnica operatória. Classicamente, os tumores do reto extraperitoneal eram associados à altas taxas de recorrência local e consequente baixa sobrevida (13). A adoção da técnica de excisão total do mesorreto, descrita originalmente por Wilson and Beahrs (14) e popularizada por Heald (15) foi fundamental para a redução dessa taxa para níveis em torno de 5%.

De acordo com os princípios da excisão total do mesorreto a ligadura da artéria mesentérica inferior deve ser realizada próxima à sua raiz na aorta. A

dissecção deve então se estender no plano situado entre a artéria retal superior e o plexo hipogástrico até o plano situado entre a fáscia própria do reto e a fáscia pré-sacral. A dissecção posterior continua nesse plano e prossegue até o assoalho pélvico. Lateralmente a dissecção segue plano contínuo à dissecção posterior sendo necessária a mobilização da chamada asa lateral ou ligamento lateral do reto. A dissecção anterior é realizada entre a fáscia própria do reto e a fáscia de Denonvilliers. Tal técnica assegura que o reto seja ressecado em bloco juntamente com todo conteúdo gorduroso e linfovascular circundado por sua fáscia própria (15).

Para pacientes com tumores do reto médio e inferior sem invasão do complexo esfinteriano a excisão do total do mesorreto geralmente é realizada por meio de ressecção anterior do reto com anastomose colorretal ou coloanal. Para os pacientes com tumores do reto inferior com invasão do complexo esfinteriano ou com tumores não tratáveis por ressecção anterior do reto, a excisão total do mesorreto é realizada em associação à ressecção do complexo esfinteriano e tecido perianal, procedimento denominado amputação abdominoperineal, primeiramente realizado por Czerny (16) e posteriormente descrito por Milles (17) e revisado por outros autores (18-22).

O segundo grande avanço na terapêutica do adenocarcinoma do reto extraperitoneal foi o uso da radioterapia e quimioterapia. O primeiro grande estudo a demonstrar benefícios do uso de radioterapia no tratamento de pacientes com adenocarcinoma de reto foi o *Swedish Rectal Cancer Trial* (23). Nesse estudo prospectivo randomizado conduzido entre março de 1987 e fevereiro de 1990, mais de mil pacientes com adenocarcinoma do reto foram randomizados em dois grupos distintos: Proctectomia vs Radioterapia seguida de proctectomia. A dose de

radioterapia administrada era de 25cGy e os pacientes foram operados uma semana após a última sessão de radioterapia. O grupo tratado com radioterapia neoadjuvante apresentou taxa de recidiva local e sobrevida global em cinco anos significativamente melhores do que o grupo conduzido diretamente à operação. Uma das grandes limitações desse estudo foi que a proctectomia realizada não seguiu os princípios da excisão total do mesorreto, o que pode influenciar significativamente os resultados oncológicos observados.

Em 1999, Kapiteijn e colaboradores publicaram o *Dutch trial* (24). Assim como no *Swedish trial*, pacientes foram randomizados em dois grupos (Proctectomia vs. Radioterapia seguida de proctectomia), a dose de radioterapia administrada era de 25cGy e a operação ocorreu 10 dias após a última sessão de radioterapia. O grande diferencial deste estudo foi a sistematização da técnica operatória, todos os pacientes foram operados de acordo os princípios oncológicos da excisão total do mesorreto. Ainda assim, da mesma maneira que o *Swedish trial*, no *Dutch trial* também foi demonstrado um melhor controle local da doença no grupo tratado com radioterapia neoadjuvante. Esses benefícios, entretanto, não se traduziram em maior sobrevida global.

Com base no efeito radio-sensibilizador da quimioterapia começou-se a avaliar os potenciais benefícios oncológicos da associação da mesma à radioterapia no tratamento de pacientes com câncer do reto (25).

Em 2003 foi publicado o estudo de fase 3 EORTC. Esse estudo prospectivo randomizado demonstrou que a adição de quimioterapia à radioterapia antes ou depois da operação reduzia as taxas de recidiva local (26).

Contudo, no ano de 2004, Bujko e colaboradores publicaram o estudo prospectivo randomizado *Polish trial* (27) que comparou os resultados oncológicos de pacientes tratados com 25 cGy de radioterapia imediatamente seguida por excisão total do mesorreto com os resultados de pacientes tratados com 5040 cGy de radioterapia associada à quimioterapia com 5 Fluorouracil seguida por excisão total do mesorreto após quatro a seis semanas. Ao contrário do estudo EORTC, o *Polish trial* não identificou vantagens do uso de rádio-quimioterapia neoadjuvante em relação à radioterapia neoadjuvante.

Os mesmos benefícios observados pelo estudo EORTC também foram observados pelo estudo FFCD 9203 que demonstrou que o uso de rádio-quimioterapia neoadjuvante resultava em maior taxa de resposta patológica completa, isto é ausência de células viáveis de adenocarcinoma na peça cirúrgica, e menor taxa de recidiva local em comparação à radioterapia neoadjuvante (28).

Publicado em 2004, o estudo prospectivo *German trial* (29) randomizou pacientes com adenocarcinoma de reto estadiamento T3, T4 ou N(+) em dois grupos: rádio-quimioterapia neoadjuvante vs. rádio-quimioterapia adjuvante. Esse estudo demonstrou que o uso de rádio-quimioterapia neoadjuvante estava associado à menores taxas de toxicidade e de recidiva local.

Desde então, a rádio-quimioterapia neoadjuvante seguida de excisão total do mesorreto estabeleceu-se como modalidade terapêutica de escolha para pacientes com adenocarcinoma do reto extraperitoneal estadiamento T3, T4 e N(+) (30,31).

A adoção ampla da rádio-quimioterapia neoadjuvante acarretou aumento significativo no número de pacientes com resposta patológica completa, que é

associada à excelentes resultados oncológicos, principalmente em relação ao controle local da doença (32). Sendo assim, o bom prognóstico desses pacientes e as consideráveis taxas de morbidade do tratamento cirúrgico (33,34) proporcionaram questionamentos acerca da necessidade ou não de se operar pacientes com resposta clínica completa, ou seja ausência de tumor detectável em exames endoscópicos e de imagem.

Em um estudo apresentado no congresso anual da *American Surgical Association*, Habr-Gama e colaboradores apresentaram os resultados de uma série de 265 pacientes com adenocarcinoma do reto inicialmente tratados com rádio-quimioterapia neoadjuvante. Pacientes com resposta clínica completa sustentada por mais de 12 meses foram observados e tiveram seus resultados oncológicos comparados àqueles de pacientes submetidos à excisão total do mesorreto. O grupo observacional apresentou melhores taxas de sobrevida global e livre de doença (35). Essa estratégia terapêutica despertou interesse de diversos grupos em todo mundo e tem sido estudada com resultados promissores em diversas outras instituições (36-38).

Conforme demonstrado na tabela 1, diversos estudos demonstraram que pacientes tratados com rádio-quimioterapia neoadjuvante apresentavam significativamente menos linfonodos em suas peças cirúrgicas quando comparados àqueles que não receberam esse tratamento. Apesar de haver alguma heterogeneidade entre os estudos quanto ao valor exato do linfonodos identificados, existe uma concordância de que pacientes tratados com rádio-quimioterapia neoadjuvante apresentam menor número de linfonodos identificados em suas peças cirúrgicas quando comparados com àquelas de pacientes que foram apenas operados.

Além disso, em um estudo de Mignanelli e colaboradores foi demonstrado que quanto maior a resposta tumoral à radioterapia, menor o número linfonodos identificados nas peças de excisão total do mesorreto (39).

Tabela 1: Revisão da literatura a respeito dos efeitos da rádio-quimioterapia neoadjuvante em relação ao número de linfonodos identificados em peças de excisão total do mesorreto

Artigo	N de pacientes	N de linfonodos Com RxtQT*	N de linfonodos Sem RxtQT*
Wichmann 2002 ⁽⁴⁰⁾	42	13,6	19,1
Habr-Gama 2008 ⁽⁴¹⁾	171	9,8	ND
Wang 2009 ⁽⁴²⁾	237	15,4	20,6
de La Fuente 2009 ⁽⁴³⁾	188	14,6	17,2
Doll 2009 ⁽⁴⁴⁾	102	12,9	21,4
Klos 2010 ⁽⁴⁵⁾	221	13	14
Ha 2010 ⁽⁴⁶⁾	399	14,4	21,6
Marks 2010 ⁽⁴⁷⁾	176	10	ND
Morcos 2010 ⁽⁴⁸⁾	59	15,8	19,2
Damin 2012 ⁽⁴⁹⁾	162	14,2	19,4
Le 2012 ⁽⁵⁰⁾	2.727	7	8,9

* Valores expressos em médias; N = Número, ND = Não disponível

A presença ou não de acometimento linfonodal é um dos fatores prognósticos mais importantes em pacientes com câncer colorretal sendo inclusive utilizada para indicar ou não a necessidade de quimioterapia adjuvante (51,52).

As principais sociedades de oncologia e coloproctologia recomendam que no mínimo 12 linfonodos sejam identificados em peças cirúrgicas de pacientes com adenocarcinoma colorretal submetidos à excisão total do mesorreto com intenção curativa (52-59). Tais recomendações tem como objetivo evitar o subestadiamento e assegurar a adequabilidade da ressecção cirúrgica e do exame anátomo-patológico.

Contudo, devido à associação entre o uso de rádio-quimioterapia neoadjuvante e menor número de linfonodos encontrados nas peças de excisão total do mesoreto, questiona-se esse número mínimo de 12 linfonodos.

A razão de linfonodos metastáticos, calculada dividindo o número de linfonodos metastáticos pelo número de linfonodos examinados, tem se mostrado importante fator prognóstico para pacientes com câncer de cólon (60). Por ser composta por dois fatores prognósticos, número de linfonodos metastáticos (55) e número de linfonodos examinados (61) ela pode se elevar em virtude tanto de aumento do primeiro quanto de redução do último, tendo portanto um maior poder prognóstico. Apesar de estudos prévios também demonstrarem seu valor prognóstico em pacientes com adenocarcinoma do reto extraperitoneal tratados com rádio-quimioterapia neoadjuvante (62-64) ainda é necessário estabelecer o seu real poder prognóstico nos diversos resultados oncológicos.

Além disso, torna-se clara a necessidade de estudos que correlacionem os resultados oncológicos com o número de linfonodos encontrados em peças de excisão total do mesoreto em pacientes com adenocarcinoma do reto extraperitoneal tratados com rádio-quimioterapia neoadjuvante.

2- OBJETIVOS

O objetivo primário deste estudo foi investigar a capacidade prognóstica do número de linfonodos identificados em peças cirúrgicas de pacientes com adenocarcinoma de reto extraperitoneal tratados com rádio-quimioterapia neoadjuvante seguida de excisão total do mesorreto.

O objetivo secundário foi avaliar se a razão de linfonodos metastáticos constitui fator prognóstico para esses pacientes.

3- MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram analisados os pacientes com adenocarcinoma do reto extraperitoneal localmente avançados isto é, estadiamento clínico II e III, tratados com rádio-quimioterapia neoadjuvante seguida de excisão total do mesorreto, operados e acompanhados pelo Departamento de Cirurgia Colorretal da Cleveland Clinic – OH entre 1º de janeiro de 1997 a 31 de dezembro de 2007.

3.2 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

Esse estudo foi aprovado pelo *Institutional Review Board* da Cleveland Clinic – OH (IRB# 11-532), órgão responsável pela avaliação ética e científica de pesquisas envolvendo seres humanos com dados coletados nos Estados Unidos da América.

3.3 COLETA DE DADOS

Os pacientes foram identificados em uma base de dados de câncer colorretal mantida prospectivamente no Departamento de Cirurgia Colorretal da Cleveland Clinic - OH, em Cleveland, estado de Ohio nos Estados Unidos da América. As informações da base de dados foram complementados por meio de busca em prontuários médicos e ligações telefônicas para pacientes e serviços referenciadores.

Os dados coletados incluíram sexo, idade na data da operação, índice de massa corporal (IMC) pré rádio-quimioterapia neoadjuvante, classificação de morbidade segundo a Associação Americana de Anestesiologia (*American Society of Anesthesiology – ASA*), exames de estadiamento, estadiamento clínico, regime

radio-quimioterápico neoadjuvante, intervalo entre o fim da rádio-quimioterapia neoadjuvante e a operação, estadiamento patológico, diferenciação tumoral, margem de ressecção radial, número de linfonodos examinados, número de linfonodos metastáticos, uso de terapia adjuvante e resultados oncológicos.

3.3.1) RESULTADOS ONCOLÓGICOS

Os resultados oncológicos estudados foram os seguintes.

3.3.1.A) Recidiva local

Definida como recidiva tumoral constatada por biópsia ou exame de imagem, localizada na pelve ou na linha anastomótica. Os pacientes foram classificados em com recidiva local vs sem recidiva local. O tempo de seguimento foi definido como o período desde a data da operação até o diagnóstico da recidiva local para pacientes que tiveram recidiva local, e como o período desde a data da operação até o último seguimento ou data do óbito para pacientes que não apresentaram recidiva local.

3.3.1.B) Recidiva à distância

Definida como recidiva tumoral constatada por biópsia ou exame de imagem, localizada fora da pelve ou anastomose. Os pacientes foram classificados em com recidiva à distância vs sem recidiva à distância. O tempo de seguimento foi definido como o período desde a data da operação até a data do diagnóstico da recidiva à distância para pacientes que recidivaram à distância, e como período desde a data da operação até a data do último seguimento ou data do óbito para pacientes que não apresentaram recidiva à distância.

3.3.1.C) Sobrevida livre de doença

Definida como período de tempo após o tratamento em que nenhum tipo de recidiva foi diagnosticada. Os pacientes foram classificados em com recidiva ou mortos vs sem recidiva e vivos. O tempo de seguimento foi definido como o período desde a data da operação até a data do diagnóstico da recidiva para pacientes que recidivaram, e como período desde a data da operação até a data do último seguimento ou data do óbito para pacientes que não apresentaram recidiva.

3.3.1.D) Sobrevida global

Definida como período de tempo após o tratamento e o último seguimento ou óbito. Os pacientes foram classificados em: vivos vs mortos. O tempo de seguimento foi definido como o período desde a data da operação até a data do último seguimento ou data do óbito.

3.4) CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes com mais de 18 anos com adenocarcinoma do reto extraperitoneal tratados com rádio-quimioterapia neoadjuvante seguida de excisão total do mesorreto que foram operados no Departamento de Cirurgia Colorretal da Cleveland Clinic – OH.

3.5) CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes com outras neoplasias malignas (exceto câncer de pele não melanoma), síndromes de câncer colorretal hereditário, doença inflamatória intestinal e aqueles sem informações disponíveis acerca do número de linfonodos identificados, número de linfonodos metastáticos, estadiamento patológico e resultados oncológicos.

3.6) ESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO PRÉ NEOADJUVÂNCIA

Define-se como adenocarcinoma localmente avançado aquele que apresenta ao estadiamento por imagem, tumores com classificação TNM II e III do *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* (65-68). Detalhes pertinentes ao estadiamento TNM do AJCC podem ser encontrados no apêndice 1.

A avaliação e estadiamento pré-tratamento dos pacientes foi realizada de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Cirurgia Colorretal (*American Society of Colon and Rectal Surgeons*) (58) e incluiu, além de métodos de imagem, os seguintes exames e procedimentos:

- 1) Anamnese e exame clínico geral
- 2) Palpação abdominal e inguinal
- 3) Inspeção perineal e perianal
- 4) Exame digital do reto com avaliação da localização, extensão e mobilidade tumoral. Em pacientes do sexo feminino, o exame digital da vagina com avaliação do septo retovaginal também foi realizado.
- 5) Anuscopia
- 6) Retossigmoidoscopia rígida com mensuração da distância do tumor à margem anal e ao anel anorretal, e biópsia tumoral

- 7) Retossigmoidoscopia flexível com avaliação da posição do tumor em relação à segunda válvula de Houston
- 8) Colonoscopia completa
- 9) Dosagem do antígeno cárcino-embrionário

No que diz respeito aos métodos de imagem, todos os pacientes foram avaliados com tomografia e/ou radiografia do tórax e tomografia do abdome para a pesquisa de metástases à distância.

Os métodos de imagem utilizado para o estadiamento local foram o ultrassom anorretal e a ressonância magnética da pelve, de acordo a com disponibilidade dos mesmos no hospital referenciador aonde o paciente foi inicialmente atendido. Todos os pacientes foram estadiados localmente por pelo menos um desses dois métodos de imagem.

3.7) RÁDIO-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

A rádio-quimioterapia neoadjuvante é definida como o uso de radioterapia e quimioterapia antes do tratamento operatório (29,69).

3.7.1) RADIOTERAPIA NEOADJUVANTE

O planejamento do tratamento foi realizado em sistema computadorizado utilizando a técnica de radioterapia conformada tridimensional. O volume de tratamento foi definido após fusão de imagens de tomografia da pelve e/ou ressonância nuclear magnética da pelve no sistema de planejamento.

O tratamento foi realizado em duas fases. Na primeira fase foram irradiados o

tumor primário e as cadeias linfáticas de drenagem (perirretal, pré-sacral e ilíacas internas). Em tumores T4, o órgão invadido e a cadeia linfonodal ilíaca externa também foram incluídos no campo de irradiação. Quando o tumor invadia o canal anal, a cadeia linfonodal inguinal também foi irradiada.

A irradiação foi administrada através da técnica isocêntrica utilizando três ou quatro campos. No caso da técnica de três campos os pacientes eram posicionados em decúbito ventral em uma superfície com orifício central (*belly board*) que permite comprimir o abdome, isolando assim as alças de intestino delgado do campo de radiação com o objetivo de reduzir a toxicidade do tratamento às mesmas. Já na técnica de quatro campos, a irradiação foi realizada com o paciente em decúbito dorsal.

