

**HELOISA GUEDES MÜSSNICH**

**SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES COM  
ADENOCARCINOMA PRIMÁRIO DE RETO**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul para obtenção do título de  
Mestre em Medicina: Cirurgia

Orientador: Prof. Dr. Pedro Gus

Co-orientador: Prof. Dr. Luís Fernando Moreira

Porto Alegre

Novembro, 2000

**DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)**

M989f Müssnich, Heloisa Guedes  
Fatores prognósticos e sobrevida no adenocarcinoma primário de reto/ Heloisa Guedes Müssnich; orient. Pedro Gus; co-orient. Luis Fernando Moreira. – Porto Alegre: UFRGS, 2000. 77 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia.

1. Adenocarcinoma. 2. Neoplasias de reto. 3. Fatores Prognósticos. I. Gus, Pedro. II. Moreira, Luis Fernando. III. Título.

CDD 616.994347

Bibliotecária Responsável  
Iara Breda de Azeredo  
CRB 10/1379

Esta dissertação segue os requisitos de uniformização de trabalhos científicos submetidos a jornais biomédicos do Comitê Internacional de Editores Médicos - Estilo Vancouver.

Aos meus pais, João e Berenice,

ao Arhan,

ao Sôro,

aos meus irmãos, Eliana, Alexandre e Déborah,

aos meus filhos, Jerônimo e Isabel,

Por tudo.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Pedro Gus, pela confiança que sempre depositou em meu trabalho e por tudo que significa na minha vida profissional.

Ao Prof. Dr. Luís Fernando Moreira - não existem palavras para expressar minha gratidão - pela compreensão, apoio, dedicação e estímulo incansáveis para a realização deste trabalho.

Ao Serviço de Coloproctologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que me acolheu em minha formação e para o qual devolvo este trabalho, com meu carinho.

A todos os funcionários do SAMIS/HCPA, nas pessoas das Sras. Hilda e Jacira, suas coordenadoras, pela recepção amigável e prestimosa.

Ao Serviço de Patologia do HCPA, pela cessão dos laudos anatomopatológicos e pelo atendimento amigável.

Ao Serviço de Oncologia, especialmente à sua equipe de enfermagem, pela cessão dos livros de registro interno das quimioterapias.

À equipe de Assistência Social do HCPA, em especial à sua coordenadora Márcia, pelo auxílio no contato com os pacientes.

Aos colegas Tatiana Simon, Marcelo Bellon dos Santos e Marcelo Pimentel, pelo inestimável auxílio na coleta de dados, revisão de literatura e apresentação dos dados preliminares do estudo na Semana Científica do HCPA em 1999.

Ao Dr. Mário Wagner, pelas palavras iluminadas e pelo competente auxílio na análise estatística.

À Eliana Guedes Müssnich, querida irmã, pela revisão deste trabalho e versão do resumo para a língua inglesa.

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, meus primeiros passos.

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA, em especial à Prof<sup>a</sup> Dra. Themis Reverbel da Silveira, grande exemplo.

A todo o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, meu berço. Em especial, aos professores e contratados, pelos ensinamentos. E aos funcionários, sempre tão amigos.

Ao Curso de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia, pela paciência e apoio, especialmente dos professores Luís Rhode, Cleber D. P. Kruehl, Orlando Wender, Adamastor H. Pereira e Walter José Koff.

À secretária do curso, Estela Maris E. Araripe, pela presteza e amizade.

Aos colegas do curso, com quem muito aprendi.

À família Chagastelles Pinto, por emprestar um pouco do seu paraíso para que eu pudesse trabalhar em paz.

Aos colegas de trabalho Ignácio Mallmann, Karen Mallmann, Adriano Staubus, Alexandre Lisbôa Neto, Elke Brodbeck, Denise Fattore e meu pai João Francisco Müssnich, pela amizade, compreensão e carinho. Que um dia eu possa retribuí-los.

Às minhas secretárias, Alda e Márcia, pela ajuda.

Aos amigos, pelas horas roubadas.

A todas as pessoas que ofereceram palavras, ombro e mãos nesta árdua caminhada.

Acima de tudo, agradeço aos pacientes, razão de todos os esforços, e seus familiares, tão cooperativos, pela compreensão e ajuda.

## RESUMO

O câncer colorretal é a terceira neoplasia mais freqüente no mundo ocidental. No reto encontram-se 30 a 57% dos casos, sendo 80% destes passíveis de alcançar pelo exame digital do reto. Apesar de inúmeros avanços diagnósticos e terapêuticos, ainda são detectados tardiamente. A sobrevida em 5 anos mantém-se em torno de 50%, e os aspectos clínico-patológicos são os critérios prognósticos disponíveis. O presente estudo objetiva avaliar a sobrevida e os fatores clínico-patológicos relacionados aos tumores de reto em nosso meio. Os prontuários de 112 pacientes com adenocarcinoma primário e único de reto submetidos a cirurgia eletiva, num período de 7 anos (1988 a 1995), foram revisados retrospectivamente quanto a: idade, sexo, CEA pré-operatório, tipo e curabilidade da cirurgia, recidiva, seguimento, sobrevida e histopatologia do tumor. Para análise da sobrevida utilizou-se o método de Kaplan-Meyer. Nas análises bivariada e estratificada, um valor de  $P < 0,05$  foi considerado significativo. O coeficiente de correlação de Kendall foi utilizado para comparação dos sistemas de estadiamento. No modelo multivariado, utilizou-se um IC de 90%. A média de idade foi de  $62,03 \pm 14,37$  anos, com 52% dos casos do sexo feminino. Sessenta e dois por cento dos tumores encontravam-se no reto distal. Foram submetidos a amputação do reto 56,3% dos casos, e os demais, a retossigmoidectomia, sendo 25 procedimentos não-curativos. Sessenta e quatro pacientes (57%) apresentaram recidiva tumoral (14,3% locorregional, 32,1% à distância, e 10,7% ambas). Quarenta e cinco pacientes (40%) faleceram da neoplasia. O tempo mediano de seguimento foi de 35,27 meses (14,5 – 57,63). A sobrevida em 5 anos foi de 51%, tendo reduzido proporcionalmente ao avanço dos estágios histopatológicos da doença ( $P < 0,001$ ). O sistema de estadiamento de Dukes/Astler-Coller se correlacionou significativamente com o sistema TNM ( $\tau = 0,91$ ). O adenocarcinoma

moderadamente diferenciado foi o mais freqüente (73,2%). A maioria dos tumores (68,2%) estendia-se até os tecidos perirretais; apenas 3,8% eram restritos à mucosa. Sessenta e sete pacientes tinham linfonodos positivos (29,4%, N1; e 30,3%, N2). Na classificação de Dukes/Astler-Coller, 14 eram estágio D; 55, C1 e C2; 15, B2; e 28, B1 e A. A localização do tumor no reto médio ou distal não influenciou a ocorrência dos óbitos, as recidivas, nem a curabilidade da cirurgia. Os tumores menos diferenciados ( $P=0,009$ ), com maior penetração na parede ( $P=0,013$ ), com envolvimento linfonodal ( $N2>N1$ ,  $P<0,001$ ), com cirurgia não-curativa ( $P=0,002$ ) e os que apresentaram recidiva ( $P<0,001$ ) influenciaram significativamente a mortalidade. A classificação de Dukes/Astler-Coller e a diferenciação tumoral ( $P=0,089$ ) foram fatores prognósticos independentes, bem como a penetração do tumor na parede retal ( $P=0,091$ ) e o comprometimento linfonodal ( $P<0,001$ ), quando excluída a classificação histopatológica. Os achados deste estudo estão de acordo com a literatura. Além da diferenciação tumoral, os fatores prognósticos identificados correspondem aos níveis de classificação dos sistemas de estadiamento vigentes, concordando com a observação de que estes ainda são os critérios prognósticos disponíveis. Este relato corrobora a predominância dos tumores em estágios avançados ao diagnóstico e a ausência de valor prognóstico da localização do tumor no reto.

**Palavras Chave:** Adenocarcinoma de reto. Fatores prognósticos. Sobrevida. Recidiva. Ressecção abdominoperineal. Ressecção anterior baixa. Reflexão peritoneal. Estadiamento histopatológico.