Na primeira fase do tratamento, foi administrada dose de 180 cGy, cinco vezes por semana, perfazendo ao final de cinco semanas 4500 cGy.

Na segunda fase (sexta semana) administrou-se dose de 540 cGy (*boost*) dividida em outras três sessões diárias de 180 cGy concentradas no tumor primário, margens e linfonodos potencialmente comprometidos (70-72).

3.7.2) QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

O esquema quimioterápico neoadjuvante foi baseado na administração de 5 Fluorouracil, em infusão venosa contínua ou *bolus*, ou utilizando a administração de seu análogo oral, a capecitabina.

Os pacientes que foram tratados com o esquema *bolus* receberam quimioterapia composta de 5 Fluorouracil e Leucovorin em ciclos de 5 dias durante a primeira e quinta semanas de radioterapia. A dose diária de 5 Fluorouracil foi 350

mg/m² de superfície corporal e a de Leucovorin foi 20 mg/m² de superfície corporal (73).

Os pacientes tratados com o regime de infusão contínua receberam dose diária 5 Fluorouracil de 225 mg/m² de superfície corporal administrado continuamente durante a radioterapia (29). Finalmente, para o grupo tratado com capecitabina o esquema foi 825 mg/m² de superfície corporal duas vezes ao dia, por cinco a seis semanas durante a radioterapia neoadjuvante (74).

3.8) TRATAMENTO CIRÚRGICO – EXCISÃO TOTAL DO MESORRETO

A proctectomia foi realizada seguindo os princípios oncológicos preconizados para a excisão total do mesorreto (14-22). De acordo com esses princípios o reto era ressecado juntamente com todo o tecido adiposo e linfovascular circundado por sua fáscia própria. Quando o tumor invadia outras estruturas estas eram removidas em bloco juntamente com reto. Os mesmos planos de dissecação da cirurgia laparotômica foram seguidos quando a via de abordagem era laparoscópica. Detalhes relativos à técnica operatória podem ser encontrados no apêndice 2.

3.9) AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

As peças cirúrgicas eram examinadas e processadas por residentes sob a supervisão de patologistas especializados em histopatologia gastrointestinal e seguiram as recomendações do *College of American Pathologists* (57).

3.9.1) MACROSCOPIA

Após a ressecção, a peça operatória fresca e ainda fechada era encaminhada ao laboratório de anatomia patológica.

A peça era inicialmente inspecionada em busca do sítio tumoral e área de perfuração. Toda a superfície não peritonizada localizada não região tumoral era pintada para posterior avaliação da margem de ressecção radial.

Toda a extensão da peça era longitudinalmente aberta, exceto pela região tumoral e os 3 cm proximais e distais à mesma. Resíduos fecalóides eram removidos da luz do órgão. A peça então era fixada à uma superfície rígida plana com auxílio de tachas metálicas e era completamente submersa em solução de formalina, onde permaneciam por 48h.

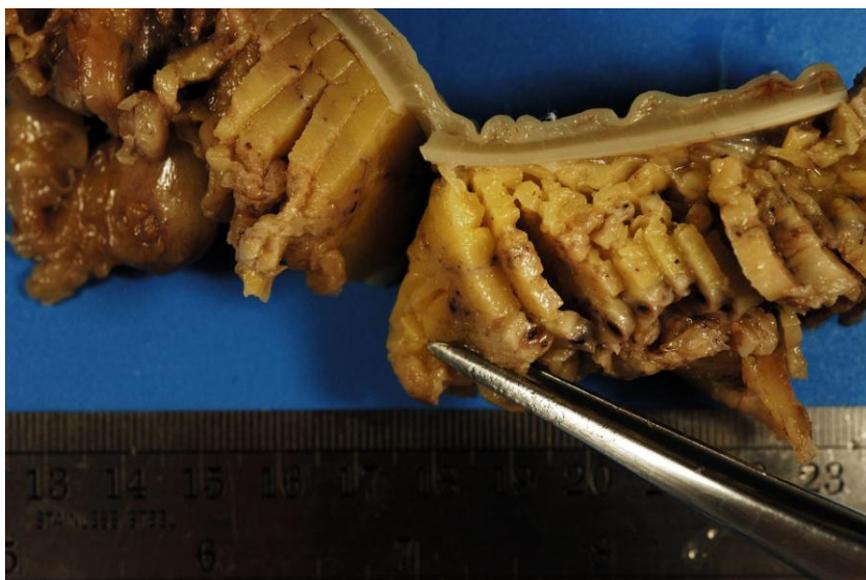
Após esse período o segmento retal contendo o tumor e os 3 cm proximais e distais eram seccionados transversalmente a cada 3-4 mm. Tal ação tinha como objetivo produzir cortes que contivessem a região tumoral, linfonodos adjacentes e margem de ressecção radial. Ao menos dois blocos de parafina eram produzidos a partir dos cortes da região que continha o tumor.

Caso não fosse possível identificar o tumor na parede retal, toda a área cicatricial era seccionada transversalmente também a cada 3-4 mm e ao menos 5 blocos de parafina eram confeccionados.

A procura por linfonodos na peça operatória se iniciava a partir do coto da ligadura da artéria mesentérica inferior. Todo o mesentério remanescente da peça operatória também era seccionado transversalmente a cada 3-4 mm e a busca por linfonodos se dava nessas secções. Os linfonodos eram identificados através de palpação e visualização direta. A busca por linfonodos continuava mesmo quando o número mínimo de 12 linfonodos identificados já havia sido alcançado, objetivando-se sempre identificar o maior número de linfonodos possível. As Figuras 1 e 2

demonstram as secções transversais do mesentério e um linfonodo dissecado, respectivamente.

Figura 1: Secções transversais do mesentério para busca de linfonodos



Fonte: Cedido por Heinrich Seidel

Figura 2: Linfonodo identificado em mesentério



Fonte: Cedido por Victor W Fazio

Ao menos uma secção transversal de todos os linfonodos examinados era realizada e cada segmento era encaminhado para confecção do bloco de parafina. Entretanto, mais secções poderiam ser realizadas de acordo com o julgamento do patologista examinador.

3.9.2) MICROSCOPIA

Tantos os cortes referentes aos segmento tumoral e os 3 cm proximais e distais quanto os segmentos linfonodais eram colocados em cassetes e encaminhados para banhos sucessivos com álcool etílico em progressivas concentrações, conforme demonstrado na Figura 3.

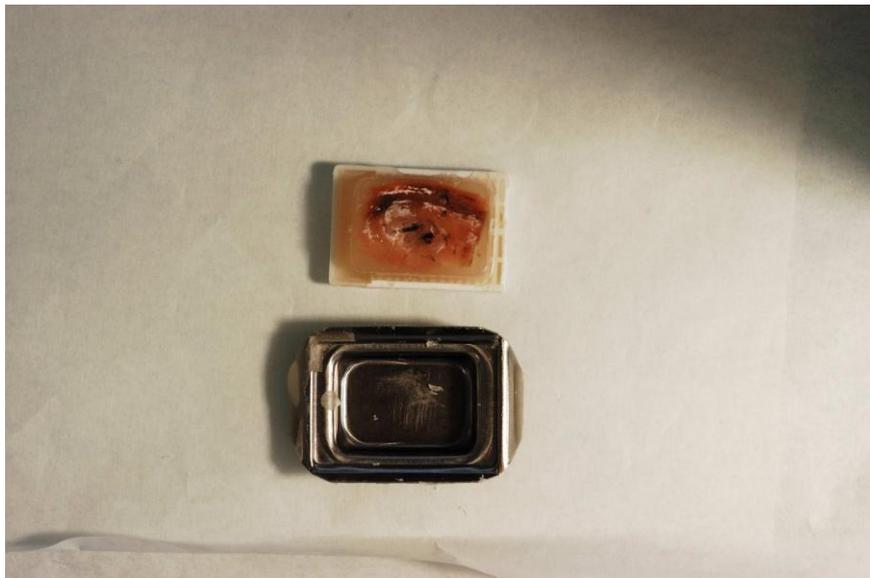
Figura 3: Segmento tumoral colocado em cassete para início do preparo do bloco de parafina



Fonte: Cedido por Heinrich Seidel

A seguir, seguiam-se banhos de xilol e parafina líquida. Para a confecção do bloco o segmento era então colocado em molde metálico que era coberto por parafina líquida e posteriormente era resfriado conforme ilustrado na Figura 4.

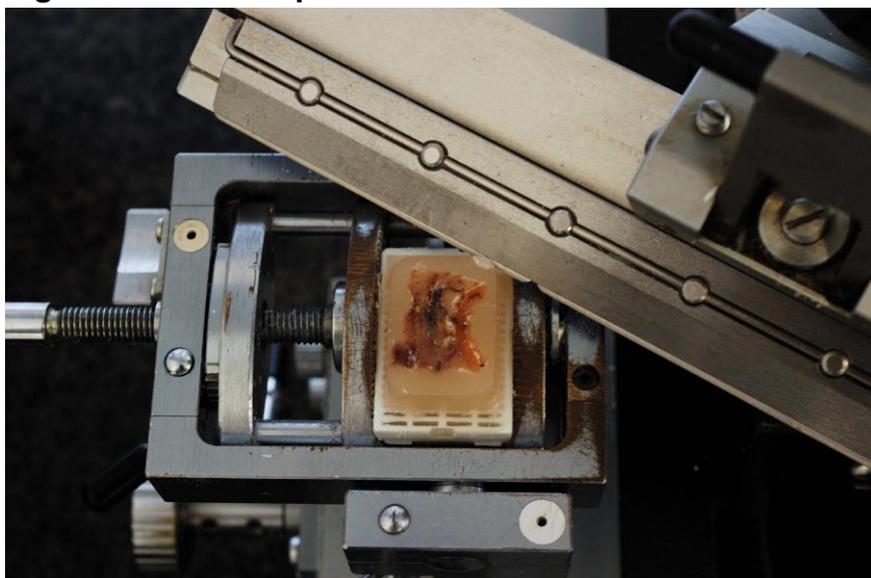
Figura 4: Aspecto final do bloco de parafina



Fonte: Cedido por Heinrich Seidel

O bloco então era posicionado em micrótomo e cortes de 3-5 μm eram realizados e colocados em uma lâmina de vidro. Os cortes então eram novamente submetidos a banhos com xilol e progressivas concentrações de álcool etílico. Posteriormente, seguiam-se banhos de hematoxilina e eosina. Finalmente, era aplicada cola sobre a lâmina já corada e uma lamínula de vidro era colocada sobre o tecido corado (Figuras 5 e 6). O estadiamento patológico era realizado de acordo com as recomendações do *American Joint Committee on Cancer – Cancer Staging Manual*.

Figura 5: Bloco de parafina sendo cortado em micrótomo



Fonte: Cedido por Heinrich Seidel

Figura 6: Aspecto final da lâmina



Fonte: Cedido por Heinrich Seidel

3.9.3) FATORES PREDITORES DO NÚMERO DE LINFONODOS IDENTIFICADOS

A fim de se avaliar potenciais fatores que poderiam prever o número de linfonodos identificados, realizou-se análise multivariada utilizando como variável dependente o número de linfonodos identificados e como variáveis independentes o gênero, idade no momento da cirurgia, IMC pré rádio-quimioterapia neoadjuvante,

classificação ASA, dose de radioterapia neoadjuvante, esquema de quimioterapia neoadjuvante, intervalo entre a última sessão de rádio-quimioterapia neoadjuvante e a cirurgia, data da operação, margem de ressecção radial e grau de diferenciação tumoral.

Para fins de construção do modelo de regressão logística as variáveis contínuas foram dicotomizadas. Para as variáveis contínuas idade e IMC, os valores de corte utilizado para dicotomização foram, respectivamente, 60 anos (definição de idoso no Brasil) (75) e 30kg/m^2 (definição de obeso pela Organização Mundial de Saúde) (76).

A variável classificação da Sociedade Americana de Anestesiologista foi re-categorizada em ASA I e II vs. ASA III, pois a última representa um grupo com morbidade significativamente maior que os primeiros. A variável intervalo entre a última sessão de radioterapia neoadjuvante e a operação foi dicotomizado em menor vs maior que ou igual a oito semanas, pois estudos recentes demonstram que pacientes operados além deste período apresentam maior taxa de reposta patológica completa (69).

Para a dose de radioterapia neoadjuvante utilizou-se 5040 cGy como ponto de corte já que esta é a dose recomendada pelas principais sociedades de radioterapia mundiais (70-72).

A variável esquema de quimioterapia foi categorizada em 5 Fluorouracil bolus vs 5 Fluorouracil infusão contínua ou Capecitabina. Tal categorização baseou-se no fato de que os dois últimos esquemas se assemelham ao permitir a manutenção de um nível sérico contínuo do quimioterápico durante a toda a radioterapia.

A data da operação também foi incluída no modelo com o objetivo de avaliar se esse período de tempo influenciou a identificação dos linfonodos nas peças cirúrgicas. Portanto, essa variável foi categorizada em dois diferentes períodos de estudo: 1997 - 2002 vs 2003 - 2007.

Como a integridade mesorretal não estava disponível nos laudos anatomo-patológicos durante o período do estudo optou-se por utilizar o comprometimento ou não da margem radial de ressecção como meio de se avaliar a adequabilidade e integridade da peça operatória.

3.10) GRUPOS ESTUDADOS

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos de acordo com o número mínimo de linfonodos a ser estudados em peças de proctectomia: < 12 linfonodos vs. \geq 12 linfonodos.

Os grupos foram então comparados em relação aos dados demográficos, classificação ASA, características tumorais, estadiamento e grau de diferenciação, características terapêuticas, como regime neoadjuvante e tipo de procedimento cirúrgico e quanto aos resultados oncológicos.

Para se avaliar mais precisamente o poder prognóstico oncológico do encontro de menos do que 12 linfonodos nas peças de excisão total do mesorreto previamente tratadas com terapia neoadjuvante realizou-se modelo de regressão de Cox.

Para a construção do modelo foram usadas como variáveis dependentes os resultados oncológicos e como variáveis independentes a idade do paciente no momento da operação, classificação ASA, presença de menos de 12 linfonodos nas

peças de proctectomia, grau de diferenciação do tumor e uso de quimioterapia adjuvante.

A população foi dicotomizada em abaixo de 60 anos vs acima de 60 anos (definição de idoso no Brasil) (75).

A variável classificação da ASA foi re-categorizada em I e II vs III, pois a última representa um grupo com morbidade significativamente maior que as primeiras.

O grau de diferenciação tumoral foi dicotomizado em pouco diferenciado ou indiferenciado vs moderadamente diferenciado ou bem diferenciado. Tal dicotomização teve como embasamento o fato de que os primeiros apresentam prognóstico oncológico significativamente pior que os últimos (77,78).

Finalmente, por ser um dos fatores prognósticos mais importantes, o estadiamento patológico final não foi dicotomizado sendo completamente incluído no modelo (ou seja, resposta patológica completa, estágios I, II e III).

3.11) RAZÃO DE LINFONODOS METASTÁTICOS

A razão de linfonodos metastáticos foi calculada através da divisão do número de linfonodos metastáticos pelo número de linfonodos identificados. Posteriormente, essa foi correlacionada aos resultados oncológicos por meio de modelo de regressão de Cox incluindo como variáveis independentes a idade do paciente, classificação ASA, estadiamento patológico, razão de linfonodos metastáticos, diferenciação tumoral e uso de quimioterapia adjuvante.

Para a variável idade, o valor de corte utilizado para dicotomização foi 60

anos. A variável classificação ASA foi categorizada em I e II vs. III. O grau de diferenciação tumoral foi dicotomizado em pouco diferenciado ou indiferenciado vs moderadamente diferenciado ou bem diferenciado. O estadiamento patológico foi completamente incluído no modelo (ou seja, resposta patológica completa, estágios I, II e III).

3.12) QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

Define-se como quimioterapia adjuvante o tratamento quimioterápico administrado no período pós-operatório com o objetivo de reduzir a chance do desenvolvimento de recorrência tumoral.

A indicação do uso ou não de quimioterapia adjuvante foi deixada a cargo da equipe de oncologia clínica que acompanhavam os pacientes em questão.

3.13) MÉTODOS ESTATÍSTICOS

As variáveis nominais foram resumidas em números absolutos e percentuais. Variáveis contínuas foram expressadas como mediana e variação interquartil.

As variáveis nominais foram comparadas através dos testes exato de Fisher, e Qui-Quadrado. Já as variáveis contínuas foram comparadas através do teste de Wilcoxon rank sum.

Para a comparação dos resultados oncológicos foram utilizadas curvas de Kaplan-meier e teste de log rank. Com o objetivo de melhor avaliar a influência do número de linfonodos identificados e da razão de linfonodos metastáticos nos resultados oncológicos foram realizadas análises multivariadas utilizando-se modelos de regressão de Cox.

Todos os testes utilizados foram bicaudais com α igual a 5%. Um valor de p menor ou igual a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa JMP[®] Pro SAS para Macintosh.

4- RESULTADOS

4.1) POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram inicialmente selecionados para este estudo 242 pacientes com adenocarcinoma de reto estadiamento clínico II e III tratados com terapia neoadjuvante seguida por excisão total do mesorreto.

Cinco pacientes foram excluídos deste estudo devido à presença de neoplasias malignas concomitantes. Especificamente, quatro pacientes por apresentarem adenocarcinoma de próstata e uma paciente por apresentar adenocarcinoma de mama. Sendo assim, foram incluídos 237 pacientes nesse estudo.

4.1.1) DADOS DEMOGRÁFICOS E CLASSIFICAÇÃO ASA

Quanto ao sexo, 173 pacientes eram masculinos o que corresponde a 73% da população estudada. A mediana da idade da população estudada foi de 57 anos (variação interquartil: 49-66 anos). A tabela 2 resume os dados demográficos e a classificação ASA da população estudada. Devido ao caráter retrospectivo deste estudo não foi possível obter dados relativos à classificação ASA para 10 pacientes e relativos ao IMC pré rádio-quimioterapia neoadjuvante para 17 pacientes.

Tabela 2: Dados demográficos e classificação ASA da população estudada

Variáveis	Valores
Gênero n(%)	
<i>Masculino</i>	173 (73)
<i>Feminino</i>	64 (27)
Idade	
<i>Idade (anos)</i>	57 (49 – 66)
<i>Idade > 65 anos n(%)</i>	66 (28)
IMC pré neoadjuvância	
<i>IMC (kg/m²)</i>	27 (24-31)
<i>IMC ≥ 30 kg/m² n(%)</i>	71 (32)
Classificação ASA n(%)	
<i>ASA I</i>	3 (1)
<i>ASA II</i>	123 (54)
<i>ASA III</i>	101 (44)

As variáveis contínuas idade e IMC foram representadas como mediana e variação inter-quartil; IMC = índice de massa corporal; ASA = Classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia (*American Society of Anesthesiology*). Dados referentes ao estadiamento clínico não estavam disponíveis para dez pacientes.

4.1.2) AVALIAÇÃO E ESTADIAMENTO PRÉ NEOADJUVÂNCIA

Os dados relativos ao método de estadiamento local por imagem utilizado puderam ser obtidos para 190 pacientes.

Durante o período estudado o principal método de estadiamento local foi o ultrassom anorretal, sendo utilizado em 183 pacientes (96%) enquanto que a ressonância nuclear magnética foi utilizada em sete pacientes (4%).

Cento e quarenta e três pacientes (63%) apresentaram estadiamento por imagem II e 84 (37%) pacientes, estadiamento III. Dados referentes ao estadiamento clínico não estavam disponíveis para dez pacientes que foram

referenciados ao Departamento de Cirurgia Colorretal da Cleveland Clinic-OH após o término da terapia neoadjuvante.

A tabela 3 contém os dados relativos ao estadiamento e avaliação pré-terapia neoadjuvante. Devido ao caráter retrospectivo deste estudo não foi possível obter dados relativos à estadiamento pré-neoadjuvância para 10 pacientes.

Tabela 3: Avaliação e estadiamento pré-neoadjuvância da população estudada

Variáveis	Valores
Método de estadiamento local n(%)	
<i>Ultrassom endorretal</i>	183 (96)
<i>Ressonância nuclear magnética</i>	7 (4)
Estadiamento por imagem n(%)	
<i>II</i>	143 (63)
<i>III</i>	84 (37)
Estadiamento T por imagem n(%)	
<i>T2</i>	6 (3)
<i>T3</i>	212 (93)
<i>T4</i>	9 (4)
Estadiamento N por imagem n(%)	
<i>0</i>	143 (63)
<i>1</i>	76 (33)
<i>2</i>	8 (4)
DMA (cm)	6 (3 – 7)

DMA = Distância do tumor para margem anal; A variável contínua distância do tumor para margem anal foi representada como mediana e variação inter-quartil; Dados referentes ao estadiamento clínico não estavam disponíveis para dez pacientes.

4.1.3) TERAPIA NEOADJUVANTE

Setenta e três pacientes (31%) receberam a terapia neoadjuvante no *Taussig Cancer Center* na Cleveland Clinic-OH. Sendo assim, a maioria dos pacientes (69% – 154 pacientes) recebeu a terapia neoadjuvante em instituições referenciadoras.

Dados relativos ao regime rádio e quimioterápico neoadjuvante estavam disponíveis para 142 e para 166 pacientes respectivamente. Todos os pacientes receberam regime quimioterápico baseado em 5 Fluorouracil e a dose de radioterapia recebida variou de 3060 cGy a 6100 cGy. A tabela 4 reúne os dados relativos à terapia neoadjuvante da população estudada.

Tabela 4: Características da terapia neoadjuvante da população estudada

Variáveis	Valores
Intervalo entre radioterapia e a operação	
<i>Dias</i>	51 (42 – 62)
<i>Semanas</i>	7 (6 – 9)
<i>Maior ou igual a 8 semanas n(%)</i>	87 (50)
Dose de Radioterapia (cGy)	5040 (4890 – 5040) N = 142
Regime quimioterápico	
<i>5FU Bolus n(%)</i>	50 (30)
<i>5FU Infusão contínua n(%)</i>	106 (64)
<i>Capecitabina n(%)</i>	10 (6)

FU: Fluorouracil. As variáveis contínuas, dose de radioterapia e intervalo entre radioterapia e proctectomia foram representadas como mediana e variação inter-quartil; As variáveis contínuas intervalo entre a radioterapia e a operação e dose de radioterapia foram representadas como mediana e variação inter-quartil; Dados relativos ao regime radio e quimioterápico neoadjuvante estavam disponíveis para 142 e para 166 pacientes respectivamente.

4.1.4) RESULTADOS OPERATÓRIOS

A ressecção anterior do reto foi o procedimento cirúrgico realizado em 71% dos pacientes. Para os demais foi realizada a amputação abdominoperineal do reto. A via laparotômica foi mais utilizada em relação à laparoscopia. Quatorze por cento dos pacientes apresentaram alguma complicação intra-operatória. A tabela 5 sumariza as variáveis operatórias da população estudada.

Tabela 5: Procedimentos cirúrgicos e complicações intra-operatórias da população estudada

Variáveis	Valores
Procedimento cirúrgico n(%)	
<i>Amputação abdominoperineal do reto</i>	68 (29)
<i>Ressecção anterior do reto</i>	169 (71)
Via de abordagem operatória n(%)	
<i>Laparotômica</i>	231 (97)
<i>Laparoscópica</i>	6 (3)
Complicações intra-operatórias n(%)	
<i>Hemorragia requerendo transfusão</i>	19 (8)
<i>Lesão vaginal</i>	3 (1)
<i>Lesão ureteral ou uretral</i>	2 (1)
<i>Perfuração tumoral</i>	5 (2)
<i>Laceração esplênica</i>	5 (2)
<i>Alguma complicação</i>	34 (14)

4.1.5) COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Sessenta e seis pacientes apresentaram algum tipo de morbidade pós-operatória. Quatorze pacientes precisaram ser reoperados e um paciente morreu durante os primeiros 30 dias pós-operatórios. A tabela 6 demonstra as complicações pós-operatórias.

Tabela 6: Complicações pós-operatórias da população estudada

Variáveis	Valores
Complicações pós operatórias n(%)	
<i>Abscesso abdominal</i>	8 (3)
<i>Cardiovasculares</i>	5 (2)
<i>Deiscência anastomótica</i>	14 (8)
<i>Embolia pulmonar</i>	1 (<1)
<i>Íleo pós-operatório</i>	27 (11)
<i>Infecção de ferida abdominal</i>	6 (3)
<i>Infecção de ferida perineal</i>	7 (10)
<i>Pneumonia</i>	2 (<1)
<i>Retenção urinária</i>	6 (3)
<i>Trombose venosa profunda</i>	1 (<1)
Reoperação n(%)	14 (6)
Morte em 30 dias após a operação n(%)	1 (<1)

4.1.6) RESULTADOS HISTO-PATOLÓGICOS

O tipo moderado de diferenciação tumoral foi observado em 112 pacientes (70%). A maioria dos pacientes apresentou estadiamento patológico II e tinha mais de 12 linfonodos identificados em suas peças cirúrgicas. Sete pacientes apresentaram células de adenocarcinoma na margem de radial. A tabela 7 reúne os dados da avaliação anátomo-patológica. Não foi possível avaliar o grau de diferenciação tumoral em 60 pacientes com resposta patológica completa na parede e retal e em outros 21 pacientes com alta resposta tumoral à rádio-quimioterapia neoadjuvante.

Tabela 7: Dados anátomo-patológicos da população estudada

Variáveis	Valores
Diferenciação tumoral n(%)	
<i>Pouco diferenciado ou indiferenciado</i>	39 (26)
<i>Moderadamente diferenciado</i>	112 (70)
<i>Bem diferenciado</i>	5 (4)
Linfonodos n(%)	
<i>Ao menos doze identificados</i>	167 (70)
<i>Número Identificado</i>	15 (10 – 23)
<i>Metastáticos</i>	0 (0 – 1)
<i>Razão de linfonodos metastáticos</i>	0 (0 – 0,3)
Estadiamento patológico n(%)	
<i>Resposta patológica completa</i>	57 (24)
<i>I</i>	37 (16)
<i>II</i>	82 (34)
<i>III</i>	61 (26)
Estadiamento T patológico n(%)	
<i>0</i>	60 (25)
<i>1</i>	9 (4)
<i>2</i>	47 (20)
<i>3</i>	115 (49)
<i>4</i>	5 (2)
Estadiamento N patológico n(%)	
<i>0</i>	176 (74)
<i>1</i>	44 (19)
<i>2</i>	17 (7)
MRR livre n(%)	230 (97)

MRR = Margem de ressecção radial; As variáveis contínuas, linfonodos identificados, linfonodos metastáticos e razão de linfonodos metastáticos foram representadas como mediana e variação inter-quartil; Não foi possível avaliar o grau de diferenciação tumoral em 60 pacientes com resposta patológica completa na parede e retal e em outros 21 pacientes com alta resposta tumoral à rádio-quimioterapia neoadjuvante.

4.1.7) TERAPIA ADJUVANTE

Durante o período estudado a indicação ou não da necessidade de quimioterapia adjuvante foi deixada a critério do oncologista clínico assistente, o que ocorreu em 107 pacientes (50%).

Como a maioria desses pacientes recebeu tratamento adjuvante em suas instituições de origem, não foi possível obter dados quanto ao tipo exato de quimioterápico utilizado.

4.1.8) RESULTADOS ONCOLÓGICOS

O tempo de seguimento mediano dos pacientes estudados foi de 52 meses (variação interquartil: 36 a 74 meses). Trinta e nove pacientes (17%) faleceram durante o período de estudo. Destes, em 31 pacientes (80%) a causa da morte foi atribuída ao adenocarcinoma do reto.

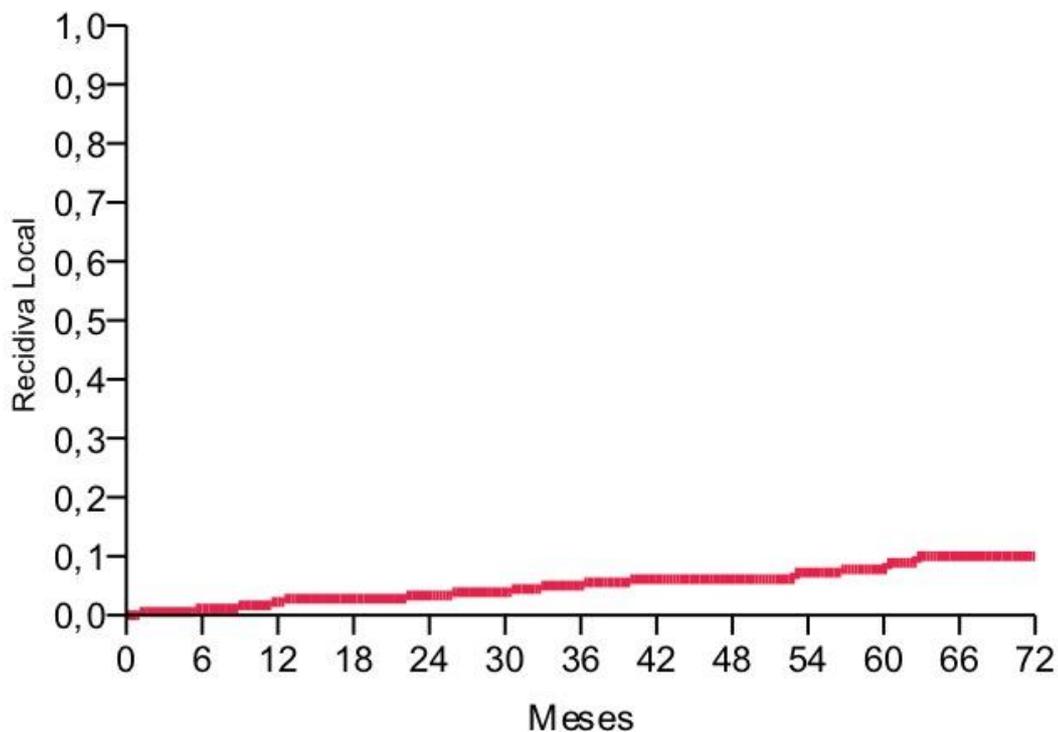
Sessenta pacientes apresentaram alguma recidiva do câncer. Em 20 pacientes (33%) a recidiva tumoral ocorreu nos primeiros dois anos de seguimento. A maioria das recidivas (60%) ocorreu em até quatro anos após a operação.

4.1.8.A) Recidiva Local

Dezoito pacientes (8%) recidivaram na pelve ou na linha anastomótica. Em todos os casos, a recidiva foi confirmada por biópsia ou exame de imagem. A taxa de recidiva local em cinco anos foi de 8%.

A figura 7 demonstra a curva de Kaplan-Meier para recidiva local da população estudada.

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para recidiva local da população estudada

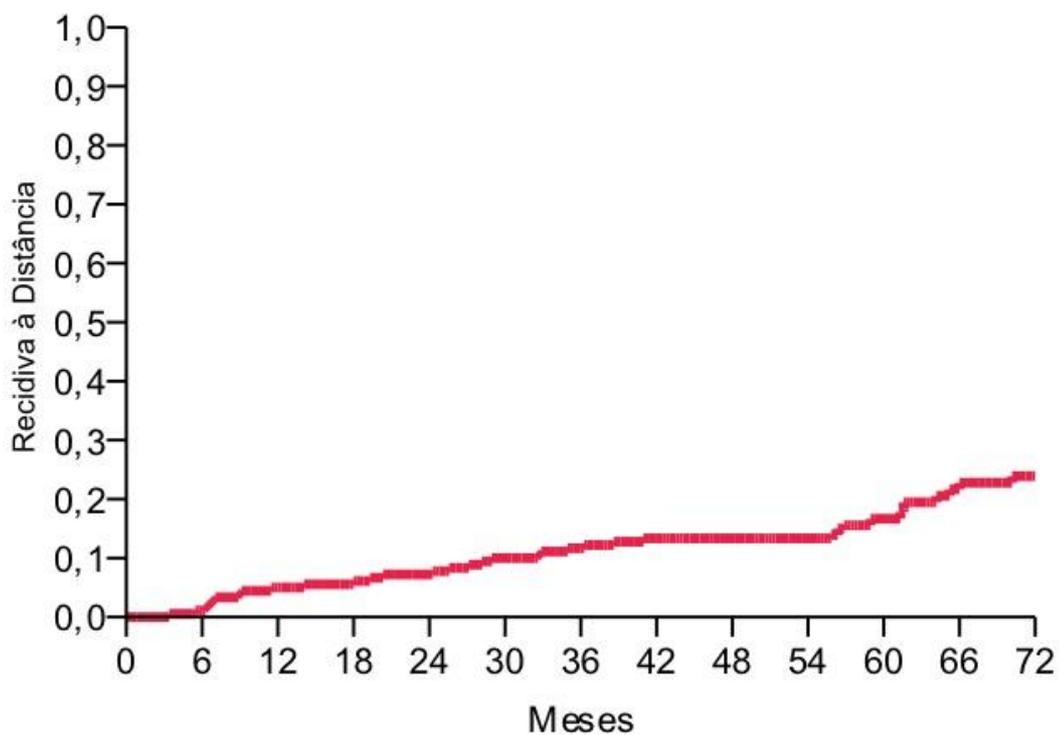


4.1.8.B) Recidiva à distância

Quarenta e oito pacientes (20%) apresentaram metástase para algum outro órgão ou estrutura durante o seguimento. A taxa de recidiva à distância em cinco anos foi de 17%.

A curva de Kaplan-Meier de recidiva à distância para a população estudada pode ser encontrada na figura 8.