## ABSTRACT

Colorectal cancer is the third most common neoplasia in the Western world. About 30 to 57% of cases occur in the rectum, and, among these, 80% can be reached by digital rectal examination. However, most of them are diagnosed in advanced stages. Five-year survival rate is maintained at about 50% and clinicopathological features are still the prognostic criteria available. To evaluate survival and clinicopathological factors, the records of 112 patients submitted to elective resection of adenocarcinoma of the rectum from 1988 to 1995 were reviewed. Data were analysed as for: age, gender, preoperative serum level of CEA, type and curability of surgery, recurrence, follow-up, survival and tumor histopathology. Kaplan-Meyer method was used to analyse survival. Statistical significance on bivariate and stratified analysis was considered for a *P* value less than 0,05. Kendall correlation coefficient was used to compare histopathologic classifications. In the multivariate model, a 90% confidence interval was considered significant. Mean (SD) age was 62 (14) years and 52% of patients were female. Sixty-two percent of rectal tumors were distally located. Abdominoperineal resection was performed in 56% of cases and the remaining patients underwent low anterior resection. Twenty-five (22%) of these were non-curative procedures. Overall, recurrence was observed in 64 (57%) patients: local in 14%, distant in 32% and both in 10%. Forty-five patients (40%) died from disease. Median (range) follow-up was 35 (14 - 57) months. Five-year survival rate was 51% and reduced significantly by tumor progression (histopathologic stages; *P*<0,001). Both stage systems were well correlated ( $\tau=0,91$ ). Moderately differentiated adenocarcinoma was the most frequent tumor grade (73%). Most tumors (68%) extended to perirectal tissues, only 4% were confined to the mucosa. Positive lymph nodes were observed in 67 patients (30% each, N1 and N2). Fourteen patients were Dukes/Astler-Coller D stage;

55 were C1 or C2; 15 were B2; and 28 were B1 or A. Tumor location had no influence on deaths, recurrences or curability. On bivariate analysis, tumor grade ( $P=0,009$ ), depth ( $P=0,013$ ) or recurrence ( $P<0,001$ ), lymph node involvement ( $N2>N1$ ,  $P<0,001$ ), non-curative procedure ( $P=0,002$ ) related with poorer outcome. On multivariate analyses, Dukes/Astler-Coller stages and tumor grade ( $P=0,089$ ) were found to be independent prognostic factors, as well as depth of invasion and lymph node involvement, when excluding Dukes staging ( $P=0,091$  and  $<0,001$ , respectively). These findings are similar to those reported in the literature. Besides tumor grade, prognostic factors identified meet classification levels on current staging systems. Accordingly, these criteria are still the prognostic factors available. The present report corroborates the predominance of advanced stage tumours at diagnosis and the lack of prognostic value of tumor location in the rectum.

**Key Words:** Rectal adenocarcinoma. Prognostic factors. Survival. Recurrence. Miles operation. Low anterior resection. Peritoneal reflection. Histopathological staging.

## LISTA DE FIGURAS

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Figura 1. Curva de sobrevida .....</b>   | <b>42</b> |
| <b>Figura 2. Curvas de sobrevida pelos subgrupos de Dukes (A/B1; B2/C1; C2/D) .....</b> | <b>43</b> |

## LISTA DE TABELAS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Tabela 1. Comparação das classificações com subgrupos de Dukes .....</b>                                  | <b>36</b> |
| <b>Tabela 2. Características clínicas dos pacientes estudados .....</b>                                      | <b>39</b> |
| <b>Tabela 3. Características anatomopatológicas dos pacientes estudados .....</b>                            | <b>41</b> |
| <b>Tabela 4. Classificação da doença por estágios .....</b>  | <b>42</b> |
| <b>Tabela 5. Análise bivariada - características clínicas e óbito .....</b>                                  | <b>44</b> |
| <b>Tabela 6. Análise bivariada - características anatomopatológicas e óbito .....</b>                        | <b>45</b> |
| <b>Tabela 7. Análise bivariada - variáveis e localização do tumor .....</b>                                  | <b>46</b> |
| <b>Tabela 8. Análise estratificada de óbito por subgrupos de Dukes e recidiva .....</b>                      | <b>46</b> |
| <b>Tabela 9. Análise estratificada de óbito por subgrupos de Dukes e localização do<br/>tumor .....</b>      | <b>47</b> |
| <b>Tabela 10. Análise estratificada de óbito por subgrupos de Dukes e diferenciação<br/>tumoral .....</b>    | <b>47</b> |
| <b>Tabela 11. Modelo de Cox: risco de óbito segundo subgrupos de Dukes e<br/>diferenciação tumoral .....</b> | <b>48</b> |
| <b>Tabela 12. Modelo de Cox: risco de óbito segundo variáveis de interesse .....</b>                         | <b>48</b> |

## SUMÁRIO

|          |   |    |
|----------|---|----|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO</b> .....   | 13 |
| <b>2</b> | <b>OBJETIVOS</b> .....  | 15 |
| 2.1      | OBJETIVO PRIMÁRIO .....   | 15 |
| 2.2      | OBJETIVO SECUNDÁRIO .....   | 15 |
| <b>3</b> | <b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....  | 16 |
| 3.1      | ASPECTOS GERAIS .....   | 16 |
| 3.2      | ASPECTOS TERAPÊUTICOS .....   | 20 |
| 3.3      | ASPECTOS PROGNÓSTICOS .....   | 25 |
| <b>4</b> | <b>PACIENTES E MÉTODOS</b> .....  | 31 |
| 4.1      | DELINEAMENTO .....  | 31 |
| 4.2      | CRITÉRIOS DE SELEÇÃO .....  | 31 |
| 4.3      | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS .....  | 32 |
| 4.4      | SEGUIMENTO .....  | 33 |
| 4.5      | ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA .....   | 34 |
| 4.6      | CLASSIFICAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS E FATORES PROGNÓSTICOS<br>ESTUDADOS ..... | 35 |
| 4.7      | ANÁLISE ESTATÍSTICA .....   | 36 |
| 4.8      | ÉTICA .....   | 38 |
| <b>5</b> | <b>RESULTADOS</b> .....   | 39 |
| <b>6</b> | <b>DISCUSSÃO</b> .....  | 49 |
| <b>7</b> | <b>CONCLUSÕES</b> .....   | 60 |
| <b>8</b> | <b>PERSPECTIVAS</b> .....   | 61 |

|  |    |
|--|----|
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....                               | 62 |
| <b>ANEXO A – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS</b> ..... | 70 |
| <b>ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO</b> .....          | 72 |
| <b>ANEXO C - CARTA-CONTATO</b> .....                   | 73 |

## 1 INTRODUÇÃO

O carcinoma colorretal é um dos tumores malignos mais comuns no mundo ocidental, sendo a terceira causa de morte por neoplasia nos Estados Unidos da América e a segunda no Reino Unido. No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer, estimaram-se 17.630 novos casos de câncer colorretal em 1997, resultando em aproximadamente 6.850 mortes. No Rio Grande do Sul, corresponde à quarta causa de morte por neoplasia e à segunda causa de morte por tumor gastrointestinal.

Dentre os tumores colorretais, 30 a 57% dos casos encontram-se no reto, sendo 1/3 destes no reto distal. Isso é de fundamental importância, na medida em que a proximidade do ânus torna essas lesões mais acessíveis ao diagnóstico e à terapêutica precoces. Todavia, a grande maioria das lesões é diagnosticada em estágios avançados.

A cirurgia ainda é o pilar do tratamento, e o prognóstico no câncer retal depende consideravelmente de uma remoção cirúrgica precisa e completa. As dificuldades de acesso cirúrgico, por sua localização anatômica, têm sido minoradas com dispositivos mecânicos, contribuindo para operações menos mutiladoras, com preservação da função esfíncteriana. Contudo, mesmo quando a ressecção tem caráter curativo, as taxas de recidiva local e à distância são altas, chegando a mais de 30%.

Apesar dos inúmeros avanços tecnológicos, das melhorias do suporte perioperatório, do aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas e do desenvolvimento das terapias multimodais, apenas metade dos pacientes com tumor de reto atingem a sobrevida em 5 anos. As propriedades histopatológicas do tumor, obtidas do espécime cirúrgico na ressecção do tumor primário, têm sido associadas diretamente à sobrevida e constituem a informação prognóstica mais importante disponível para esses pacientes. Mesmo assim, os tumores retais comportam-

se de forma bastante variável, não condizente, muitas vezes, com o perfil prognóstico em que são enquadrados.

Inúmeras características tumorais moleculares têm sido avaliadas quanto a sua implicação prognóstica. No entanto, ainda não se atingiu uma forma clínica de detecção e avaliação prognóstica baseada nesses princípios.