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier para recidiva à distância da população estudada

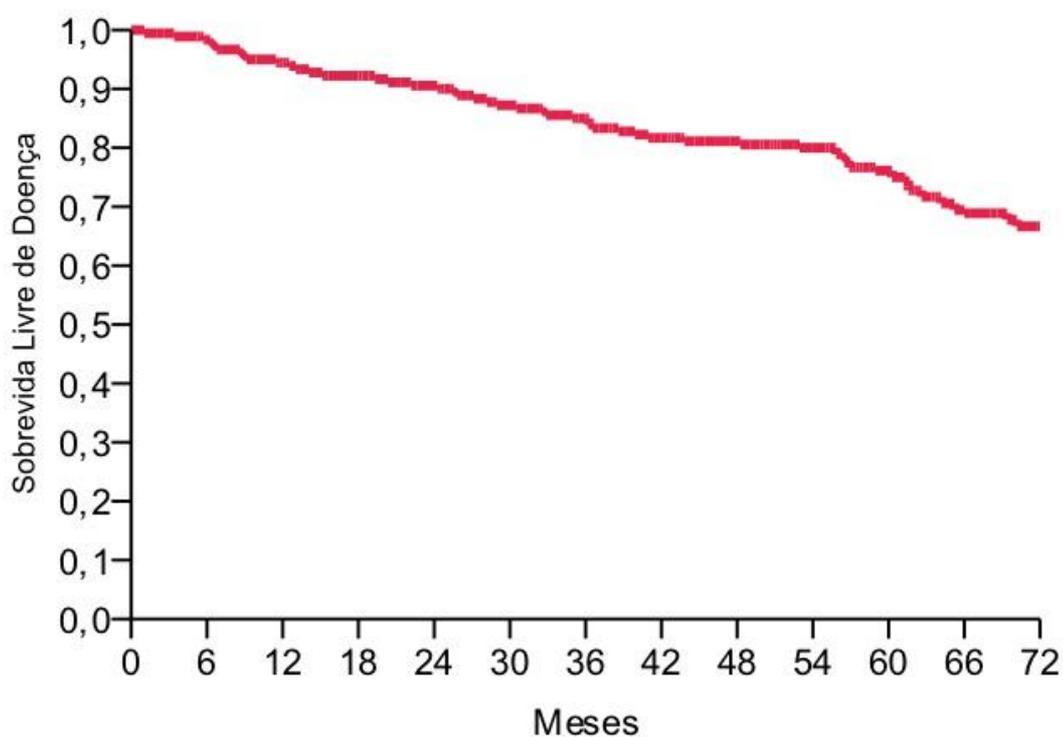


4.1.8.C) Sobrevida Livre de Doença

A média da sobrevida livre de doença da população estudada foi de aproximadamente oito anos (92 meses) enquanto que a taxa de sobrevida livre de doença em cinco anos foi de 76%.

A figura 9 demonstra a curva de Kaplan-Meier referente à sobrevida livre de doença da população estudada.

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença da população estudada

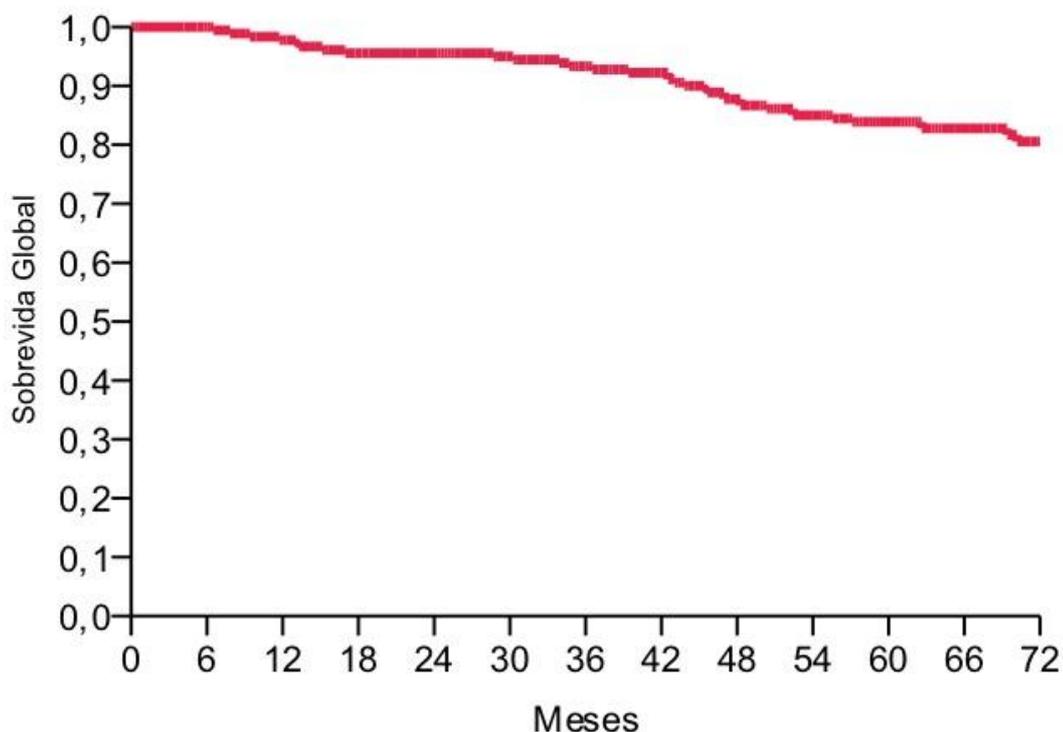


4.1.8.D) Sobrevida Global

A taxa de sobrevida global em cinco anos foi de 84% e a sobrevida média da população estudada foi maior que o período máximo de seguimento do estudo, isto é, 141 meses.

A curva de Kaplan-Meier correspondente à sobrevida global da população estudada encontra-se na figura 10.

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global da população estudada



4.2) GRUPOS ESTUDADOS: < 12 LINFONODOS vs > 12 LINFONODOS

O grupo <12 linfonodos foi constituído por 70 pacientes (30%). Cento e sessenta e sete (70%) pacientes apresentaram ao menos 12 linfonodos em suas peças cirúrgicas e, portanto, foram reunidos no grupo ≥ 12 linfonodos.

4.2.1) DADOS DEMOGRÁFICOS E CLASSIFICAÇÃO ASA

A tabela 8 reúne os dados demográficos. Devido ao carácter retrospectivo deste estudo não foi possível obter dados relativos à classificação ASA para 8 pacientes do grupo ≥ 12 linfonodos e 2 pacientes do grupo < 12 linfonodos. O IMC

pré-neoadjuvância não estava disponível para 12 pacientes do grupo ≥ 12 linfonodos e para 5 pacientes do grupo < 12 linfonodos. Os pacientes do grupo < 12 linfonodos eram significativamente mais velhos do que aqueles do grupo ≥ 12 linfonodos. Todas as outras características demográficas não foram significativamente diferentes entre os dois grupos.

Tabela 8: Dados demográficos por grupos

Variáveis	≥ 12 linfonodos N = 167 (70%)	< 12 linfonodos N = 70 (30%)	p-Valor
Gênero n(%)			
<i>Masculino</i>	123 (74)	50 (71)	0,73
<i>Feminino</i>	44 (26)	20 (29)	
Idade (anos)	55 (48-65)	60 (51-71)	0,01
IMC pré neoadjuvância (kg/m²)	27 (24-32)	27 (25-31)	0,93
Classificação ASA n(%)			
<i>ASA I</i>	2 (1)	1 (2)	0,54
<i>ASA II</i>	90 (57)	33 (49)	
<i>ASA III</i>	67 (42)	35 (50)	

As variáveis contínuas idade e IMC foram representadas como mediana e variação inter-quartil; IMC = Índice de massa corporal; ASA = Classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia (*American Society of Anesthesiology*); Não foi possível obter dados relativos à classificação ASA para 8 pacientes do grupo ≥ 12 linfonodos e 2 pacientes do grupo < 12 linfonodos. O IMC pré-neoadjuvância não estava disponível para 12 pacientes do grupo ≥ 12 linfonodos e para 5 pacientes do grupo < 12 linfonodos.

4.2.2) AVALIAÇÃO E ESTADIAMENTO PRÉ RÁDIO-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

Os dados pertinentes à avaliação e estadiamento pré rádio-quimioterapia neoadjuvante podem ser encontrados na tabela 9. Devido ao caráter retrospectivo deste estudo não foi possível obter dados relativos ao estadiamento clínico para

seis e quatro pacientes dos grupos ≥ 12 linfonodos e < 12 linfonodos, respectivamente. Com exceção da mediana da distância do tumor à margem anal, que foi significativamente menor no grupo < 12 linfonodos, todos os outros dados relativos à avaliação do estadiamento pré rádio-quimioterapia neoadjuvante não apresentaram diferença significativa entre os dois grupos estudados.

Tabela 9: Avaliação e estadiamento pré neoadjuvância por grupos

Variáveis	≥ 12 linfonodos N = 167 (70%)	< 12 linfonodos N = 70 (30%)	p-Valor
Método de estadiamento			
local n(%)			
<i>Ultrassom endorretal</i>	129 (96)	54 (96)	1
<i>Ressonância nuclear magnética</i>	5 (4)	2 (4)	
Estadiamento por imagem			
n(%)			
<i>II</i>	102 (63)	41 (62)	0,88
<i>III</i>	59 (37)	25 (38)	
Estadiamento T por imagem			
n(%)			
<i>T2</i>	6 (4)	0 (0)	0,13
<i>T3</i>	147 (91)	65 (98)	
<i>T4</i>	8 (5)	1 (2)	
Estadiamento N por imagem			
n(%)			
<i>0</i>	102 (63)	41 (62)	0,94
<i>1</i>	53 (33)	23 (35)	
<i>2</i>	6 (4)	2 (3)	
DMA (cm)	6 (4-8)	5 (3-6)	0,048

DMA = Distância do tumor para margem anal; A variável contínua distância do tumor para margem anal foi representada como mediana e variação inter-quartil; Não foi possível obter dados relativos à estadiamento clínico para seis e quatro pacientes dos grupos ≥ 12 linfonodos e < 12 linfonodos respectivamente.

4.2.3) RESULTADOS DA TERAPIA NEOADJUVANTE

Conforme demonstrado na tabela 10 os grupos estudados não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação à mediana da dose de radioterapia recebida nem ao esquema quimioterápico utilizado.

Além disso, também não houve diferença significativa quanto ao intervalo de tempo entre a última sessão de radioterapia neoadjuvante e a data da realização da excisão total do mesorreto.

Devido ao caráter retrospectivo deste estudo não foi possível obter dados relativos ao intervalo entre a última sessão de radioterapia e a operação para 43 e 21 pacientes dos grupos ≥ 12 linfonodos e < 12 linfonodos, respectivamente. Dados relativos ao regime quimioterápico estavam disponíveis para 117 e 48 pacientes dos grupos ≥ 12 linfonodos e < 12 linfonodos, respectivamente. Dados relativos ao regime radioterápico estavam disponíveis, respectivamente, para 100 e 42 pacientes dos grupos ≥ 12 linfonodos e < 12 linfonodos.

Tabela 10: Resultados da terapia neoadjuvante por grupos

Variáveis	≥ 12 linfonodos N = 167 (70%)	< 12 linfonodos N = 70 (30%)	p-Valor
Intervalo entre radioterapia e operação			
<i>Dias</i>	50 (41 – 62)	54 (43 – 66)	0,29
<i>Semanas</i>	7 (6 – 9)	8 (6 – 9)	0,28
<i>Maior ou igual a 8 semanas n(%)</i>	61 (49)	26 (53)	0,74
Dose de Radioterapia (cGy)			
	5040 (4925-5040)	5040 (4500 – 5040)	0,77
Regime quimioterápico			
<i>5FU Bolus n(%)</i>	31 (26)	16 (33)	
<i>5FU Infusão contínua n(%)</i>	81 (67)	28 (58)	0,41
<i>Capecitabina n(%)</i>	6 (7)	4 (9)	

FU: Fluorouracil; As variáveis contínuas dose de radioterapia e intervalo entre radioterapia e a operação foram representadas como mediana e variação inter-quartil; Dados relativos ao regime quimioterápico estavam disponíveis para 117 e 48 pacientes dos grupos ≥ 12 linfonodos e < 12 linfonodos, respectivamente. Dados relativos ao regime radioterápico estavam disponíveis, respectivamente, para 100 e 42 pacientes dos grupos ≥ 12 linfonodos e < 12 linfonodos.

4.2.4) RESULTADOS OPERATÓRIOS

Os grupos estudados não diferiram significativamente em relação ao tipo de procedimento cirúrgico e via de abordagem, com a maioria dos pacientes sendo submetida à ressecção anterior do reto por via larotômica.

Além disso, as taxas de complicações intra-operatórias também não foram significativamente diferentes entre os dois grupos, conforme demonstrado na tabela 11.

Tabela 11: Resultados operatórios por grupos

Variáveis	≥ 12 linfonodos N = 167 (70%)	< 12 linfonodos N = 70 (30%)	p-Valor
Procedimento cirúrgico			
n(%)			
<i>Amputação abdominoperineal</i>	45 (27)	22 (31)	0,53
<i>Ressecção anterior do reto</i>	121 (73)	48 (69)	
Via de abordagem			
operatória n(%)			
<i>Convencional (Aberta)</i>	164 (98)	67 (96)	0,33
<i>Laparoscópica</i>	3 (2)	3 (4)	
Complicações intra- operatórias n(%)			
<i>Hemorragia requerendo transfusão</i>	12 (7)	7 (10)	0,44
<i>Lesão vaginal</i>	2 (1)	1 (1)	1
<i>Lesão ureteral ou uretral</i>	2 (1)	0 (0)	1
<i>Perfuração tumoral</i>	3 (2)	2 (3)	1
<i>Laceração esplênica</i>	4 (2)	1 (1)	1
<i>Qualquer complicação</i>	17 (10)	7 (10)	1

4.2.5) COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

A tabela 12 reúne os dados pertinentes às complicações pós-operatórias. Pacientes do grupo < 12 linfonodos tiveram maior taxa de complicações cardiovasculares, assim como tendência à maior proporção de ocorrência de retenção urinária pós-operatória. Todas as outras taxas de complicações pós-operatórias não diferiram significativamente entre os dois grupos.

Tabela 12: Taxas de complicações pós-operatórias por grupos

Variáveis	≥ 12 linfonodos N = 167 (70%)	< 12 linfonodos N = 70 (30%)	p-Valor
Complicações pós operatórias n(%)			
<i>Abscesso abdominal</i>	8 (4)	2 (3)	1
<i>Cardiovasculares</i>	1 (<1)	4 (6)	0,03
<i>Deiscência anastomótica</i>	11 (9)	2 (4)	0,35
<i>Embolia pulmonar</i>	0 (0)	1 (1)	0,3
<i>Íleo pós-operatório</i>	20 (12)	7 (10)	0,82
<i>Infecção de ferida abdominal</i>	4 (2)	2 (3)	1
<i>Infecção ferida perineal</i>	3 (7)	3 (13)	0,39
<i>Pneumonia</i>	1 (<1)	1 (1)	0,5
<i>Retenção urinária</i>	2 (1)	4 (6)	0,06
<i>Trombose venosa profunda</i>	0 (0)	1 (1)	0,3
Reoperação n(%)	10 (6)	4 (6)	1
Morte em 30 dias após a operação n(%)	1 (<1)	0 (0)	1

4.2.6) RESULTADOS HISTO-PATOLÓGICOS

Houve correlação direta entre o número de linfonodos recuperados da peça cirúrgica e o estadiamento patológico. Isto é, pacientes com menos de 12 linfonodos identificados nas peças cirúrgicas apresentaram tumores significativamente mais precoces.

Além disso, quando avaliados separadamente os estadiamentos patológicos T e N, esses também foram significativamente mais precoces no grupo <12 linfonodos. Esse mesmo grupo também apresentou taxas significativamente maiores de resposta patológica completa.

Foi também observada uma tendência à maior proporção de tumores com menor diferenciação no grupo ≥ 12 linfonodos, conforme demonstrado na tabela 13. Devido à terapia neoadjuvante não foi possível avaliar a diferenciação tumoral em 43 e 33 pacientes dos grupos ≥ 12 linfonodos e < 12 linfonodos, respectivamente.

Tabela 13: Dados anátomo-patológicos por grupos

Variáveis	≥ 12 linfonodos N = 167 (70%)	< 12 linfonodos N = 70 (30%)	p-Valor
Diferenciação tumoral n(%)			
<i>Pouco diferenciado ou indiferenciado</i>	34 (27)	5 (14)	0,06
<i>Moderadamente diferenciado</i>	82 (70)	30 (81)	
<i>Bem diferenciado</i>	3 (3)	2 (15)	
Linfonodos			
<i>Número identificados</i>	20 (14 – 28)	8 (6 – 9)	< 0,001
<i>Metastáticos</i>	0 (0 – 1)	0 (0 – 0)	0,008
<i>Razão de linfonodos metastáticos</i>	0 (0 – 0,05)	0 (0 – 0)	0,03
Estadiamento patológico n(%)			
<i>Resposta patológica completa</i>	32 (19)	25 (36)	0,01
<i>I</i>	25 (15)	12 (17)	
<i>II</i>	58 (35)	23 (33)	
<i>III</i>	52 (31)	10 (14)	
Estadiamento T patológico n(%)			
<i>0</i>	30 (20)	26 (37)	0,01
<i>1</i>	4 (2)	5 (7)	
<i>2</i>	34 (21)	13 (19)	
<i>3</i>	91 (55)	24 (34)	
<i>4</i>	3 (2)	2 (3)	
Estadiamento N patológico n(%)			
<i>0</i>	115 (69)	60 (86)	0,03
<i>1</i>	36 (22)	8 (11)	
<i>2</i>	16 (9)	2 (3)	
MRR livre	161 (96)	69 (99)	0,68

MRR = Margem de ressecção radial; As variáveis contínuas linfonodos identificados, linfonodos metastáticos e razão de linfonodos metastáticos foram representadas como mediana e variação inter-quartil; não foi possível avaliar a diferenciação tumoral em 43 e 33 pacientes dos grupos ≥ 12 linfonodos e < 12 linfonodos.

4.2.7) ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES QUE PODEM INFLUENCIAR O NÚMERO DE LINFONODOS IDENTIFICADOS

A tabela 14 contém o modelo de regressão logística que avalia os preditores do número de linfonodos identificados em peças de excisão total do mesorreto. A variável margem de ressecção radial foi utilizada como substituta da avaliação integridade mesorretal. Nenhuma das variáveis incluídas no modelo foi um preditor independente do número de linfonodos identificados nas peças de excisão total do mesorreto.