Em nosso meio, levantamentos anteriores avaliaram tumores de reto submetidos a amputação abdominoperineal em relação à sobrevida. Não há, no entanto, até o momento, um estudo que avalie os tumores de reto, incluindo os submetidos a retossigmoidectomia, em relação à sobrevida, comparando a localização dos tumores acima e abaixo da reflexão peritoneal.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

Analisar a sobrevida e determinar a influência prognóstica dos fatores clínico-patológicos dos pacientes com adenocarcinoma primário de reto submetidos a cirurgia eletiva.

### **2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO**

Comparar os achados em relação à localização do tumor no reto médio e distal (acima e abaixo da reflexão peritoneal).

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 ASPECTOS GERAIS

No mundo ocidental, o carcinoma colorretal (CCR) ocupa o terceiro lugar, em ambos os sexos, depois de câncer de pulmão e mama<sup>1</sup>. Na população geral, a mortalidade por CCR permanece elevada<sup>2,3</sup>. Há relatos de baixa incidência em países em desenvolvimento<sup>2</sup>, embora esteja sendo apontado como a segunda causa de morte por câncer em alguns países da América Latina<sup>4</sup>.

A incidência mundial varia entre 3,4 e 37,1 casos por 100.000 habitantes, tendo aumentado nas últimas décadas em alguns países, o que tem sido atribuído predominantemente a fatores ambientais<sup>2</sup>. Nos Estados Unidos da América (EUA), estimaram-se 129.400 novos casos de CCR no ano de 1999, resultando em aproximadamente 40% de óbitos<sup>4</sup>. Na Europa, a estimativa de incidência anual é de 150.000 casos, gerando 95.000 mortes<sup>5</sup>.

No Brasil, nos últimos 15 anos, o CCR representou mais de 5% dos óbitos por câncer ocorridos entre homens e mulheres. Oitenta por cento dos pacientes em estadiamento apresentaram doença avançada<sup>6</sup>, sendo mais de 50% dos casos com manifestação extracolônica dos tumores no diagnóstico<sup>5</sup>. Em 1997, registrou-se uma taxa bruta de incidência, de aproximadamente 12 casos por 100.000 habitantes em cada sexo<sup>6</sup>. Em Porto Alegre, no ano de 1991, foram registrados 155 novos casos entre as mulheres e 116 entre os homens, com 55% de mortes em cada grupo<sup>7</sup>.

A distribuição entre os sexos é, em geral, semelhante<sup>8,9</sup>. Para alguns autores, o câncer retal é mais comum no sexo masculino, exceto nos grupos mais jovens<sup>9-11</sup>. A faixa etária mais atingida é a sexta década, sendo responsável por 50% dos casos de câncer nessa população<sup>7,9</sup>. Abaixo dos 40 anos, afeta apenas 2 a 4% dos casos no Reino Unido<sup>9</sup> e 1% na Noruega<sup>10</sup>. Nessas faixas etárias mais jovens, o prognóstico parece ser pior<sup>5</sup>, atribuído a fatores genéticos<sup>9,10</sup>.

Existe ampla variação em relação à distribuição geográfica, encontrando-se a maior incidência na América do Norte, Europa Ocidental, Austrália e Nova Zelândia, e a menor, nos continentes Asiático, Indiano e Africano<sup>2,11</sup>. No entanto, japoneses que emigraram aos EUA têm uma incidência similar à dos americanos, e não à do seu país de origem<sup>10</sup>. A incidência nos países em desenvolvimento vem aumentando entre os grupos de níveis socioeconômicos mais elevados<sup>11</sup>. Além disso, tem sido demonstrada predominância desses tumores em populações urbanas, quando comparadas às rurais<sup>9,11</sup>.

Embora com algumas variações ao longo do tempo, e com o aumento dos diagnósticos de tumores colorretais mais proximais, aproximadamente a metade das lesões ocorre no reto, distribuídas de forma semelhante em qualquer de suas porções<sup>2,5,9,12</sup>. Cerca de 90% dos CCR são adenocarcinomas que se formam a partir do epitélio glandular deste segmento do trato digestivo<sup>8,9,13</sup>.

O CCR destaca-se entre os tumores malignos pelo avançado estágio de conhecimento do seu processo de carcinogênese e tem servido de modelo para o estudo das interações dos genes com o ambiente na etiologia do câncer<sup>14</sup>. As formas hereditárias são importantes por muitas razões, indicando predisposição genética de alto risco para os parentes dos afetados. No entanto, os casos de CCR, em sua maior parte, são chamados esporádicos, por desenvolverem-se sem fatores genéticos aparentemente identificáveis, exceto pelo fato de apresentarem história familiar em 10 a 15% ou serem prevalentes em sociedades que tenham

dieta com baixo teor de fibras, alta ingestão de gordura e calorias, bem como consumo de álcool e tabaco<sup>2,10,11,14-16</sup>.

Métodos efetivos de rastreamento seriam desejáveis, tendo em vista que a detecção e o tratamento do CCR precoce e de pólipos adenomatosos podem melhorar o prognóstico e a sobrevivência<sup>2,17,18</sup> e reduzir a incidência<sup>3</sup>. No entanto, os regimes de rastreamento para CCR são bastante controversos<sup>19,20</sup>. As normas atuais recomendam rastreamento anual com teste de sangue oculto nas fezes e retossigmoidoscopia flexível a cada 5 anos para a população acima de 50 anos, assintomática, em ambos os sexos. Nos casos de história familiar de CCR ou pólipos, a investigação deveria começar em idade mais precoce, com seguimento mais intensivo<sup>17,18</sup>. Avanços recentes na pesquisa genética permitirão, no futuro, testes de rastreamento genéticos<sup>21,22</sup>, e a tomografia computadorizada dos cólons (colonoscopia virtual ou colonografia) poderá tornar-se efetiva e factível<sup>18</sup>.

O câncer de reto distal tem uma particularidade fundamental: em 80% dos casos, encontra-se ao alcance do exame digital do reto<sup>23</sup>, que é de baixo custo, factível em exame clínico de rotina, reproduzível, seguro e adequado no rastreamento e no estadiamento pré-operatório do câncer palpável de reto<sup>24</sup>. O retardo no diagnóstico precoce de um tumor retal é frequentemente atribuível à não-realização do toque retal<sup>9</sup>.

Entre os sinais e sintomas dos tumores de reto, destaca-se o sangramento<sup>8,25,26</sup>, podendo ocorrer também eliminação de muco pelo ânus, redução do calibre das fezes, mudança de hábito intestinal (com obstrução ou não) e tenesmo retal<sup>8</sup>. Anemia, emagrecimento e dor abdominal em geral surgem em casos mais avançados<sup>25</sup>. Sintomas crônicos de início insidioso podem ocorrer em 75% dos casos<sup>8</sup> e devem levantar suspeita para a investigação<sup>20</sup>.

Atualmente, a investigação diagnóstica de rotina consiste em exame físico completo, incluindo toque retal e vaginal, e exames complementares. O estadiamento pré-operatório é de

fundamental importância no planejamento terapêutico<sup>27</sup>, consistindo em: endoscopia baixa (retossigmoidoscopia), dosagem sérica de antígeno carcinoembrionário (CEA), radiografia de tórax, ecografia e/ou tomografia computadorizada do abdome<sup>7</sup>. Sempre que possível, deve ser realizada a colonoscopia (ou enema opaco), exceto nos casos obstrutivos, para exclusão de pólipos neoplásicos benignos e lesões sincrônicas incipientes<sup>8,28</sup>. A urografia excretória e a cintilografia óssea podem ser indicadas, em situações específicas, para elucidação dos respectivos sistemas<sup>8</sup>. A tomografia computadorizada, embora inacurada para detecção precoce, tem se mostrado útil na avaliação da extensão local da doença e na detecção de metástases hepáticas<sup>29</sup>. O ultra-som endorretal, além de seguro e custo-efetivo, tem sido considerado o melhor método no estadiamento locorregional e no planejamento terapêutico do câncer retal<sup>27,29</sup>. A ressonância magnética tem se mostrado excelente método para avaliação da extensão tumoral e da recidiva locorregional, mas a avaliação do envolvimento de linfonodos regionais permanece inacurada<sup>29</sup>.

O CCR é classificado em estágios, de acordo com o grau de invasão na parede intestinal, a propagação para os linfonodos regionais e a disseminação à distância<sup>8,29</sup>. Em 1932, com a descrição do patologista Cuthbert E. Dukes<sup>30</sup>, surgiu o sistema de estadiamento do câncer retal amplamente aceito e, com algumas variações, utilizado até hoje como principal parâmetro para determinação do prognóstico e da instituição de terapia adjuvante<sup>31</sup>. Essa classificação divide os tumores em estágios A, B e C, e foi posteriormente modificada por vários autores, com o intuito de atingir melhor descrição prognóstica. Em 1954, Astler e Collier<sup>32</sup> acrescentaram as subdivisões C1 e C2 à modificação de Kirklin et al., de 1949 (B1 e B2). O estágio D foi descrito por Turnbull et al., em 1967, refletindo a presença de doença incurável, associada a metástases à distância ou doença disseminada<sup>29</sup>. Outros sistemas de estadiamento foram propostos, no entanto o que mais se aproximou da popularidade da classificação de Dukes e suas modificações foi o sistema TNM<sup>33</sup>, desenvolvido pelo *American*

*Joint Committee on Cancer* (AJCC) e pela *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) para padronizar as classificações dos tumores de qualquer região anatômica. Inicialmente descrito por Pierre Denoix, em 1954, classifica as informações clínicas e patológicas do tumor. O maior avanço desse sistema é a classificação independente de cada categoria (“T”, “N” ou “M”), que permite identificar a disseminação do tumor que não ocorre de maneira “ordenada”, como quando o envolvimento linfonodal está presente antes da penetração do tumor na parede intestinal. A identificação do valor prognóstico da quantificação de linfonodos comprometidos<sup>34</sup> tem difundido progressivamente esse sistema de classificação<sup>7</sup>. Os grupamentos por estágios sobrepõem-se aos da classificação de Dukes<sup>29</sup>.

### 3.2 ASPECTOS TERAPÊUTICOS

A cirurgia ainda tem papel fundamental no tratamento do câncer de reto<sup>13,35</sup>, embora muitos casos envolvam o uso apropriado de quimio (QT) e radioterapia (RT) pré ou pós-operatória<sup>36</sup>. Uma ressecção curativa adequada oferece ao paciente a melhor oportunidade de sobrevida<sup>37</sup>. A cirurgia da recidiva não tem apresentado bons resultados<sup>38,39</sup>. No momento do diagnóstico, 70 a 92% dos casos são ressecáveis. Em torno de 20% destes apresentam lesões bem localizadas, em que a cirurgia é o tratamento de escolha. Metade dos pacientes apresenta comprometimento linfonodal regional, podendo ser beneficiados, com oportunidade de cura, pela terapia complementar. Contudo, 25% dos casos já apresentam metástases à distância, para os quais não há tratamento curativo, podendo haver melhora qualitativa e, discretamente, quantitativa do período de vida<sup>40</sup>.

A abordagem cirúrgica do reto está limitada por sua proximidade anatômica às paredes pélvicas laterais e ao esfíncter anal<sup>12,13</sup>. Até o final da década de 70, a amputação abdominoperineal de reto (AAP)<sup>41</sup> era o procedimento de escolha para o tratamento dos pacientes com câncer retal<sup>42</sup>. A conservação do esfíncter ficava reservada para os tumores de terço superior<sup>23</sup>. A experiência com a ressecção anterior do retossigmóide (RSA) levou ao uso da técnica para tumores mais distais, com anastomose extraperitoneal. Com o advento do grampeador circular, em 1977, para anastomose mecânica término-terminal, mais cirurgias com preservação esfíncteriana puderam ser realizadas, sem detrimento do rigor oncológico<sup>1,29</sup>. Em 1980, a técnica de duplo grampeamento, desenvolvida por Knight e Griffen, e a técnica de anastomose coloanal (Parks e Percy, em 1982), com ou sem bolsa em “j” (1986)<sup>29</sup>, aumentaram a factibilidade de anastomoses ultra-baixas. Atualmente, o número crescente de procedimentos que preservam o ânus reduziu em aproximadamente 70% o uso da cirurgia de Miles (AAP)<sup>23</sup>.

Em 1982, Macfarlane et al.<sup>35</sup> introduziram o conceito de excisão total do mesorreto (ETM), preservando o esfíncter, com redução da recidiva local<sup>35</sup>. A melhor dissecação da gordura perirretal e das margens laterais do reto removeria os potenciais depósitos tumorais presentes nessas áreas, que influenciariam negativamente o prognóstico<sup>29,35</sup>. A combinação de RSA ou AAP com ETM demonstrou índices de recidiva local de 4% em 10 anos, com sobrevida livre de doença de 80%, após ressecções curativas. Atualmente, a ETM é reconhecida como uma forma de reduzir a incidência de recidiva local do câncer retal e de facilitar a avaliação patológica completa, evitando classificação histopatológica mais favorável que a real<sup>35</sup>. Em centros especializados em cirurgia com preservação esfíncteriana, essa técnica tem se mostrado oncológicamente superior à AAP<sup>42</sup>. A dissecação dos linfonodos da parede pélvica lateral foi amplamente discutida por vários autores<sup>43</sup>, que postularam que a ressecção convencional não poderia ser considerada curativa. Contudo, o uso desse

procedimento apresentou resultados bastante divergentes<sup>29,43,44</sup> e alta incidência de complicações, limitando sua aplicação<sup>29,38,44</sup>. A tendência de vários centros tem sido associar o tratamento cirúrgico, com ETM, à terapia complementar<sup>29</sup>.

A ressecção anterior vídeo-assistida e a AAP por videolaparoscopia ganharam espaço no tratamento do câncer retal ao longo dos últimos 10 anos<sup>45-47</sup>. Em 1994, Siewert e Feussner postularam que, uma vez mantido o padrão oncológico, a cirurgia videolaparoscópica poderia ser utilizada<sup>38</sup>. Embora os resultados de vários relatos tenham sido comparáveis ao procedimento convencional, sugere-se que seja utilizada no contexto de estudos prospectivos randomizados<sup>45-47</sup>.

A padronização na conduta terapêutica do câncer retal é difícil, visto que, em algumas situações, é possível que realmente exista mais de uma maneira correta para atingir um prognóstico satisfatório<sup>48</sup>.

Para o câncer retal estágio 0, limitado à mucosa, procedimentos pequenos, como polipectomia, são suficientes. As ressecções de toda a parede são reservadas para lesões maiores. Aproximadamente 5% de todos os tumores de reto distal são candidatos ao tratamento local exclusivo, porém os resultados são variáveis<sup>13,23</sup>. A seleção de tais pacientes é de fundamental importância para verificar a necessidade de ressecção subsequente e/ou tratamento adjuvante<sup>23,26,49</sup>.

Os tumores estágios A e B1 de Dukes/Astler-Coller (estágio I de TNM) requerem RSA baixa, com ou sem anastomose coloanal, quando possível, ficando a AAP reservada para os casos com envolvimento dos esfíncteres. Lesões restritas às camadas submucosa e muscular própria, exofíticas, móveis, pequenas (<4 cm), localizadas abaixo dos 10 cm da margem anal, e com histologia favorável (moderadamente a bem diferenciadas, sem invasão linfática, venosa ou perineural) podem ser submetidas inicialmente a excisão local de toda espessura da parede, se as margens forem negativas. Para os tumores distais com

envolvimento da camada muscular, a RT pré-operatória seguida da cirurgia pode ser realizada para preservar o esfíncter<sup>13</sup>. A RT endocavitária, com ou sem complementação externa, é uma alternativa para pacientes que recusem a cirurgia radical ou que sejam de alto risco cirúrgico<sup>29</sup>.

Para os estágios B2, C1 e C2 de Dukes/Astler-Coller (II e III de TNM), está indicada a ressecção completa, com dissecação tumoral em bloco, juntamente com os linfonodos regionais, e ETM com preservação dos plexos nervosos pélvicos, por RSA baixa ou AAP – complementados com RT e QT mediante indicações específicas<sup>13,36</sup>. Exenteração pélvica total ou parcial está raramente indicada em situações extremas de invasão extensa de útero, vagina, bexiga ou próstata<sup>13,29</sup>.

O câncer retal estágio IV (Dukes D) pode ser tratado com ressecção ou *bypass* para lesões obstrutivas, com outras formas de ablação local para doença metastática isolada (fígado, pulmão e ovários), ou por ambos<sup>13,29</sup>. Nos casos de doença avançada irresssecável, a QT paliativa promove uma melhora na manutenção da qualidade de vida e uma sobrevida média em torno de 5 a 6 meses maior em relação aos casos não-tratados<sup>5</sup>.