Tabela 14: Análise multivariada – fatores que potencialmente influenciam o número de linfonodos identificados em peças de excisão total do mesorreto

Variável	Razão de chances	Intervalo de confiança 95%	p - Valor
Sexo masculino	0,8	0,2 – 3,1	0,74
Idade > 60 anos	1,4	0,4 – 5,2	0,61
IMC > 30kg/m²	1,0	0,2 – 4,2	0,95
ASA III	0,5	0,1 – 1,7	0,25
Intervalo ≥ 8 semanas	1,0	0,3 – 3,5	0,97
Rxt > 5040 cGy	1,0	0,9 – 1,1	0,86
5 FU bolus	0,9	0,2 – 3,5	0,85
Operação 1997-2002	1,4	0,4 – 4,8	0,56
MRR livre*	*	*	0,09
Pouco diferenciado ou Indiferenciado	0,4	0,04 – 2,0	0,27

IMC = Índice de massa corporal; ASA = Classificação da sociedade americana de anestesiologia; Rxt = Dose de radioterapia; 5 FU = 5 Fluorouracil; MRR = Margem de ressecção radial.; * Não foi possível calcular a razão de chances e o intervalo de confiança para a variável MRR devido ao mínimo número de pacientes com acometimento tumoral da MRR. Nesse caso, uma probabilidade de p-valor foi apresentada.

4.2.8) QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

Cento e sete pacientes (50%) receberam terapia adjuvante. Destes, 28 (26%) apresentavam menos do que 12 linfonodos em suas peças cirúrgicas.

A proporção de pacientes que recebeu terapia adjuvante no grupo ≥ 12 linfonodos (79 pacientes – 52%), não foi significativamente diferente da proporção de pacientes tratados com quimioterapia adjuvante no grupo < 12 linfonodos (28 pacientes – 47%), $p = 0,55$.

4.2.9) RESULTADOS ONCOLÓGICOS

A mediana do tempo de seguimento da população estudada não foi significativamente diferente entres os grupos ≥ 12 linfonodos (51 meses, variação inter-quartil: 36 a 73 meses) e < 12 linfonodos (54 meses, variação inter-quartil: 36 a 79 meses), $p = 0,75$.

Além disso, a proporção de pacientes que faleceu no grupo ≥ 12 linfonodos (29 (17%) pacientes), não foi significativamente diferente daquela observada no grupo < 12 linfonodos (dez pacientes, 14%), $p = 0,35$.

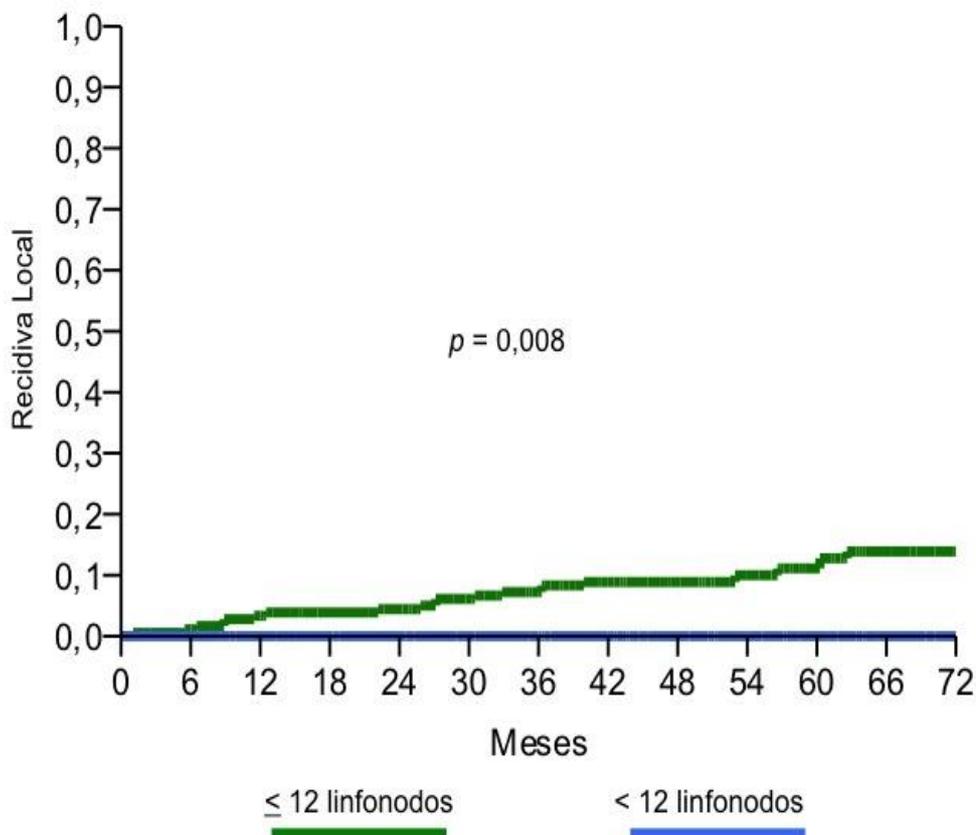
O grupo < 12 linfonodos apresentou uma menor proporção de pacientes com qualquer tipo de recidiva tumoral (12 pacientes, 17%) do que o grupo ≥ 12 linfonodos (48 pacientes, 28%), entretanto, sem significância estatística $p = 0,07$.

4.2.9.A) Recidiva local

A taxa de recidiva local em cinco anos no grupo ≥ 12 linfonodos foi 11% enquanto nenhum paciente do grupo < 12 linfonodos recorreu localmente durante todo o período de seguimento, $p = 0,004$.

A figura 11 demonstra a curva de Kaplan-Meier para recidiva local por grupo estudado.

Figure 11: Curva de Kaplan-Meier para recidiva local dos grupos estudados

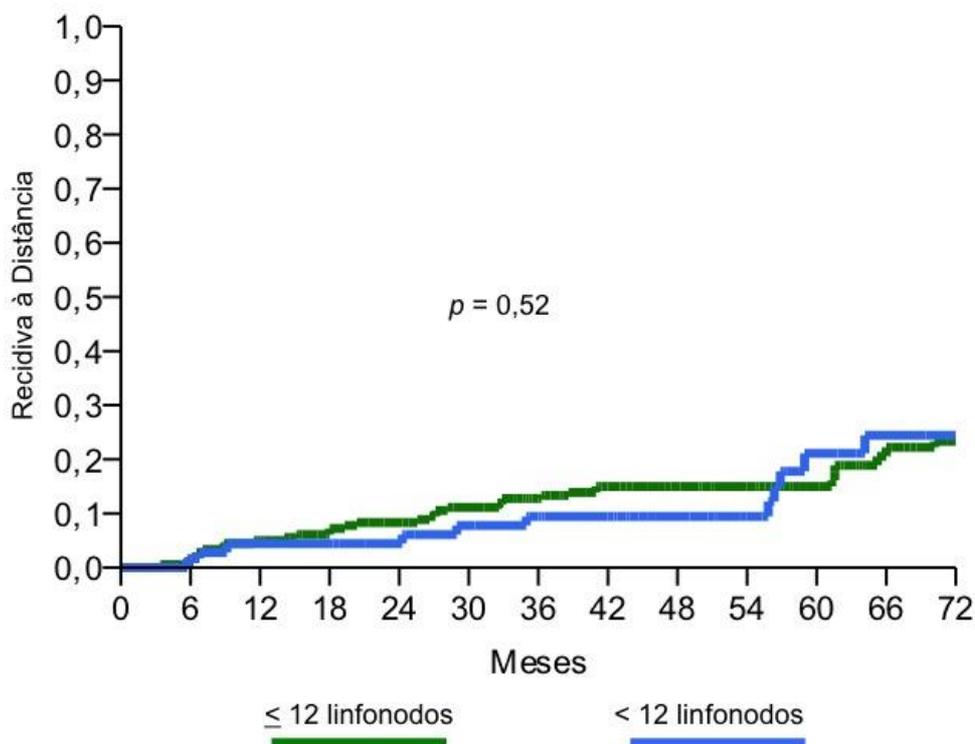


4.2.9.B) Recidiva à distância

A taxa de recidiva à distância em cinco anos no grupo ≥ 12 linfonodos foi 21%. No grupo < 12 linfonodos essa taxa foi de 15%. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as taxas de recidiva à distância dos grupos estudados.

A figura 12 contém a curva de Kaplan-Meier para recidiva à distância por grupo estudado.

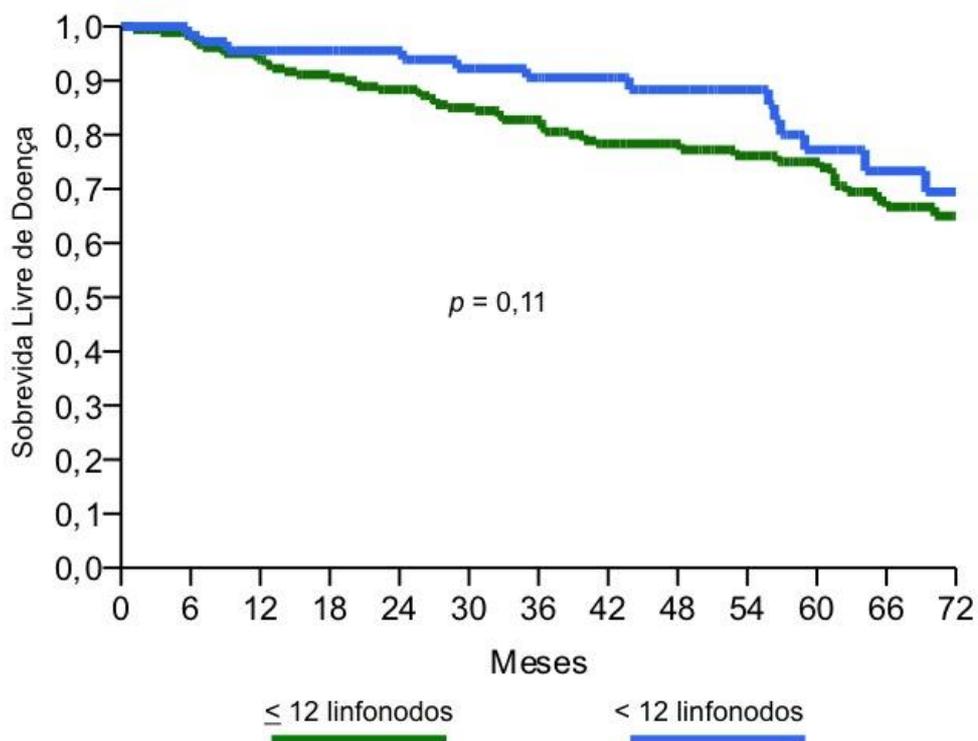
Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para recidiva à distância dos grupos estudados



4.2.9.C) Sobrevida livre de doença

Também não houve diferença estatisticamente significativa entre as taxas de sobrevida livre de doença em cinco anos do grupo ≥ 12 linfonodos (77%) e do grupo < 12 linfonodos (75%), $p = 0,11$. A curva de Kaplan-meier demonstrando a sobrevida livre de doença de acordo com os grupos estudados pode ser encontrada na figura 13.

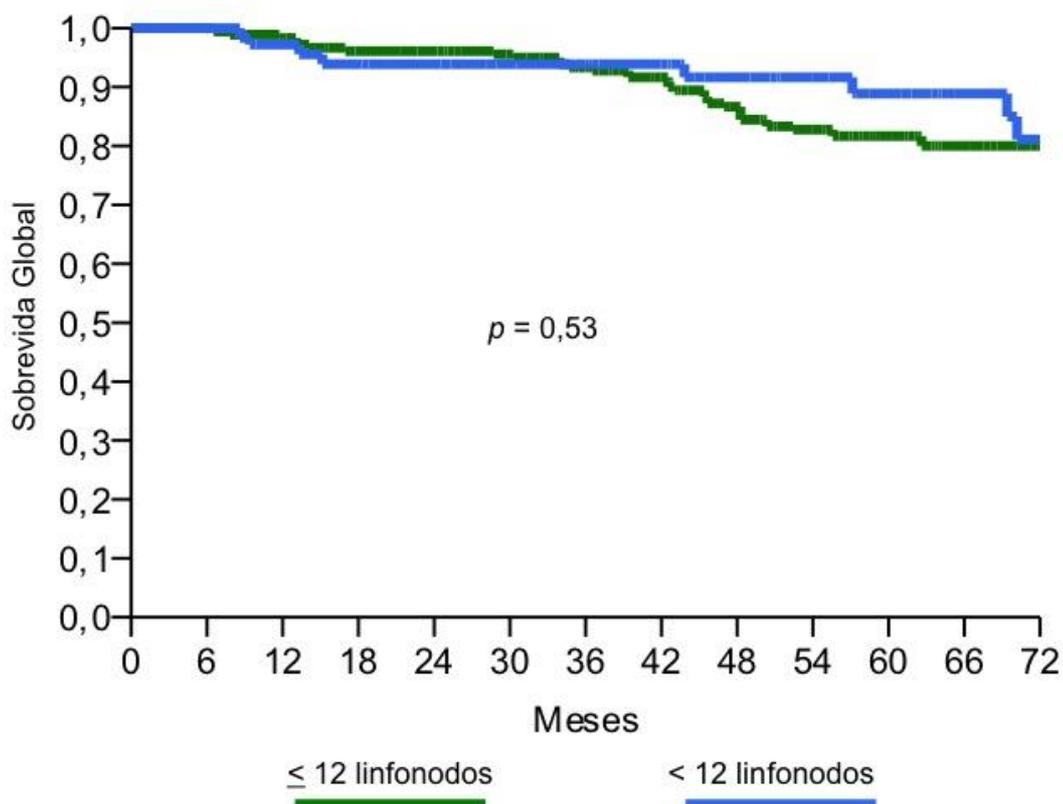
Figure 13: Curva de Kaplan-meier para sobrevida livre de doença dos grupos estudados



4.2.9.D) Sobrevida global

Conforme demonstrado na figura 14, as taxas de sobrevida global em cinco anos dos grupos ≥ 12 linfonodos (89%) e < 12 linfonodos (81%) também não foram significativamente diferentes ($p = 0,53$).

Figure 14: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global dos grupos estudados



4.2.9.E) Fatores que podem alterar os resultados oncológicos

As tabelas 15 - 18 resumem o modelo de regressão de Cox avaliando os fatores que afetam os resultados oncológicos. O encontro de menos do que 12 linfonodos nas peças de proctectomia foi o único fator independentemente associado à menores taxas de recidiva local. Além disso, tumores pouco diferenciados foram associados à piores taxas de sobrevida global.

Tabela 15: Análise multivariada – fatores que potencialmente influenciam a taxa de recidiva local

Variáveis	Risco Relativo	Intervalo de Confiança 95%	p - Valor
Idade > 60 anos	0,8	0,2 – 2,9	0,77
ASA 3	0,8	0,3 – 2,3	0,62
Estadiamento patológico*			0,71
< 12 linfonodos*			0,009*
Pouco diferenciado / indiferenciado	1,9	0,7 – 5,4	0,22
Quimioterapia adjuvante	1,4	0,4 – 4,7	0,56

ASA = Classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia; * Não foi possível calcular o risco relativo e o intervalo de confiança para as variáveis estadiamento patológico e < 12 linfonodos devido à ausência de recidiva local em pacientes com resposta patológica completa ou menos de 12 linfonodos identificados na peça de proctectomia. Nesse caso, uma probabilidade de p-valor foi apresentada.

Tabela 16: Análise multivariada – fatores que potencialmente influenciam a taxa de recidiva à distância

Variáveis	Risco Relativo	Intervalo de Confiança 95%	p - Valor
Idade > 60 anos	0,6	0,3 – 1,4	0,27
ASA 3	1,1	0,6 – 2,2	0,75
Estadiamento patológico*			0,45
< 12 linfonodos	0,8	0,3 – 1,9	0,56
Pouco diferenciado / indiferenciado	1,0	0,5 – 2,2	0,93
Quimioterapia adjuvante	1,9	0,9 – 3,9	0,11

ASA = Classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia; * Não foi possível calcular o risco relativo e o intervalo de confiança para a variável estadiamento patológico devido ao mínimo número de pacientes com alta resposta tumoral que recorreu à distância durante o período estudado. Nesse caso, uma probabilidade de p-valor foi apresentada.

Tabela 17: Análise multivariada – fatores que potencialmente influenciam a sobrevida livre de doença

Variáveis	Risco Relativo	Intervalo de Confiança 95%	p - Valor
Idade > 60 anos	1,0	0,5 – 1,8	0,9
ASA 3	1,3	0,7 – 2,3	0,4
Estadiamento patológico*			0,53
< 12 linfonodos	0,6	0,3 – 1,3	0,19
Pouco diferenciado / indiferenciado	1,3	0,7 – 2,2	0,47
Quimioterapia adjuvante	1,4	0,7 – 2,5	0,32

ASA = Classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia; * Não foi possível calcular o risco relativo e o intervalo de confiança para a variável estadiamento patológico devido ao mínimo número de pacientes com alta resposta tumoral que recorreu ou faleceu durante o período estudado. Nesse caso, uma probabilidade de p-valor foi apresentada.

Tabela 18: Análise multivariada – fatores que potencialmente influenciam a sobrevida global

Variáveis	Risco Relativo	Intervalo de Confiança 95%	p - Valor
Idade > 60 anos	0,8	0,4 – 1,8	0,57
ASA 3	1,7	0,8 – 3,6	0,15
Estadiamento patológico*			0,38
< 12 linfonodos	0,7	0,3 – 1,9	0,53
Pouco diferenciado / indiferenciado	2,3	1,1 – 4,8	0,022
Quimioterapia adjuvante	0,9	0,4 – 1,9	0,73

ASA = Classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia; * Não foi possível calcular o risco relativo e o intervalo de confiança para as variáveis estadiamento patológico devido ao mínimo número de pacientes com alta resposta tumoral que faleceu durante o período estudado. Nesse caso, uma probabilidade de p-valor foi apresentada.