Os tratamentos adjuvantes trouxeram melhor perspectiva de sobrevida para os pacientes com CCR<sup>5,12,29,50</sup>. O consenso corrente é de que a RT reduz a recorrência local<sup>29,51</sup>, permite preservar o esfíncter, mas o benefício na sobrevida é controverso<sup>29,35,52</sup>. Contudo, alguns relatos têm verificado melhora na sobrevida com RT pré-operatória<sup>5,12,53-55</sup>. A RT associada à ETM tem se mostrado mais efetiva no tratamento desses tumores<sup>46</sup>. Atualmente, a RT pré-operatória tem sido recomendada como método de rotina no tratamento de pacientes com alto risco de recidiva local, quando se objetiva tratamento cirúrgico curativo<sup>12,13</sup>.

O 5-fluorouracil (5-FU) continua sendo o quimioterápico padrão<sup>1</sup> no CCR metastático, desde 1957. Na década de 80, a QT era considerada muito tóxica e indicada apenas para casos selecionados de tumores Dukes C<sup>40,50,56</sup>. Os benefícios da terapia adjuvante foram

estabelecidos após 1990, no relato de Moertel et al.<sup>57</sup>. Os regimes aceitáveis de QT incluem 5-FU em bolo ou contínuo, com ou sem modulação (leucovorin e levamisole). Segundo últimas publicações do *National Cancer Institute*<sup>13</sup>, é indiscutível a realização de RT e QT adjuvante em tumores de reto estágio C1 e C2 de Dukes/Astler-Coller (III do TNM). Para os estágios B2 (II), a indicação ainda é controversa<sup>1,13,35</sup>. A terapia combinada tem se mostrado mais efetiva do que qualquer tratamento isolado no manejo do câncer retal, reduzindo a recidiva local em 50% e melhorando a sobrevida em aproximadamente 10%<sup>13,29</sup>. Estudos acerca da QT e RT pré e pós-operatória deverão esclarecer ainda mais o impacto dessas abordagens na qualidade de vida, na preservação esfinteriana e na sobrevida<sup>29,53-55</sup>.

O conhecimento da biologia tumoral colorretal contribuirá para o melhor entendimento no uso de drogas antigas de forma mais efetiva e nas suas combinações com novos agentes de atividade promissora, como: inibidores específicos da timidilato sintase, inibidores da topoisomerase-1, irinotecan ou CPT-11, oxaliplatina, etniluracil (GW776) e as pró-drogas de formulação oral (5-FU) e retal (supositórios de 5-FU e mitomicina C) – em fase experimental<sup>1,50</sup>. A QT regional, embora disponível em alguns centros, não é usada de rotina<sup>5</sup>, embora em uma metanálise tenha sido sugerido benefício na redução da mortalidade<sup>50</sup>.

Outras possibilidades terapêuticas em desenvolvimento são a imunoterapia – que se aplica ao CCR por ser um tipo tumoral de crescimento relativamente lento –, os anticorpos monoclonais (anti-CCR combinado a 5-FU/ácido folínico), as vacinas de CEA e a terapia gênica, com indução da morte celular por injeção intratumoral de partícula viral e administração de droga antiviral subsequente, ou pelo uso de substâncias genéticas imunomoduladoras, ou, ainda, pela reposição de genes normais em células com mutação do gene supressor de tumor p53, levando a apoptose<sup>1,50</sup>.

### 3.3 ASPECTOS PROGNÓSTICOS

Desde a introdução da AAP por Miles<sup>41</sup>, não houve um aumento significativo nas taxas de sobrevida do câncer retal<sup>44,58</sup>. Ainda hoje, 2/3 dos pacientes com neoplasia de reto morrem em decorrência de metástases à distância e recorrência pélvica<sup>42,44,49</sup>. Mais de 90% dos pacientes com câncer limitado ao intestino têm sobrevida global média de 5 anos após o diagnóstico; esta taxa decresce para 35% a 60% nos pacientes com linfonodos regionais comprometidos, ficando em menos de 10% naqueles pacientes com metástases à distância. Atribui-se uma melhora da sobrevida à qualificação na detecção mais precoce dos tumores, aos cuidados perioperatórios e às melhorias na radicalidade da ressecção cirúrgica<sup>10</sup>.

A recidiva local é a maior causa de morbimortalidade após a ressecção curativa do reto<sup>23,44</sup>. As taxas de recorrência local do câncer retal, no mundo, são de 20 a 45%<sup>10,35,43,44</sup>. Alguns grupos têm obtido índices de 2,6 a 4% com a ETM associada ou não a RT pré-operatória<sup>35,46</sup>. Na década de 1980, Silen demonstrou que mais da metade das recorrências estão localizadas na pelve, constituindo falha cirúrgica em uma doença que é única na variabilidade dos cirurgiões<sup>10,35,44</sup>. Menos de 50% dos pacientes que desenvolvem recidiva local são candidatos a ressecção<sup>37</sup>, e, destes, menos de 30% sobreviverão em 5 anos, como ocorre nos casos de metástase à distância<sup>12,39</sup>.

As causas de recidiva local são várias: aspectos técnicos da cirurgia, biologia do tumor, características do paciente, trauma cirúrgico e localização no reto<sup>10,12</sup>. A completa ressecção da recidiva, para alguns autores, produz os melhores resultados em relação à sobrevida<sup>37</sup>, enquanto outros sugerem a utilização de outras modalidades de tratamento<sup>39</sup>.

No estudo multicêntrico norueguês, com 1049 pacientes, as taxas de ressecção curativa foram em torno de 70%<sup>10</sup>. Após seguimento de 6,5 a 8,5 anos, a incidência de

recorrência local foi de 24,8%. Destes, 53% não tinham evidência de doença à distância. Os grupos de alto risco (pacientes com crescimento tumoral transmural ou metástases linfonodais) mostraram taxa de recorrência local estimada em 35%. A sobrevida em 5 anos após diagnóstico da recorrência local foi de 7,7% (13,7% para os casos sem metástases à distância e 2% para os casos de recorrência local com doença metastática)<sup>10</sup>.

Até o momento, o prognóstico do CCR vem sendo avaliado por aspectos histopatológicos que incluem diferenciação histológica, profundidade de invasão na parede intestinal e invasão linfática, conforme descrito por Dukes<sup>30</sup> na década de 30<sup>21,35,50</sup>. A classificação de TNM acrescentou a quantificação dos linfonodos comprometidos<sup>10,13,33</sup>.

O estadiamento clínico pré-operatório tem valor limitado, devido ao grau de fidedignidade dos métodos diagnósticos não-invasivos<sup>10,25,31</sup>. A influência da idade e do sexo no prognóstico tem sido amplamente estudada. Alguns autores apontam as faixas etárias mais jovens como um fator negativo no prognóstico desses pacientes<sup>9,25</sup>. Para outros, a idade não afetou o prognóstico<sup>10,31,34</sup>. Em alguns estudos<sup>31,34</sup>, o sexo masculino apresentou pior sobrevida.

Os critérios de curabilidade e o estadiamento patológico completo<sup>10,59</sup> são definidos pela exploração cirúrgica. Os fatores relacionados ao procedimento cirúrgico que têm se mostrado mais importantes no prognóstico são: variabilidade do cirurgião com relação à técnica cirúrgica<sup>12,29,60</sup>, especialização em cirurgia colorretal<sup>58</sup>, ETM com margens laterais seguras<sup>35</sup> e ressecção em bloco<sup>10,37</sup>. Margens de ressecção positivas têm impacto negativo na sobrevida<sup>10,35,37</sup>. As taxas de sobrevida entre pacientes submetidos a ressecção adequada dos tumores com invasão de estruturas adjacentes (e/ou margens de dissecação negativas) resultam similares àquelas de pacientes no mesmo estágio da doença que não apresentem invasão<sup>37</sup>. A ETM é a técnica que melhores resultados apresentou isoladamente, em relação à recidiva local<sup>10,35</sup>.

O rompimento tumoral com perfuração pré ou trans-operatória e os tumores obstrutivos também têm sido apontados como importantes fatores na redução da sobrevida<sup>8,10,31,38,61</sup>. No entanto, a obstrução intestinal por tumores retais parece ser incomum, e a definição de perfuração é bastante imprecisa e não-padronizada<sup>10,25</sup>.

Aceita-se há algum tempo a idéia de que o câncer de reto distal tem uma taxa maior de recorrência e um pior prognóstico que tumores retais mais altos, podendo refletir maior dificuldade de dissecação adequada do mesorreto em tumores mais baixos<sup>31,42,44</sup>. Na Noruega, foi encontrada frequência maior da recorrência local quanto mais distal fosse a lesão<sup>10</sup>. Contudo, Heald et al.<sup>42</sup> atribuem tais estatísticas à técnica cirúrgica, mais que à variabilidade da localização do tumor. Com a melhoria técnica da ETM, os pacientes selecionados para AAP – tumores de ressecção mais difícil – evoluirão pior. Essa nova realidade levou grandes centros, na Suécia, a indicar RT pré-operatória naqueles pacientes candidatos a AAP. A RSA foi um indicador significativo de melhor prognóstico, quando comparada à AAP no estudo de Heald et al.<sup>42</sup>. Outros autores não encontraram efeito independente do tipo de cirurgia no prognóstico<sup>10,58</sup>.

Os aspectos histopatológicos que têm sido associados a pior prognóstico são: diferenciação histológica do tumor<sup>35,58</sup>, lesão primária avançada com elevado grau de penetração na parede intestinal<sup>10,58,62</sup>, invasão linfovascular e neural<sup>58,61,63-65</sup>, comprometimento linfonodal<sup>8-10,13,34</sup> e produção de muco<sup>8</sup>. Contudo, a avaliação desses parâmetros é bastante subjetiva e variável em diferentes áreas do mesmo tumor. Idealmente, uma avaliação padronizada do espécime cirúrgico permitiria um estadiamento mais fidedigno<sup>10</sup>. Alguns autores propõem avaliação detalhada das subpopulações de células neoplásicas dentro de um mesmo grau de diferenciação, uma vez que a variabilidade das mesmas pode representar comportamentos biológicos distintos, com maior potencial metastático, podendo refletir no prognóstico<sup>66</sup>.

Outros fatores implicados na redução da sobrevida incluem: tumor estenosante, com envolvimento circunferencial da luz intestinal (reduzindo a sobrevida de 54% para 30%)<sup>8</sup>; lesão ulcerada<sup>8</sup>; invasão venosa extramural<sup>34,35</sup>; infiltrado inflamatório peri-neoplásico<sup>34</sup>; necrose peritumoral<sup>34,61</sup>; presença de metástases<sup>31</sup>; e dosagem de CEA sérico pré-operatório<sup>8,31</sup>.

A presença de metástases viscerais, por via hematogênica, tem demonstrado ser a principal causa de morte em pacientes com CCR, ocorrendo, segundo inúmeros relatos, em 10 a 60% dos casos<sup>31,58</sup>. A dosagem do CEA sérico demonstrou relação com o prognóstico em análise univariada; não houve, contudo, efeito independente na análise multivariada<sup>31</sup>. No estudo de Kim et al.<sup>67</sup>, o CEA sérico pré-operatório elevado relacionou-se com pior sobrevida, demonstrando estreita relação da distribuição do CEA no tumor e nos tecidos adjacentes com o grau de invasão e o potencial metastático do tumor.

A diferenciação histológica tem sido descrita como importante fator na incidência de recidiva local após excisão transanal e na redução da sobrevida<sup>31,58</sup>. Da mesma forma, a profundidade de penetração do tumor na parede intestinal, com invasão submucosa maciça e/ou envolvimento transmural, relaciona-se à maior incidência de infiltração linfática e de disseminação tumoral<sup>10,49,58,62</sup>. A incidência de metástase linfonodal mostrou-se proporcional ao tamanho do tumor (até 2 cm: 10,5%; até 3 cm: 35,5%; até 5 cm: 45,2%; maior que 5 cm: 50%; anelar: 54,6%) e ao grau de penetração na parede (submucosa: 17,8%; muscular: 37,8%; subserosa: 46,4%; serosa: 58,8%), na avaliação de 423 pacientes operados por câncer de reto<sup>68</sup>.

O comprometimento linfonodal é conhecido fator prognóstico<sup>8,34</sup>. No entanto, tem sido demonstrado que sua avaliação, não só qualitativa como quantitativa, tem diferentes impactos sobre o prognóstico: de um a três linfonodos comprometidos, 45 a 50% de sobrevida; acima de três gânglios positivos, 18% de sobrevida<sup>8,10,34</sup>. No *Saint Mark's Hospital*, observou-se que, com um linfonodo comprometido, a sobrevida foi de 60%; de dois a cinco linfonodos

positivos, a taxa de sobrevida caiu para 35%; e, acima de cinco, o risco de morte por CCR aumentou em quatro vezes, resultando em apenas 20% dos pacientes vivos em cinco anos<sup>8</sup>. Broll et al.<sup>69</sup> estudaram a relevância prognóstica de células tumorais ocultas em linfonodos negativos pela histologia convencional, e, embora tenham encontrado 26,5% de casos com células neoplásicas ocultas, avaliadas por imunohistoquímica, concluíram que a presença dessas células poderia aumentar o risco de recidiva local ou à distância, mas esse achado não afetou o prognóstico<sup>69</sup>.

A produção de muco pelo tumor é descrita como um fator de redução de sobrevida de 53 para 34%<sup>8</sup>, para alguns autores. Para outros, no entanto, não houve impacto prognóstico significativo<sup>34</sup>. Vários investigadores têm estudado a invasão venosa e linfática como fator prognóstico do câncer retal. Ambas parecem estar relacionadas ao estágio e à diferenciação histológica, e afetam o prognóstico pelo aumento na taxa de recidiva, metástases linfonodais e à distância, sendo consideradas fatores independentes<sup>63,64</sup>. Horn et al.<sup>63</sup>, estudando 254 espécimes de adenocarcinoma retal quanto à presença de invasão venosa e neural, encontraram aumento na incidência de ambos com o estágio do tumor. Os dois fatores prognósticos significativamente reduziram a sobrevida em pacientes com linfonodos negativos<sup>63</sup>.

A invasão perineural, para alguns autores, aumenta a ocorrência de metástases de 27 para 73% quando presente, enquanto que, para outros, representa um fator preditivo de recidiva local<sup>34,64,65</sup>. Em nosso meio, a invasão neural foi significativa para o prognóstico em um estudo<sup>34</sup>, sem impacto na sobrevida em outro<sup>65</sup>.

Estudos em biologia molecular vêm pesquisando características tumorais como marcadores moleculares: atividade proliferativa das células neoplásicas (ploídia do DNA), detecção de depósitos na membrana basal, ativadores e inibidores de plasminogênio, e expressão de moléculas de adesão celular. Todos esses fatores têm sido implicados na

capacidade invasiva e potencial metastático do tumor, porém seu valor prognóstico é controverso<sup>8,21,31,34</sup>.

Assim sendo, embora o estado atual dos marcadores moleculares no diagnóstico e avaliação do CCR não autorize ainda sua utilização clínica de rotina, existem claras evidências de que, ao longo dos próximos anos, os estudos de biologia molecular oferecerão perspectivas bastante favoráveis para uma melhor determinação da história natural dos tumores e das respectivas condutas terapêuticas<sup>21,25</sup>.

## **4 PACIENTES E MÉTODOS**

### **4.1 DELINEAMENTO**

O delineamento do presente estudo consistiu de uma coorte histórica, com controles internos, e unidade de estudo individual. A ressecção cirúrgica foi considerada o tempo zero. O desfecho foi a morte atribuída ao adenocarcinoma de reto. Os pacientes que morreram por causa diversa da neoplasia em estudo ou que tiveram o seguimento perdido foram censurados da análise de sobrevivida.

### **4.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO**

A casuística compreendeu 160 pacientes consecutivos com diagnóstico de neoplasia maligna de reto atendidos pelo Serviço de Coloproctologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de janeiro de 1988 a dezembro de 1995. Foram incluídos os casos de adenocarcinoma primário de reto submetidos a ressecção cirúrgica eletiva, localizados dos 3 cm aos 12 cm da margem anal.

Quarenta e oito pacientes foram excluídos: dois com carcinoma epidermóide, dois com tumor predominantemente de canal anal, sete com lesão acima de 12 cm da margem anal, quatorze com cirurgia sem ressecção intestinal, seis com tumores sincrônicos, metacrônicos ou simultâneos em outros órgãos, um com retocolite ulcerativa, um com tumor perfurado, dois

submetidos a radioterapia pré-operatória, dois óbitos perioperatórios, seis submetidos a ressecção primária do tumor em outro serviço ou hospital, dois que não possuíam laudo anatomopatológico e três que, por razões diversas, não foram submetidos a cirurgia. As cirurgias de urgência por perfuração tumoral e/ou obstrução intestinal por neoplasia de reto não foram incluídas nesta análise por serem realizadas, na sua maior parte, pelas equipes do serviço de atendimento de urgências do referido hospital, que possuem rotinas diferentes de tratamento.