4.3) RAZÃO DE LINFONODOS METASTÁTICOS

As tabelas 16 A - D resumem o modelo de regressão de Cox avaliando a influência da razão de linfonodos metastáticos nos resultados oncológicos.

Uma maior razão de linfonodos metastáticos foi o mais forte preditor de redução da sobrevida global e da sobrevida livre de doença, além de aumento da taxa de recidiva à distância. No entanto, nenhuma associação entre a razão de linfonodos metastáticos e menor taxa de recidiva local pôde ser observada.

Tabela 19: Análise multivariada – efeitos da razão de linfonodos metastáticos na taxa de recidiva local

Variáveis	Risco Relativo	Intervalo de Confiança 95%	p - Valor
Idade > 60 anos	0,9	0,6 – 1,8	0,86
ASA 3	0,7	0,5 – 1,4	0,44
Estadiamento patológico*			0,89
RLM**	12,2	0,4 – 179,9	0,13
Pouco diferenciado / indiferenciado	2,2	0,9 – 2,4	0,14
Quimioterapia adjuvante	1,5	0,4 – 179,5	0,49

ASA = Classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia; RLM = Razão de linfonodos metastáticos; *Não foi possível calcular o risco relativo e o intervalo de confiança para a variável estadiamento patológico devido ao mínimo número de pacientes com alta resposta tumoral que recorreu localmente durante o período estudado. Nesse caso, uma probabilidade de p-valor foi apresentada; **Risco relativo calculado por aumento em cada unidade da RLM

Tabela 20: Análise multivariada – efeitos da razão de linfonodos metastáticos na taxa de recidiva à distância

Variáveis	Risco Relativo	Intervalo de Confiança 95%	p - Valor
Idade > 60 anos	1,05	0,7 – 1,5	0,88
ASA 3	0,97	0,7 – 1,4	0,94
Estadiamento patológico*			0,63
RLM	18,9	2,0 – 134,3	0,01
Pouco diferenciado / indiferenciado	1,0	0,7 – 1,4	0,97
Quimioterapia adjuvante	0,6	0,5 – 1,1	0,09

ASA = Classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia; RLM = Razão de linfonodos metastáticos; *Não foi possível calcular o risco relativo e o intervalo de confiança para a variável estadiamento patológico devido ao mínimo número de pacientes com alta resposta tumoral que recorreu à distância durante o período estudado. Nesse caso, uma probabilidade de p-valor foi apresentada.

Tabela 21: Análise multivariada – efeitos da razão de linfonodos metastáticos na sobrevida livre de doença

Variáveis	Risco Relativo	Intervalo de Confiança 95%	p - Valor
Idade > 60 anos	1,3	0,9 – 1,6	0,34
ASA 3	1,2	0,8 – 1,4	0,47
Estadiamento patológico *			0,81
RLM	10,4	1,3 – 62,2	0,03
Pouco diferenciado / indiferenciado	1,2	0,8 – 1,5	0,44
Quimioterapia adjuvante	1,4	0,6 – 1,1	0,27

ASA = Classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia; RLM = Razão de linfonodos metastáticos; *Não foi possível calcular o risco relativo e o intervalo de confiança para a variável estadiamento patológico devido ao mínimo número de pacientes com alta resposta tumoral que recorreu ou faleceu durante o período estudado. Nesse caso, uma probabilidade de p-valor foi apresentada.

Tabela 22: Análise multivariada – efeitos da razão de linfonodos metastáticos na sobrevida global

Variáveis	Risco Relativo	Intervalo de Confiança 95%	p - Valor
Idade > 60 anos	1,4	0,8 – 1,8	0,38
ASA 3	1,5	0,9 – 1,8	0,27
Estadiamento patológico			0,63
RLM	53,0	4,5 – 492,7	0,002
Pouco diferenciado / indiferenciado	2,09	1,0 – 2,1	0,08
Quimioterapia adjuvante	0,9	0,7 – 1,6	0,86

ASA = Classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia; RLM = Razão de linfonodos metastáticos; *Não foi possível calcular o risco relativo e o intervalo de confiança para a variável estadiamento patológico devido ao mínimo número de pacientes com alta resposta tumoral que faleceu durante o período estudado. Nesse caso, uma probabilidade de p-valor foi apresentada.

5) DISCUSSÃO

Estima-se que cerca de trinta mil pessoas tenham sido diagnosticadas com câncer colorretal no Brasil em 2012, sendo que provavelmente em 40% dos casos o sítio tumoral tenha sido o reto (8,55,79,80).

A presença ou não de acometimento linfonodal é um dos fatores prognósticos mais importantes nesses pacientes e é, portanto, o principal parâmetro utilizado para indicar ou não a necessidade de quimioterapia adjuvante (51,52).

Desta forma, torna-se fundamental que, em conjunto com a proctectomia, seja realizada a linfadenectomia das cadeias linfonodais situadas na gordura perirretal circundada pela fáscia própria do reto (mesorreto), assim como das cadeias situadas ao longo das artérias retal superior e mesentérica inferior até sua origem na aorta (81).

Para tumores do terço médio do reto e para a maioria dos tumores do terço inferior, tal linfadenectomia pode ser obtida por ressecção anterior do reto por meio da técnica denominada excisão total do mesorreto e anastomose colorretal ou coloanal, conforme inicialmente descrito por Wilson and Beahrs (14) e popularizado por Heald (15). Para os pacientes com tumores do reto inferior não candidatos à ressecção anterior do reto, a excisão total do mesorreto é realizada em associação à ressecção do complexo esfinteriano e tecido perianal, procedimento denominado amputação abdominoperineal, primeiramente realizado por Czerny (16) e posteriormente descrito por Milles (17) e revisada outros autores (18-22).

Além da ressecção cirúrgica com linfadenectomia adequada, a avaliação anátomo-patológica da peça de proctectomia é de fundamental importância,

cabendo ao patologista a dissecação minuciosa da peça e a recuperação e avaliação do maior número de linfonodos possíveis (82).

Para se evitar o subestadiamento e assegurar a adequabilidade da ressecção cirúrgica e do exame anátomo-patológico, a maioria das principais sociedades de oncologia e coloproctologia recomenda que no mínimo 12 linfonodos sejam identificados em peças cirúrgicas de pacientes com adenocarcinoma colorretal tratados com excisão total do mesorreto (52-59).

A maioria dos serviços especializados não encontra grandes dificuldades em obter esse número mínimo de linfonodos em peças de pacientes com adenocarcinoma de cólon e do reto que não foram tratados com terapia neoadjuvante. Entretanto, tal fato não se repete quando analisamos apenas pacientes com adenocarcinoma de reto inicialmente submetidos à terapia neoadjuvante. Nesse grupo é frequente a observância de menos do que 12 linfonodos em peças de proctectomia, independente da adequabilidade da técnica operatória e do exame anátomo-patológico (41,43,83). Além disso, existe correlação direta entre a intensidade da resposta tumoral e menor número de linfonodos obtidos de peças cirúrgicas de pacientes com adenocarcinoma de reto tratados com rádio-quimioterapia neoadjuvante seguida de excisão total do mesorreto (39,41).

Portanto, nosso estudo teve como objetivo principal responder a uma pergunta ainda em aberto na literatura: Qual o real papel prognóstico dos linfonodos mesorretais em pacientes com adenocarcinoma do reto tratados rádio-quimioterapia neoadjuvante?

Além disso, como a razão de linfonodos metastáticos tem se mostrado importante fator prognóstico para pacientes com adenocarcinoma colorretal (62-

64,84,85) decidimos investigar se tal capacidade prognóstica também existia na população do nosso estudo.

Para avaliar o papel prognóstico dos linfonodos mesorretais, desenhamos um estudo prospectivo não concorrente e utilizamos dados coletados em um dos principais centros de referência em cirurgia colorretal. Desse modo, pudemos atingir três requerimentos básicos para a qualidade do nosso estudo: tamanho de amostra maior que a da maioria dos estudos disponíveis, tempo de seguimento que permitisse a detecção de recidivas tumorais e óbitos e formas de tratamento e avaliação patológica que seguissem os padrões recomendados pela literatura especializada.

A primeira parte do nosso estudo consistiu na descrição da população estudada em aspectos que incluíam características demográficas, comorbidades, estadiamento clínico, procedimento cirúrgico, complicações cirúrgicas, dados histopatológicos e resultados oncológicos. Tal descrição teve como objetivo demonstrar que essa população apresentava características similares às populações de outros estudos disponíveis na literatura.

Como o período do estudo foi longo, diferentes cirurgiões e patologistas estiveram envolvidos no tratamento e análise das peças dos pacientes, o que poderia influenciar o número de linfonodos identificados nas peças. Para avaliar essa questão, realizamos um modelo de regressão logística que incluía como variável independente a data da operação e diversos outros fatores associados a mais ou menos linfonodos identificados.

Para avaliarmos os efeitos oncológicos do número de linfonodos examinados categorizamos a população estudada em dois grupos de acordo com o número de linfonodos examinados. Para tal, 12 linfonodos foi o número utilizado como ponto de corte para divisão dos grupos, pois esse é o número mínimo de

linfonodos a serem examinados conforme recomendado pelo *AJCC Cancer Staging Manual* (55).

Para nos certificarmos que os grupos de pacientes diferiam apenas quanto ao número de linfonodos identificados comparamos as características demográficas, comorbidades, estadiamento clínico, procedimento cirúrgico, complicações cirúrgicas e dados histopatológicos.

Para avaliação da capacidade prognóstica do número de linfonodos examinados comparamos os resultados oncológicos dos grupos estudados usando curvas de Kaplan-Meier e teste de log rank sum. Além disso, utilizamos também modelos de regressão de Cox, para poder ajustar os resultados para potenciais fatores de confusão como o estadiamento patológico e idade do paciente.

A razão de linfonodos metastáticos foi calculada dividindo o número de linfonodos metastáticos pelo número de linfonodos examinados. Para avaliarmos sua capacidade prognóstica a incluímos em um modelo de regressão de Cox que utilizou como variável dependente cada um dos resultados oncológicos estudados.

Nosso estudo está sujeito a algumas limitações. A primeira delas decorre da incapacidade de se obter dados completos para todas as variáveis estudadas, apesar de todos os esforços terem sido feitos para tal. Entretanto, todos os pacientes apresentavam dados completos no que concerne ao tratamento operatório, avaliação histo-patológica e resultados oncológicos. Além disso, o percentual de perda de dados não foi significativamente diferente entre os dois grupos estudados.

A segunda limitação é consequência da necessidade de longo tempo de seguimento para se estudar o objetivo desse estudo. Durante o período estudado diferentes cirurgiões e patologistas estiveram envolvidos no tratamento e análise das peças dos pacientes. Sendo assim, é possível que tenha havido alguma

variação de técnica operatória ou de análise histológica ao longo do tempo. Entretanto, todas as operações e avaliações histo-patológicas foram feitas na mesma instituição e sempre seguiram o padrão ouro preconizado pelas principais sociedades de coloproctologia, oncologia e patologia dos Estados Unidos da América. Além disso, é pouco provável que tais variações técnicas entre diferentes patologistas e cirurgiões favoreceriam algum dos grupos estudados.

Outra limitação é relativa ao tratamento neoadjuvante e adjuvante. Por ser um centro de referência quaternário, o Departamento de Cirurgia Colorretal recebe pacientes de serviços referenciadores de diversas cidades dos Estados Unidos e até mesmo de outros países. Por questões logísticas tais pacientes optam por receber tratamento neoadjuvante e adjuvante em centros próximos às suas residências, se dirigindo à Cleveland Clinic-OH para a operação e seguimento oncológico. Sendo assim, a maioria dos pacientes incluídos neste estudo recebeu tratamento neoadjuvante e/ou adjuvante fora da Cleveland Clinic. Contudo, tanto o tratamento neoadjuvante quanto o adjuvante realizados seguiram o padrão ouro preconizado pelas principais sociedades de coloproctologia, oncologia dos Estados Unidos da América. Portanto, é pouco provável que variações nos locais de tratamento neoadjuvante e adjuvante tenham alterado significativamente os nossos resultados. Além disso, a proporção de pacientes que recebeu tratamento neoadjuvante e adjuvante fora da Cleveland Clinic, não foi significativamente diferente entre os dois grupos e, portanto, não acreditamos que tais variações nos locais de tratamento possam ter favorecido algum dos grupos estudados.

A ausência de informações relativas à localização dos linfonodos na peça cirúrgica pode limitar nossas conclusões. As recomendações atuais do AJCC e CAP não orientam determinar a localização dos linfonodos na peça operatória. Sendo assim, não foi possível definir se os linfonodos examinados pertenciam ou

não a uma área localizada dentro dos campos de irradiação. Futuros estudos sobre os efeitos nodais da rádio-quimioterapia neoadjuvante devem levar em consideração a localização dos linfonodos em relação ao campo de irradiação.

Em relação aos resultados do nosso estudo, a amostra incluída apresenta características similares e tamanho superior à maioria das amostras de outros trabalhos que versam sobre o mesmo assunto (40-43,45,47,49). Além do mais, o número de linfonodos identificados foi maior que o reportado em diversos outros trabalhos (40,41,43-45,47,49,50) evidenciando assim a adequabilidade da dissecação linfonodal realizada nas peças estudadas. Além disso, a proporção de pacientes tratados com amputação abdominoperineal era similar à encontrada em outros serviços de referência (84-86).

A cirurgia laparoscópica foi raramente utilizada durante o período estudado. Tal fato foi devido à ausência de clara evidência científica sobre a segurança deste método para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma do reto extraperitoneal durante o período estudado.

Quando comparamos os grupos ≥ 12 linfonodos vs < 12 linfonodos, pudemos observar que não havia diferenças significativas em relação aos demográficos, comorbidades, estadiamento pré rádio-quimioterapia neoadjuvante, esquema de rádio-quimioterapia neoadjuvante ou tipo de operação realizada. Entretanto, o grupo < 12 linfonodos apresentava tumores significativamente mais precoces e maior taxa de resposta patológica completa, o que está de acordo com o trabalho de Mignanelli e colaboradores que demonstrou que quanto maior a resposta tumoral menor o número de linfonodos identificados (39).

Quando comparamos os resultados oncológicos entre os grupos estudados verificamos que, ao contrário do que podia se esperar, o grupo < 12 linfonodos não apresentava pior sobrevida global ou livre de doença. Além disso, nenhum

paciente deste grupo recidivou localmente durante todo o tempo de seguimento. Inicialmente imaginamos que esse achado era consequência de haver no grupo 12 linfonodos maior proporção de pacientes com resposta patológica completa, que constitui importante fator prognóstico positivo para recidiva local. Entretanto o modelo de regressão de Cox, que incluía estadiamento patológico, demonstrou que o encontro de menos de 12 linfonodos era independentemente associado ao não desenvolvimento de recidiva local.

Curiosamente, o estadiamento do tumor não foi significativamente associado a melhores desfechos oncológicos no modelo de regressão de Cox. No entanto, nenhum paciente com resposta patológica completa recidivou localmente e apenas três deles sofreram recorrência à distância. Portanto, é possível que, se o estadiamento patológico tivesse sido agrupado em resposta patológica completa vs. outros estadiamentos, uma associação positiva entre a resposta do tumor e melhora dos resultados oncológicos teria sido demonstrada. Entretanto, como o *downstaging* parcial também se associa à melhores resultados oncológicos (87), optamos por utilizar a variável estadiamento patológico em sua totalidade ao invés de categorizá-la em resposta patológica completa vs. outros estadiamentos.

Os nossos achados sobre a ausência de efeito deletério do menor número de linfonodos identificados na sobrevida dos pacientes também é apoiada por outros estudos. Habr-Gama e colaboradores (41) demonstraram que a sobrevida livre de doença em 5 anos de pacientes com câncer retal tratados com terapia neoadjuvante e sem linfonodos identificáveis na peça cirúrgica era semelhante à de pacientes com estadiamento patológico N0 e significativamente melhor do que à de pacientes com estadiamento patológico N(+). Em um estudo com uma população de pacientes semelhante à nossa, Rullier e colaboradores

(88) também foram incapazes de identificar qualquer relação entre o número examinados e a sobrevida dos pacientes.

Singularmente, em nosso estudo investigamos especificamente diversos resultados oncológicos e conseguimos detectar forte associação positiva entre < 12 linfonodos identificados e excelente controle local da doença. Tal fato representa contribuição original para literatura e com implicações diretas para a prática clínica.

Embora esta associação entre um menor número de linfonodos identificados e melhor controle local da doença possa não parecer intuitiva, ela é consistente com documentados efeitos da radioterapia no tecido linfonodal. A rádio-quimioterapia neoadjuvante pode causar destruição linfocitária induzida por radioterapia resultando destruição do estroma e fibrose linfonodal provocando assim alterações morfológicas o que os torna difícil de detectar (89,90). Assim sendo, é possível que os pacientes com menor número de linfonodos identificados tenham recebido radiação mais efetiva ou possuam apresentem tecidos com biologia molecular mais rádio-sensível o que faz com que nestes pacientes a rádio-quimioterapia neoadjuvante tenha sido mais eficaz e resultado em melhor da resposta do tumor e conseqüente melhor controle local da doença.

A razão de linfonodos metastáticos mostrou-se importante fator prognóstico para os resultados oncológicos sobrevida global, sobrevida livre de doença e recidiva à distância, com maiores valores estando associados à piores resultados. Entretanto, tal correlação não foi observada no que diz respeito às taxas de recidiva local. Conforme demonstramos em nosso estudo, em pacientes com adenocarcinoma de reto tratados com rádio-quimioterapia neoadjuvante, um menor número de linfonodos examinados é associado à melhor controle local da doença. Sendo assim, aumentos na razão de linfonodos metastáticos causados

pela redução do número de linfonodos examinados não resultariam em pior prognóstico, o que explicaria a incapacidade dessa razão em prever as taxas de recidiva local.