Do total de casos revisados, portanto, 112 pacientes preencheram os critérios do estudo e constituíram a amostra efetivamente analisada. A avaliação dos pacientes incluiu as seguintes variáveis: idade, sexo, localização do tumor no reto, procedimento cirúrgico realizado, seguimento pós-operatório e características anatomopatológicas da peça cirúrgica.

#### 4.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Para fins de análise comparativa com outras variáveis, os pacientes foram agrupados em três grupos etários: idade menor ou igual a 40 anos, acima de 40 até 60 anos e acima de 60 anos.

Os tumores foram classificados de acordo com a sua localização e posteriormente divididos em dois grupos, para comparação. Os tumores de reto distal, abaixo da reflexão peritoneal, estendiam-se dos 3 cm aos 7 cm (inclusive) da margem anal, e os tumores de reto médio, acima da reflexão peritoneal, estendiam-se a partir dos 7 cm até 12 cm da margem anal, de acordo com Goligher e Duthie<sup>70</sup> e Macfarlane et al.<sup>35</sup>.

Os procedimentos cirúrgicos foram avaliados quanto ao tipo de ressecção – amputação abdominoperineal de reto e retossigmoidectomia com ou sem anastomose (grampeada ou manual) – e quanto à curabilidade. Consideraram-se curativos, de acordo com Williams<sup>59</sup> e Macfarlane et

al.<sup>35</sup>, aqueles em que toda a extensão do tumor grosseiramente detectável foi removida. Cirurgia não-curativa foi definida como lesão intestinal com metástases à distância ou com doença local residual (margens comprometidas macro ou microscopicamente)<sup>35,59</sup>. Os casos de excisão local do tumor não podem ser completamente classificados dentro desses parâmetros<sup>59</sup>, e, por este motivo, não foram incluídos na análise. Todos os pacientes foram operados pelos residentes do referido serviço, orientados por seus professores, cirurgiões colorretais.

#### 4.4 SEGUIMENTO

O período de seguimento iniciou na cirurgia, estendendo-se até o término da coleta de dados, em dezembro de 1998, ou até o tempo máximo de acompanhamento (data da última revisão), ou até a morte do paciente, conforme o caso.

Os dados relativos à evolução dos pacientes foram extraídos dos prontuários médicos do Serviço de Arquivo Médico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SAMIS/HCPA). Quando não havia dados disponíveis nos prontuários, contataram-se os pacientes ou seus familiares através de telefonemas, fonogramas e/ou cartas, solicitando-se as informações sobre sua evolução naquele período ou o comparecimento ao ambulatório do Serviço, quando possível. Essa etapa da avaliação visava a estadiamento pós-operatório, recidiva tumoral, tratamentos complementares e óbito, quando aplicável.

O estadiamento pós-operatório foi caracterizado por reconsulta e exames realizados no período de seguimento. Os métodos diagnósticos considerados de rotina para estadiamento foram: dosagem sérica de CEA, radiografia de tórax, ecografia abdominal e endoscopia (retossigmoidoscopia e/ou colonoscopia). A cintilografia óssea e a tomografia computadorizada de abdome/tórax foram solicitadas somente quando houve suspeita de doença avançada.

Definiu-se, portanto, estadiamento completo quando o paciente havia realizado todos os exames de rotina; incompleto, quando da realização parcial dos exames; e sem estadiamento pós-operatório quando o paciente não havia realizado nenhum exame no referido Serviço.

Os casos de recidiva identificados através da história, de exame clínico e de exames de estadiamento pós-operatório acima citados foram classificados como: recidiva locorregional, quando do aparecimento de lesão na área previamente acometida; recidiva à distância, quando da constatação do envolvimento de órgãos não diretamente relacionados ao reto, sugerindo disseminação hemática. Os pacientes com doença metastática no momento da ressecção primária foram excluídos da análise de recidiva.

As recidivas, locais ou à distância, passíveis de ressecção por características favoráveis do tumor e condições clínicas do paciente, foram submetidas a cirurgia.

Os pacientes portadores de doença avançada foram encaminhados, de forma não-sistemática, para tratamento complementar adjuvante ou paliativo (quando da presença de metástases à distância ou recidiva irresssecável). No período avaliado no estudo, não havia rotina estabelecida para tratamento oncológico. Os casos foram agrupados conforme a terapia empregada: QT e RT combinadas, QT ou RT isoladas ou ausência de tratamento. Os casos de morte foram classificados como óbito pela doença neoplásica de base ou óbito por outras causas.

#### 4.5 ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA

Os espécimes cirúrgicos foram classificados de acordo com os laudos anatomopatológicos emitidos pelo Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre à época da cirurgia. Os parâmetros de avaliação incluíram:

- ✓ **diferenciação histológica:** classificando os adenocarcinomas como bem diferenciados, moderadamente diferenciados e pouco diferenciados.
- ✓ **grau de penetração do tumor na parede intestinal:** envolvendo as camadas submucosa e muscular do reto ou tecidos perirretais.
- ✓ **comprometimento linfonodal:** classificando os tumores com ou sem comprometimento linfonodal, o número de linfonodos isolados (LI) e o número de linfonodos comprometidos (LC) – de onde foi calculada a proporção de positividade (PP;  $PP = LC / LI$ ).
- ✓ **produção de muco:** classificando os tumores como mucoprodutores ou não.
- ✓ **comprometimento de margens cirúrgicas:** limites cirúrgicos exíguos ou comprometidos por células neoplásicas, complementando a classificação de cirurgia não-curativa por envolvimento microscópico.

#### 4.6 CLASSIFICAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS E FATORES PROGNÓSTICOS

##### ESTUDADOS

Os tumores foram classificados de acordo com o sistema de Dukes<sup>30</sup> modificado por Astler-Coller<sup>32</sup>. A classificação de TNM<sup>33</sup> foi utilizada para análise comparativa. Todos os estágios citados correspondem ao pTNM, visto que foram definidos a partir dos laudos anatomopatológicos. Os demais parâmetros de avaliação dessa classificação não foram incluídos (“G” de diferenciação histológica, “r” de tumor recidivado e “y” de tratamento complementar) por não apresentarem correspondência na classificação de Dukes utilizada.

Para fins de análise, a classificação de Dukes modificada por Astler-Coller foi agrupada de acordo com o prognóstico: melhor, intermediário e pior, subgrupos 1 (A e B1), 2 (B2 e C1) e 3 (C2 e D), respectivamente. Na classificação de TNM, os níveis de T foram agrupados em T1/T2 e T3/T4 (Tabela 1).

**Tabela 1. Comparação das classificações com subgrupos de Dukes**

| <b>Estágio</b> | <b>T</b> | <b>N</b> | <b>M</b> | <b>Dukes/ Astler-Coller</b> | <b>Subgrupos de Dukes</b> |
|----------------|----------|----------|----------|-----------------------------|---------------------------|
| 0              | Tis      | N0       | M0       |                             |                           |
| I              | T1       | N0       | M0       | A                           | 1                         |
|                | T2       | N0       | M0       | B1                          |                           |
| II             | T3, T4   | N0       | M0       | B2                          | 2                         |
| III            | T1, T2   | N>0      | M0       | C1                          | 3                         |
|                | T3, T4   | N>0      | M0       | C2                          |                           |
| IV             | Qualquer | Qualquer | M1       | D                           |                           |

(Adaptado de UICC/TNM, 1989)<sup>33</sup>

As seguintes variáveis foram consideradas, baseando-se em dados de literatura, com potencial influência na sobrevida: idade, sexo, localização do tumor, comprometimento de margens cirúrgicas e/ou presença de metástases à distância (cirurgia não-curativa), recidiva (locorregional ou à distância, ou simultâneas), dosagem sérica de CEA, diferenciação histológica do tumor, grau de penetração na parede retal, comprometimento linfonodal, produção de muco pelo tumor e estágio histopatológico, sendo categorizadas conforme descrição prévia e comparadas entre si.

#### 4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise descritiva das variáveis, foram utilizados médias, desvios padrões, valores máximos e mínimos e medianas com amplitude interquartil (p25 e p75), onde aplicável.

A análise de sobrevida foi feita pelo método Kaplan-Meier (produto-limite), cuja vantagem é usar de modo eficiente todos os dados disponíveis sobre cada paciente na coorte<sup>71</sup>.

Na análise bivariada, o impacto dos fatores prognósticos foi testado pelo teste de log rank para comparação de curvas de sobrevida (Kaplan-Meier), pelo teste do Qui-quadrado de Pearson para comparação de proporções de mortalidade e pelo teste do Qui-quadrado de Mantel-Haenszel para associação linear, com estimativas de risco relativo de óbito e intervalos de confiança de 95%<sup>71</sup>.