Os achados do nosso estudo apresentam implicações que podem afetar diretamente a prática clínica, não somente em relação ao aconselhamento do paciente mas também em relação ao uso de quimioterapia adjuvante. Atualmente o *National Comprehensive Cancer Network* recomenda que pacientes com câncer de reto submetidos à rádio-quimioterapia neoadjuvante sejam também submetidos à terapia adjuvante, independente da resposta à primeira (52). Entretanto, alguns autores embasados em recentes publicações quanto ao excelente prognóstico de pacientes com alta resposta tumoral (35,87,90) têm divergido quanto a essa recomendação e têm individualizado a necessidade ou não de terapia adjuvante. Sendo assim, ao demonstrarmos que um número menor de linfonodos encontrados nas peças operatórias não representa fator de pior prognóstico para a sobrevida e recidiva à distância e é associado à excelente prognóstico quanto ao controle local, trazemos informações importantes à coloproctologistas e oncologistas clínicos a serem levadas em consideração na individualização do tratamento quimioterápico adjuvante.

Estudos futuros são necessários para avaliar, do ponto de vista biomolecular, quais são os fatores associados à maior rádio-sensibilidade tecidual e conseqüente controle da doença.

6) CONCLUSÃO

Desde que os princípios oncológicos da excisão total do mesorreto sejam seguidos e que a avaliação histopatológica siga os padrões de qualidade preconizados, a identificação de menos de 12 linfonodos em peças cirúrgicas de pacientes com adenocarcinoma do reto inicialmente tratados com terapia neoadjuvante não deve ser vista como fator de pior prognóstico, mas sim como marcador de maior resposta tumoral e melhor controle local da doença.

A razão de linfonodos metastático deve ser utilizada como fator prognóstico para sobrevida e recidiva à distância em pacientes com adenocarcinoma de reto tratados com rádio-quimioterapia neoadjuvante. Entretanto, não possui capacidade de prognosticar recidiva local nesses pacientes.

7) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Cancer Research UK. Worldwide cancer statistics. 2012; Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/world/cancer-worldwide-the-global-picture>. Accessed 03/18, 2013.
- (2) American Cancer Society. Colorectal cancer. 2013; Available at: <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancer-key-statistics>. Accessed 03/18, 2013.
- (3) World Health Organization. Globocan 2008. 2013; Available at: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>. Accessed 3/16, 2013.
- (4) Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2006 Dec 1;119(11):2657-2664.
- (5) Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer* 2007 Feb 1;120(3):664-671.
- (6) Bingham SA, Norat T, Moskal A, Ferrari P, Slimani N, Clavel-Chapelon F, et al. Is the association with fiber from foods in colorectal cancer confounded by folate intake? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Jun;14(6):1552-1556.
- (7) Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007 Dec;16(12):2533-2547.

(8) INCA-Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012 - Incidência de Câncer no Brasil. 2012; Available at: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>.

Accessed 02/13, 2013.

(9) Campos FG, Regadas FS, Pinho M. Tratado de Coloproctologia. 1st ed. São Paulo: Atheneu; 2012.

(10) Beck DE, Roberts PL, Saclarides TJ, Senagore AJ, Stamos MJ, Wexner SD. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. 2nd ed. New York: Springer; 2011.

(11) Corman ML, Nicholls RJ, Fazio VW, Bergamaschi R. Corman's Colon and Rectal Surgery. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

(12) Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, Rybicki LA, Fazio VW. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. Surgery 1998 Oct;124(4):612-7; discussion 617-8.

(13) GOLIGHER JC, DUKES CE, BUSSEY HJ. Local recurrences after sphincter saving excisions for carcinoma of the rectum and rectosigmoid. Br J Surg 1951 Nov;39(155):199-211.

(14) Wilson SM, Beahrs OH. The curative treatment of carcinoma of the sigmoid, rectosigmoid, and rectum. Ann Surg 1976 May;183(5):556-565.

(15) Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? Br J Surg 1982 Oct;69(10):613-616.

- (16) Campos FG, Habr-Gama A, Nahas SC, Perez RO. Abdominoperineal excision: evolution of a centenary operation. *Dis Colon Rectum* 2012 Aug;55(8):844-853.
- (17) Miles WE. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet* 1908;2:1812-1813.
- (18) de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Dietz DW, Lavery IC, Fazio VW, Kalady MF. Prone or lithotomy positioning during an abdominoperineal resection for rectal cancer results in comparable oncologic outcomes. *Dis Colon Rectum* 2011 Aug;54(8):939-946.
- (19) Shihab OC, Heald RJ, Holm T, How PD, Brown G, Quirke P, et al. A pictorial description of extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Colorectal Dis* 2012 Oct;14(10):e655-60.
- (20) Stelzner S, Holm T, Moran BJ, Heald RJ, Witzigmann H, Zorenkov D, et al. Deep pelvic anatomy revisited for a description of crucial steps in extralevator abdominoperineal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2011 Aug;54(8):947-957.
- (21) West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008 Jul 20;26(21):3517-3522.

(22) West NP, Anderin C, Smith KJ, Holm T, Quirke P, European Extralevator Abdominoperineal Excision Study Group. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Br J Surg* 2010 Apr;97(4):588-599.

(23) Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997 Apr 3;336(14):980-987.

(24) Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Steup WH, Taat CW, Rutten HJ, Wiggers T, et al. Total mesorectal excision (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of primary rectal cancer. Prospective randomised trial with standard operative and histopathological techniques. Dutch ColoRectal Cancer Group. *Eur J Surg* 1999 May;165(5):410-420.

(25) Weinstein GD, Rich TA, Shumate CR, Skibber JM, Cleary KR, Ajani JA, et al. Preoperative infusional chemoradiation and surgery with or without an electron beam intraoperative boost for advanced primary rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Apr 30;32(1):197-204.

(26) European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. Does the addition of chemotherapy to preoperative radiation increase acute toxicity in patients with rectal cancer: report of 22921 EORTC phase III trial. 2013; Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002523>. Accessed 3/18, 2013.

(27) Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudelko M, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004 Jul;72(1):15-24.

(28) Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006 Oct 1;24(28):4620-4625.

(29) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004 Oct 21;351(17):1731-1740.

(30) NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990 Sep 19;264(11):1444-1450.

(31) Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer--when, why, and how? *N Engl J Med* 2004 Oct 21;351(17):1790-1792.

(32) de Campos-Lobato LF, Stocchi L, da Luz Moreira A, Geisler D, Dietz DW, Lavery IC, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer decreases distant recurrence and could eradicate local recurrence. *Ann Surg Oncol* 2011 Jun;18(6):1590-1598.

(33) de Campos-Lobato LF, Wells B, Wick E, Pronty K, Kiran R, Remzi F, et al. Predicting organ space surgical site infection with a nomogram. *J Gastrointest Surg* 2009 Nov;13(11):1986-1992.

(34) de Campos-Lobato LF, Alves-Ferreira PC, Lavery IC, Kiran RP. Abdominoperineal resection does not decrease quality of life in patients with low rectal cancer. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66(6):1035-1040.

(35) Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Jr, Silva e Sousa AH, Jr, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004 Oct;240(4):711-7; discussion 717-8.

(36) Wynn GR, Bhasin N, Macklin CP, George ML. Complete clinical response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: opinions of British and Irish specialists. *Colorectal Dis* 2010 Apr;12(4):327-333.

(37) Smith JD, Ruby JA, Goodman KA, Saltz LB, Guillem JG, Weiser MR, et al. Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. *Ann Surg* 2012 Dec;256(6):965-972.

(38) Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011 Dec 10;29(35):4633-4640.

(39) Mignanelli ED, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Lavery IC, Dietz DW. Downstaging after chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: is there more (tumor) than meets the eye? *Dis Colon Rectum* 2010 Mar;53(3):251-256.

(40) Wichmann MW, Muller C, Meyer G, Strauss T, Hornung HM, Lau-Werner U, et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg* 2002 Feb;137(2):206-210.

(41) Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Rawet V, Pereira DD, Sousa AH, et al. Absence of lymph nodes in the resected specimen after radical surgery for distal

rectal cancer and neoadjuvant chemoradiation therapy: what does it mean? *Dis Colon Rectum* 2008 Mar;51(3):277-283.

(42) Wang H, Safar B, Wexner S, Zhao R, Cruz-Correa M, Berho M. Lymph node harvest after proctectomy for invasive rectal adenocarcinoma following neoadjuvant therapy: does the same standard apply? *Dis Colon Rectum* 2009 Apr;52(4):549-557.

(43) de la Fuente SG, Manson RJ, Ludwig KA, Mantyh CR. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer reduces lymph node harvest in proctectomy specimens. *J Gastrointest Surg* 2009 Feb;13(2):269-274.

(44) Doll D, Gertler R, Maak M, Friederichs J, Becker K, Geinitz H, et al. Reduced lymph node yield in rectal carcinoma specimen after neoadjuvant radiochemotherapy has no prognostic relevance. *World J Surg* 2009 Feb;33(2):340-347.

(45) Klos CL, Shellito PC, Rattner DW, Hodin RA, Cusack JC, Bordeianou L, et al. The effect of neoadjuvant chemoradiation therapy on the prognostic value of lymph nodes after rectal cancer surgery. *Am J Surg* 2010 Oct;200(4):440-445.

(46) Ha YH, Jeong SY, Lim SB, Choi HS, Hong YS, Chang HJ, et al. Influence of preoperative chemoradiotherapy on the number of lymph nodes retrieved in rectal cancer. *Ann Surg* 2010 Aug;252(2):336-340.

(47) Marks JH, Valsdottir EB, Rather AA, Nweze IC, Newman DA, Chernick MR. Fewer than 12 lymph nodes can be expected in a surgical specimen after high-

dose chemoradiation therapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010 Jul;53(7):1023-1029.

(48) Morcos B, Baker B, Al Masri M, Haddad H, Hashem S. Lymph node yield in rectal cancer surgery: effect of preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010 Apr;36(4):345-349.

(49) Damin DC, Rosito MA, Contu PC, Tarta C, Ferreira PR, Kliemann LM, et al. Lymph node retrieval after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2012 Aug;16(8):1573-1580.

(50) Le M, Nelson R, Lee W, Mailey B, Duldulao M, Chen YJ, et al. Evaluation of lymphadenectomy in patients receiving neoadjuvant radiotherapy for rectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012 Nov;19(12):3713-3718.

(51) Wirtzfeld DA, Mikula L, Gryfe R, Ravani P, Dicks EL, Parfrey P, et al. Concordance with clinical practice guidelines for adjuvant chemotherapy in patients with stage I-III colon cancer: experience in 2 Canadian provinces. *Can J Surg* 2009 Apr;52(2):92-97.

(52) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. 2011; Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed November/3, 2012.

(53) Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med* 2000 Jul;124(7):1016-1025.

(54) Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000 Jul;124(7):979-994.

(55) Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti I. AJCC - Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2010.

(56) Misdraji J, Oliva E, Goldblum JR, Lauwers GY, Compton CC, Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinomas of the appendix. Arch Pathol Lab Med 2006 Oct;130(10):1433-1439.

(57) Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. Arch Pathol Lab Med 2009 Oct;133(10):1539-1551.

(58) Anthony T, Simmang C, Hyman N, Buie D, Kim D, Cataldo P, et al. Practice parameters for the surveillance and follow-up of patients with colon and rectal cancer. Dis Colon Rectum 2004 Jun;47(6):807-817.

(59) Benson AB,3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol 2004 Aug 15;22(16):3408-3419.

(60) Manilich EA, Kiran RP, Radivoyevitch T, Lavery I, Fazio VW, Remzi FH. A novel data-driven prognostic model for staging of colorectal cancer. J Am Coll Surg 2011 Nov;213(5):579-588, 588.e1-2.

(61) Choi HK, Law WL, Poon JT. The optimal number of lymph nodes examined in stage II colorectal cancer and its impact of on outcomes. *BMC Cancer* 2010 Jun 8;10:267-2407-10-267.

(62) Kim JY, Chung SM, Choi BO, Lee IK, An CH, Won JM, et al. Prognostic significance of the lymph node ratio regarding recurrence and survival in rectal cancer patients treated with postoperative chemoradiotherapy. *Gut Liver* 2012 Apr;6(2):203-209.

(63) Lee SD, Kim TH, Kim DY, Baek JY, Kim SY, Chang HJ, et al. Lymph node ratio is an independent prognostic factor in patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *Eur J Surg Oncol* 2012 Jun;38(6):478-483.

(64) Klos CL, Bordeianou LG, Sylla P, Chang Y, Berger DL. The prognostic value of lymph node ratio after neoadjuvant chemoradiation and rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2011 Feb;54(2):171-175.

(65) American Joint Committee on Cancer. American Joint Committee on Cancer. 2013; Available at: <http://www.cancerstaging.org/>. Accessed 02/24, 2013.

(66) Greene FL, Sobin LH. The TNM system: our language for cancer care. *J Surg Oncol* 2002 Jul;80(3):119-120.

(67) Greene FL. The American Joint Committee on Cancer: updating the strategies in cancer staging. *Bull Am Coll Surg* 2002 Jul;87(7):13-15.

(68) Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. Chicago: Springer; 2002.

(69) Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery IC, et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg* 2009 Oct;250(4):582-589.

(70) 3rd JW, Thomas CR Jr FAU - Herman, Joseph,M., FAU HJ, Abdel-Wahab MF, Azad NF, Blackstock WF, et al. ACR appropriateness criteria(R) resectable rectal cancer. *Radiation oncology (London, England) JID* - 101265111 1026(1748-717; 1748-717).

(71) Roels SF, Duthoy WF, Haustermans KF, Penninckx FF, Vandecaveye VF, Boterberg T FAU,- De Neve, et al. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics JID* - 7603616 0807.

(72) Valentini VF, Beets-Tan R FAU - Borrás, Josep,M., FAU BJ, Krivokapic ZF, FAU LJ, Pahlman LF, et al. Evidence and research in rectal cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology JID* - 8407192 1105.

(73) Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radošević-Jelić L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006 Sep 14;355(11):1114-1123.

(74) FAU HR, Wenz FF, Post SF, Matzdorff AF, Laechelt S FAU - Hartmann, Jorg,T., FAU HJ, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *The lancet oncology JID* - 100957246 0815.

- (75) Silva LI. Lei No 10.741, de 1o de outubro de 203. 2003; Available at: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/L10.741.htm. Accessed 06/03, 2013.
- (76) World Health Organization. WHO | Obesity and overweight. 2013; Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed 04/03, 2013.
- (77) Uemura MF, Ikeda MF, Sekimoto MF, Noura SF, Ohue MF, Mizushima TF, et al. The features of late local recurrences following curative surgery for rectal cancer. Hepato-gastroenterology JID - 8007849 1211.
- (78) FAU PA, Wallace R FAU - McKee,,R.F., FAU MR, FAU AJ, FAU GJ, Edwards J FAU - Horgan,,P.G., et al. The relationship between tumour site, clinicopathological characteristics and cancer-specific survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland JID - 100883611 1120.
- (79) Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012 Jan-Feb;62(1):10-29.
- (80) Lavery IC, Lopez-Kostner F, Pelley RJ, Fine RM. Treatment of colon and rectal cancer. Surg Clin North Am 2000 Apr;80(2):535-69, ix.
- (81) Jorge JMN, Habr-Gama A. Anatomy and Embryology of the Colon, Rectum and Anus. In: Wolf BG, Fleshman JW,Jr., Beck DE, Pemberton JH, Wexner SD, editors. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery; 2007. p. 1-22.

(82) Kidner TB, Ozao-Choy JJ, Yoon J, Bilchik AJ. Should quality measures for lymph node dissection in colon cancer be extrapolated to rectal cancer? *Am J Surg* 2012 Dec;204(6):843-7; discussion 847-8.

(83) Govindarajan A, Gonen M, Weiser MR, Shia J, Temple LK, Guillem JG, et al. Challenging the feasibility and clinical significance of current guidelines on lymph node examination in rectal cancer in the era of neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2011 Dec 1;29(34):4568-4573.

(84) Park IJ, You YN, Agarwal A, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012 May 20;30(15):1770-1776.

(85) Huebner M, Wolff BG, Smyrk TC, Aakre J, Larson DW. Partial pathologic response and nodal status as most significant prognostic factors for advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *World J Surg* 2012 Mar;36(3):675-683.

(86) Lee SH, Hernandez de Anda E, Finne CO, Madoff RD, Garcia-Aguilar J. The effect of circumferential tumor location in clinical outcomes of rectal cancer patients treated with total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2005 Dec;48(12):2249-2257.

(87) de Campos-Lobato LF, Stocchi L, da Luz Moreira A, Kalady MF, Geisler D, Dietz D, et al. Downstaging without complete pathologic response after neoadjuvant treatment improves cancer outcomes for cIII but not cII rectal cancers. *Ann Surg Oncol* 2010 Jul;17(7):1758-1766.

(88) Rullier A, Laurent C, Capdepon M, Vendrely V, Belleanne G, Bioulac-Sage P, et al. Lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma: number, status, and impact on survival. *Am J Surg Pathol* 2008 Jan;32(1):45-50.

(89) Shvero J, Koren R, Marshak G, Sadov R, Hadar T, Yaniv E, et al. Histological changes in the cervical lymph nodes after radiotherapy. *Oncol Rep* 2001 Jul-Aug;8(4):909-911.

(90) Fajardo LF. Effects of ionizing radiation on lymph nodes. A review. *Front Radiat Ther Oncol* 1994;28:37-45.

(91) de Campos-Lobato LF, Stocchi L, da Luz Moreira A, Geisler D, Dietz DW, Lavery IC, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer decreases distant recurrence and could eradicate local recurrence. *Ann Surg Oncol* 2011 Jun;18(6):1590-1598.

8) APÊNDICES

8.1) APÊNDICE 1: ESTADIAMENTO DE ACORDO COM A ÚLTIMA EDIÇÃO DO MANUAL DE ESTADIMENTO DO AJCC VIGENTE NA OCASIÃO DO ESTUDO (6ª EDIÇÃO)

De acordo com a 6ª edição do AJCC o sistema TNM é constituído por três distintos componentes, a saber:

T: refere-se ao grau de penetração tumoral na parede do órgão;

N: refere-se à presença de metástases linfonodais;

M: refere-se à presença ou não de metástase à distância.

No que diz respeito aos adenocarcinomas de reto, o componente T é subdividido da seguinte maneira:

Tx: Não é possível definir o grau de penetração tumoral na parede retal;

T0: Sem evidência de adenocarcinoma na peça estudada;

Tis: Células de adenocarcinoma confinadas à membrana basal ou lâmina própria, contudo, sem ultrapassar a muscular da mucosa e atingir a submucosa;

T1: Tumor invade a submucosa;

T2: Tumor invade a muscular própria;

T3: Tumor atravessa a muscular própria e chega a tecidos não peritonizados perirretais;

T4: Tumor invade diretamente ou é aderente a outros órgãos ou estruturas.

O componente N apresenta as seguintes subdivisões:

Nx: Não é possível avaliar o tecido linfonodal;

N0: Ausência de metástases linfonodais;

N1: Acometimento metastático de um a três linfonodos regionais;

N2: Acometimento metastático de quatro ou mais linfonodos regionais.

O componente M é subdividido em:

Mx: Não é possível determinar a presença ou ausência de metástases à distância;

M0: Ausência de metástases à distância;

M1: Presença de metástases à distância.

O estadiamento final TNM é formado através da combinação dos componentes TNM da seguinte maneira:

Estadiamento 0: TisN0M0

Estadiamento I: T1N0M0 e T2N0M0

Estadiamento IIA: T3N0M0

Estadiamento IIB: T4N0M0

Estadiamento IIIA: T1N1M0 e T2N1M0

Estadiamento IIIB: T3N1M0 e T4N1M0

Estadiamento IIIC: T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0 e T4N2M0

Estadiamento IV: T1N0M1, T2N0M1, T3N0M1, T4N0M1, T1N1M1, T2N1M1, T3N1M1, T4N1M1, T1N2M1, T2N2M1, T3N2M1 e T4N2M1

Sendo assim, foram incluídos neste estudo pacientes que aos exames de estadiamento por imagem apresentavam tumores classificados como T3N0M0, T4N0M0, T1N1M0, T2N1M0, T3N1M0, T4N1M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0 e T4N2M0, ou seja, estadiamento por imagem IIA, IIB, IIIA, IIIB e IIIC.

8.2) APÊNDICE 2: DESCRIÇÃO DA TÉCNICA OPERATÓRIA UTILIZADA NO TRATAMENTO DOS PACIENTES AVALIADOS NESTE ESTUDO

8.2.1) RESSECÇÃO ANTERIOR DO RETO

Quando não havia invasão do complexo esfinteriano a excisão total do mesorreto era realizada por ressecção anterior do reto.

O paciente sob anestesia geral era colocado em posição de Lloyd-Davies. Um cateter de Foley do tipo cogumelo era introduzido no interior do reto e este era irrigado com solução de cloreto de sódio 0,9%. O cateter era então acoplado a um saco coletor que era fixado à mesa de cirurgia. O abdome era preparado com solução degermante de iodopovidona 10% ou de clorexidina 4%. Campos estéreis eram colocados e era realizada celiotomia mediana trans-umbilical. Os planos da parede abdominal eram então dissecados até a cavidade abdominal, que era então explorada em busca de lesões metastáticas e tumores sincrônicos entre outros.

A reflexão peritoneal esquerda era incisada e o cólon esquerdo era mobilizado até que fosse possível identificar o ureter esquerdo. A incisão da reflexão peritoneal era então estendida até a flexura esplênica. A artéria retal superior era então identificada e o plano entre esta e o plexo hipogástrico era dissecado cranialmente até sua origem na artéria mesentérica inferior. A dissecção continuava ao longo da artéria mesentérica inferior até sua origem na aorta. Nessa região a artéria mesentérica inferior era seccionada entre duas pinças de Kocher e ligada com fio de Catgut cromado número 1.

Posteriormente a artéria cólica esquerda era identificada próxima a sua origem na artéria mesentérica inferior aonde era seccionada entre duas pinças de Kocher e ligada com fio Catgut cromado número 0. A veia mesentérica inferior era

então identificada próximo à borda inferior do pâncreas, aonde seccionada entre duas pinças de Kelly e ligada com fio Catgut cromado número 0, completando assim toda a mobilização cólon esquerdo e flexura esplênica.

O mesocólon esquerdo era então ligado proximalmente à ligadura da artéria mesentérica inferior até a parede do cólon esquerdo que era então parcialmente seccionada e ligada com grampeador linear após confirmação de sangramento pulsátil.

O cólon sigmóide era então fletido anteriormente e o plano entre a artéria retal superior e o plexo hipogástrico era identificado. Esse plano era dissecado no sentido caudal até o anel pélvico. Nesse ponto os nervos hipogástricos e ambos ureteres eram identificados e a dissecção posterior do reto era iniciada no plano situado entre a fáscia própria do reto e a fáscia pré sacral até a extremidade do cóccix.

Nos pacientes com tumores do reto inferior a dissecção se estendia além do cóccix sendo incisada a fáscia de Waldeyer e adentrando ao plano infra-elevador até o assoalho pévico.

A dissecção progredia lateralmente tendo como referência o plano dissecado posteriormente e mantendo – se medial aos ureteres e nervos pré-sacrais. As asas laterais do reto eram identificadas e seccionadas com bisturi elétrico. Caso a asa lateral contivesse vasos retais médios mais calibrosos ela era seccionada entre duas pinças de Kocher e ligada com fio Catgut cromado número 1.

Nos tumores de reto inferior a dissecção lateral continuava caudalmente e incluía a liberação do canal anal das fibras mediais do músculo puborretal.

Quando as disseções lateral e posterior estava completas se iniciava a disseção anterior. O peritônio era seccionado sob a bolsa reto-uterina (em mulheres) ou reto-vesical (em homens). A disseção era então iniciada entre a parede anterior do reto e a fáscia de Denonvilliers e estendida caudalmente até ao nível das disseções posterior e lateral. Nesse ponto um grampeador linear articulado era introduzido na pelve. O cateter de Foley inicialmente introduzido no reto era removido, o grampeador era fechado e era realizado toque retal para certificar de que margem distal encontrava-se livre de tumor e que estruturas vizinhas, como a parede posterior da vagina, não haviam sido incluídas na linha de grampeamento. Após isso o grampeador era disparado e a peça cirúrgica era removida.

O coto distal do cólon esquerdo era então aberto e realizava-se sutura em bolsa usando fio de polipropileno número 0. A ogiva de grampeador circular de 31mm ou 33mm era inserida no coto distal e a sutura em bolsa era tracionada e amarrada ao redor da haste da ogiva.

Nos pacientes com tumores da porção distal do reto inferior realizava-se, no coto distal do cólon esquerdo, reservatório por meio de bolsa cólica em J medindo 5 cm ou coloplastia. Quando a bolsa em J era realizada, confeccionava-se sutura em bolsa com fio de polipropileno número 0 no ponto mais caudal da bolsa e a ogiva de grampeador circular de 31mm ou 33mm era introduzida nessa região. A seguir a sutura em bolsa era tracionada e amarrada ao redor da haste da ogiva.

Quando a coloplastia era realizada, também se confeccionava sutura em bolsa no coto distal do cólon esquerdo usando fio de polipropileno número 0. A ogiva de um grampeador circular de 31mm ou 33mm era inserida no interior da sutura em bolsa que era então tracionada e amarrada ao redor da haste da ogiva.

Um grampeador circular de 31 ou 33 mm era então introduzido no canal anal e sua extremidade posicionada na linha de grampeamento do coto retal. A haste perfurante do grampeador era então exposta perfurando o coto retal no centro da linha de grampeamento.

A ogiva então era acoplada à haste perfurante e o grampeador era fechado. Antes de disparar o grampeador certificava-se de que estruturas circunjacentes não haviam sido incluídas na linha de grampeamento e confirmava-se de que cólon abaixado não se encontrava tracionado ou torcido em seu próprio eixo.

Após a confecção da anastomose colorretal ou coloanal realizava-se ileostomia em alça. Efetuava-se incisão circular na parede abdominal em região previamente marcada por estomaterapêuta e geralmente localizada do quadrante inferior direito do abdome.

Os planos da parede abdominal eram então dissecados até a cavidade e a alça íleal situada o mais próximo possível do ceco era exteriorizada por essa incisão circular.

Procedia-se então a revisão da cavidade e da hemostasia. Um dreno de sucção era colocado na pelve próximo à anastomose e exteriorizado pela parede abdominal. Os planos musculares da incisão mediana era fechada com sutura contínua com fio duplo de polidioxanona número 1. A região subcutânea era irrigada, a pele fechada com grampeador de pele e o curativo era realizado.

Finalmente, o segmento ileal era aberto e a ileostomia em alça com boca dominante era confeccionada.

8.2.2) AMPUTAÇÃO ABDOMINOPERINEAL DO RETO

8.2.2.A) Tempo abdominal

Quando havia invasão do complexo esfíncteriano ou o volume tumoral impedia a realização de ressecção anterior do reto a excisão total do mesorreto era realizada por meio de amputação abdominoperineal do reto.

O paciente sob anestesia geral era colocado em posição de Lloyd-Davies. Um cateter de Foley do tipo cogumelo era introduzido no interior do reto e este era irrigado com solução de cloreto de sódio 0,9%. O cateter era então acoplado a um saco coletor que era fixado à mesa de cirurgia. O abdome era preparado com solução degermante de iodopovidona 10% ou de clorexidina 4%. Campos estéreis eram colocados e era realizada celiotomia mediana trans-umbilical. Os planos da parede abdominal eram então dissecados até a cavidade abdominal, que era então explorada em busca de lesões metastáticas e tumores sincrônicos entre outros.

A reflexão peritoneal esquerda era incisada e o cólon esquerdo era mobilizado até que fosse possível identificar o ureter esquerdo. A artéria retal superior era então identificada e o plano entre esta e o plexo hipogástrico era dissecado cranialmente até sua origem na artéria mesentérica inferior. A dissecação continuava ao longo da artéria mesentérica inferior até sua origem na aorta. Nessa região a artéria mesentérica inferior era seccionada entre duas pinças de Kocher e ligada com fio de Catgut cromado número 1.

O mesocólon esquerdo era então ligado proximalmente à ligadura da artéria mesentérica inferior até a parede do cólon esquerdo que era então parcialmente seccionada e ligada com grampeador linear após confirmação de sangramento pulsátil.

O cólon sigmóide era então fletido anteriormente e o plano entre a artéria retal superior e o plexo hipogástrico era identificado. Esse plano era então dissecado no sentido crânio caudal até o anel pélvico. Nesse ponto os nervos hipogástricos e ambos ureteres eram identificados e a dissecção posterior do reto era iniciada no plano situado entre a fáscia própria do reto e a fáscia pré sacral até o terço médio do cóccix.

A dissecção então era estendida lateralmente tendo como referência o plano dissecado posteriormente e mantendo – se medial aos ureteres e nervos pré sacrais. As asa laterais do reto eram identificadas e seccionadas com bisturi elétrico. Caso a asa lateral contivesse vasos retais médios mais calibrosos ela era seccionada entre duas pinças de Kocher e ligada com fio Catgut cromado número 1.

Quando as dissecções lateral e posterior estava completas se iniciava a dissecção anterior. O peritônio era seccionado sob a bolsa reto-uterina (em mulheres) ou reto-vesical (em homens). A dissecção era então iniciada entre a parede anterior do reto e a fáscia de Denonvilliers e estendida caudalmente até o terço superior da vagina em mulheres e região das vesículas seminais em homens, encerrando neste ponto a dissecção pélvica por via abdominal.

8.2.2.B) Tempo perineal

A dissecção perineal era realizada com os pacientes tanto na posição de litotomia quanto na posição pronada. Independentemente da posição adotada os mesmo planos de dissecção eram mantido.

8.2.2.B.1) *Posição do paciente durante a dissecção perineal: Litotomia*

Ao fim da dissecção abdominal a abertura cavidade abdominal era protegida

por campos cirúrgicos estéreis, as pernas eram elevadas e o paciente era colocado posição de litotomia. A sonda de Foley do tipo cogumelo inicialmente inserida no reto era removida e assim como realizado na região abdominal, a região perineal era preparada com solução degermante de iodopovidona 10% ou de clorexidina 4% e campos cirúrgicos estéreis eram posicionados. O cirurgião principal se posicionava assentado entre as pernas do paciente e de frente ao períneo do mesmo.

Uma sutura em bolsa utilizando fio de poliglactinina número 1 era confeccionada ao redor do ânus. A sutura então era tracionada e amarrada fechando o orifício anal. Realizava-se então incisão elíptica tendo como referência posterior a ponta do cóccix, lateral as tuberosidades isquiáticas e anterior o septo retovaginal em mulheres e o terço médio entre a base do escroto e ânus em homens.

A dissecação era então realizada lateralmente a partir da incisão cutânea até a inserção dos músculos elevadores do ânus na parede lateral da pelve e posteriormente até o encontro da região de dissecação abdominal. Anteriormente a dissecação seguia o plano entre a próstata e o reto ou entre a vagina e o reto ao longo desse plano até o encontro do plano de dissecação abdominal. O reto era exteriorizado por via perineal anteriormente e evertido posteriormente. A dissecação posterior era finalmente completada.

A hemostasia era realizada e a região perineal era irrigada. Os planos musculares remanescentes eram fechados com pontos simples com fio de poliglactinina número 1. A pele perineal era fechada com pontos de Donatti também com fio de poliglactinina número 1.

O paciente era novamente colocado em posição de Lloyd-Davies. Realizava-se incisão circular em região previamente marcada por estomaterapêuta, geralmente localizada do quadrante inferior esquerdo abdome. Por essa incisão exteriorizava-se o coto de cólon esquerdo. Um dreno de sucção era posicionado na pelve através de incisão no terço inferior do abdome e plano músculo-aponeurótico da celiotomia era fechado com sutura contínua com o fio duplo de polidioxanona número 1. A região subcutânea era irrigada, a pele fechada com grampeador de pele e o curativo era realizado. O coto distal do cólon esquerdo era aberto e uma colostomia terminal confeccionada.

Nos pacientes em que a dissecação pélvica perineal foi realizada como o paciente na posição prona, ao fim da dissecação abdominal realizava-se incisão circular em região previamente marcada por estomaterapêuta, geralmente localizada do quadrante inferior esquerdo abdome. Por essa incisão exteriorizava-se o coto de cólon esquerdo. Um dreno de sucção era posicionado na pelve posteriormente ao reto através de incisão no terço inferior do abdome. Um anel metálico era amarrado ao coto proximal do reto com fita cardíaca, que por sua vez era fletido posteriormente e posicionado na pelve. O plano músculo-aponeurótico da celiotomia era fechado com pontos contínuos com o fio duplo de polidioxanona número 1. A região subcutânea era irrigada, a pele fechada com grampeador de pele e o curativo era realizado. O coto distal do cólon esquerdo era aberto, a colostomia terminal era confeccionada e uma bolsa de colostomia era colocada.

Os campos cirúrgicos eram removidos e o paciente era girado 180° ao logo do eixo crânio caudal e posicionado em decúbito ventral. Um coxim cilíndrico era posicionado transversalmente sob a pelve elevando-a e outro coxim cilíndrico era colocado transversalmente sob o terço superior do tórax, conforme demonstrado na

figura 15.

Figura 15: Disposição do paciente durante a dissecação perineal na posição prono



Fonte: Cedido por Ian C. Lavery e Victor W Fazio

A sonda de Foley do tipo cogumelo inicialmente inserida no reto era então removida e assim como realizado na região abdominal, a região perineal era preparada com solução degermante de iodopovidona 10% ou de clorexidina 4%, campos cirúrgicos estéreis eram colocados e o cirurgião principal se posicionava lateralmente ao paciente.

Uma sutura em bolsa utilizando fio de poliglactinina número 1 era confeccionada ao redor do ânus. A sutura então era tracionada e amarrada fechando o orifício anal. Realizava-se então incisão elíptica tendo como relação posterior a ponta do cóccix, lateral as tuberosidades isquiáticas e anterior o septo retovaginal em mulheres e o terço médio entre a base do escroto e ânus em homens.

A disseção era então realizada lateralmente a partir da incisão cutânea até a inserção dos músculos elevadores na parede lateral da pelve e posteriormente até o encontro da região de disseção abdominal. Posteriormente a disseção seguia o plano da incisão elíptica até a o encontro da disseção abdominal O anel metálico era localizado e tracionado evertendo o reto posteriormente. Após a eversão do reto o plano entre este e a próstata ou a vagina era dissecado no sentido crânio caudal até a completa remoção da peça operatória.

A hemostasia era então realizada e a região perineal era irrigada. O dreno de sucção inserido por via abdominal era reposicionado na pelve. Os planos musculares remanescentes eram fechados com pontos simples com fio de poliglactinina número 1. A pele perineal era fechada com pontos de Donatti também com fio de poliglactinina número 1.