Adicionalmente, foram avaliadas as associações de diversos fatores com a localização do tumor (acima e abaixo da reflexão peritoneal), utilizando o teste do Qui-quadrado e o teste t de Student, quando aplicável.

Foi realizada também uma análise da distribuição de óbitos pelos subgrupos de Dukes, estratificada por diferenciação histológica, recidiva e localização do tumor (teste do Qui-quadrado).

Para avaliar o nível de associação entre a classificação de Dukes modificada por Astler-Coller, seus subgrupos, e o estadiamento TNM, utilizou-se o coeficiente de correlação de Kendall.

A análise multivariável, baseada na regressão de azares proporcionais (modelo de Cox), foi realizada em duas etapas. A primeira incluiu as variáveis que alcançaram significância estatística clássica na análise bivariada e que não estavam descritas nos parâmetros da classificação histopatológica. A segunda comparou as variáveis de reconhecida importância biológica<sup>72</sup>, desmembrando a classificação da UICC/TNM, cujas categorias correspondem aos parâmetros utilizados na classificação de Dukes. Essa abordagem foi utilizada para identificar aquelas variáveis que poderiam adicionar ao estadiamento histopatológico informações quanto ao prognóstico da doença ou ao efeito independente de fatores prognósticos individuais na sobrevida.

Um valor de  $P$  menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. No modelo de Cox, considerou-se significativo um  $\alpha=0,10$  e um intervalo de confiança de 90%. O programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versão 6.0 para Windows foi utilizado para essa análise.

#### 4.8 ÉTICA

Este estudo foi aprovado pela Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por estar adequado ética e metodologicamente. Foi enquadrado na Resolução 251/97 do Conselho Nacional de Saúde e teve permissão para realização no âmbito do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Em se tratando de uma análise retrospectiva, e tendo a maior parte dos dados sido consultada no Arquivo Médico do referido hospital, os pacientes e/ou seus familiares foram consultados para autorizar o fornecimento de informações, quando da possibilidade de contato.

## 5 RESULTADOS

As características clínicas dos 112 pacientes estudados estão sumarizadas na Tabela 2. Sessenta e dois por cento dos tumores estavam localizados abaixo da reflexão peritoneal.

**Tabela 2. Características clínicas dos pacientes estudados**

| <b>Característica</b>       | <b>Medida descritiva</b> |
|-----------------------------|--------------------------|
| Tipo de cirurgia            |                          |
| Amputação de reto           | 63(56)                   |
| Retossigmoidectomia         | 49(44)                   |
| Curabilidade da cirurgia    |                          |
| Curativa                    | 86(77,5)                 |
| Não curativa                | 25(22,5)                 |
| Tempo de seguimento (meses) | 35,3 (14,5 - 57,6)       |
| Óbito                       |                          |
| Doença neoplásica           | 45(40,2)                 |
| Outras causas               | 4(3,6)                   |

Os dados são apresentados com número (percentual), média  $\pm$  dp (min - máx), ou mediana (amplitude interquartil p25-p75).

Dentre os procedimentos cirúrgicos, a amputação abdominoperineal de reto foi a mais freqüente, totalizando 63 casos (56,3%). Os outros 43% foram submetidos a retossigmoidectomias, assim distribuídas por ordem decrescente de freqüência: retossigmoidectomia com anastomose manual (24,1%); com anastomose mecânica (16,1%) e sem anastomose (Hartmann; 3,6%; Tabela 2).

No momento da cirurgia, quatorze pacientes (12,5%) apresentavam metástases à distância, e houve comprometimento de limite radial da peça cirúrgica em quinze casos (13,4%). No total, 25 pacientes tiveram cirurgia não-curativa (alguns casos com envolvimento local e à distância concomitantes). Esses dados estão representados nas Tabelas 2 e 3.

O estadiamento pós-operatório foi realizado em 90% dos casos (n=101), sendo o estadiamento completo em 34 pacientes (30%). Sessenta por cento dos casos realizaram parcialmente os exames de revisão, e 10% não realizaram nenhum exame de seguimento pós-operatório no Serviço.

Do grupo avaliável para recidiva (n= 84), 48 pacientes apresentaram recorrência do tumor. Os laudos de quatorze casos não continham dados suficientes para análise dessa variável. Sendo assim, no período de seguimento, doze pacientes (14,3%) desenvolveram recidiva locorregional isolada, 27 pacientes (32%) desenvolveram recidiva à distância, nove desenvolveram recidiva locorregional e à distância simultaneamente (10,7%) e 36 não desenvolveram recidivas detectáveis. Os locais mais freqüentes de metástases à distância foram: fígado, pulmão e ossos, em 15%, 15% e 10%, respectivamente. Treze casos (12%) apresentaram metástases em SNC, peritônio (carcinomatose documentada), linfonodos distantes da cadeia de drenagem retal (região inguinal e axilar), baço, pâncreas, retroperitônio e não-especificado (três casos). Em quinze casos, ocorreram metástases à distância concomitantes (13,4%).

O tratamento complementar foi realizado em 21 pacientes (19,3%). Nove pacientes foram submetidos a radioterapia isolada; cinco, a quimioterapia; e sete ao tratamento combinado (6,4%).

O tempo mediano (p25 - p75) de seguimento foi de 35,3 (14,5-57,6) meses. Apenas um paciente não pôde ser avaliado (Tabela 2).

Do total de 112 pacientes, 49 (43,8%) foram a óbito dentro do período de seguimento. Quarenta e cinco pacientes (40,2%) faleceram da doença neoplásica, e o restante, por problemas clínicos não-relacionados à doença.

As características anatomopatológicas dos tumores estão representadas na Tabela 3. Quanto à diferenciação histológica, o tumor mais freqüente foi o adenocarcinoma moderadamente diferenciado, com 82 casos (73,2%), seguido de 21 casos de tumores bem diferenciados e nove casos de adenocarcinoma pouco diferenciado. Dezoito pacientes apresentavam tumores produtores de muco (16,1%).

A maior parte dos tumores (68,2%) estendia-se até os tecidos perirretais (T3 e T4). Apenas quatro casos eram precoces, restritos à submucosa (T1). Em 31 pacientes (28,2%), as lesões penetravam a camada muscular do reto sem ultrapassá-la (T2). Dois casos não

apresentaram descrição quanto a essa característica no laudo anatomopatológico e não puderam ser classificados (Tx) (n válido=110). Quando agrupados, 35 casos eram do grupo T1/T2, e 75 casos eram do grupo T3/T4 (Tabela 3).

**Tabela 3. Características anatomopatológicas dos pacientes estudados**

| <b>Característica</b>                   | <b>Medida descritiva</b> |
|---|--------------------------|
| Diferenciação tumoral                   |                          |
| Bem diferenciado                        | 21(19)                   |
| Moderadamente diferenciado              | 82(73)                   |
| Pouco diferenciado                      | 9 (8)                    |
| Grau de penetração na parede (T)        |                          |
| Submucosa (T1)                          | 4(4)                     |
| Muscular (T2)                           | 31(28)                   |
| Tecidos perirretais ou órgãos (T3 e T4) | 75(68)                   |
| Comprometimento linfonodal (N)          |                          |
| Linfonodos negativos (N0)               | 40(37)                   |
| 1 a 3 linfonodos positivos (N1)         | 33(31)                   |
| 4 ou mais linfonodos positivos (N2)     | 34(32)                   |
| Metástases (M)                          |                          |
| Ausência de metástases (M0)             | 98(87)                   |
| Presença de metástases (M1)             | 14(13)                   |

Os dados são apresentados com número (percentual), média  $\pm$  dp (min - máx), ou mediana (intervalo entre quartis p25-p75).

A média (dp) de linfonodos isolados da peça cirúrgica foi de 14,4 ( $\pm$ 10,3) linfonodos, variando de zero a 48 linfonodos. Sessenta e sete pacientes (62,6%) apresentaram linfonodos positivos para adenocarcinoma. O número de linfonodos positivos variou de um a 39, com média (dp) de 6,8 ( $\pm$ 7,9) linfonodos por paciente. Na classificação TNM, portanto, 40 casos eram N0, 33 tinham de um a três linfonodos positivos (N1), e 34 tinham mais de quatro linfonodos positivos (N2). Cinco casos não puderam ser avaliados (Nx; n válido =107). A proporção mediana de positividade dos linfonodos em relação ao número de linfonodos isolados foi de 42,02% (24,3%-77,1%), com média (dp) de 50,6( $\pm$  33,1)% (Tabela 3).

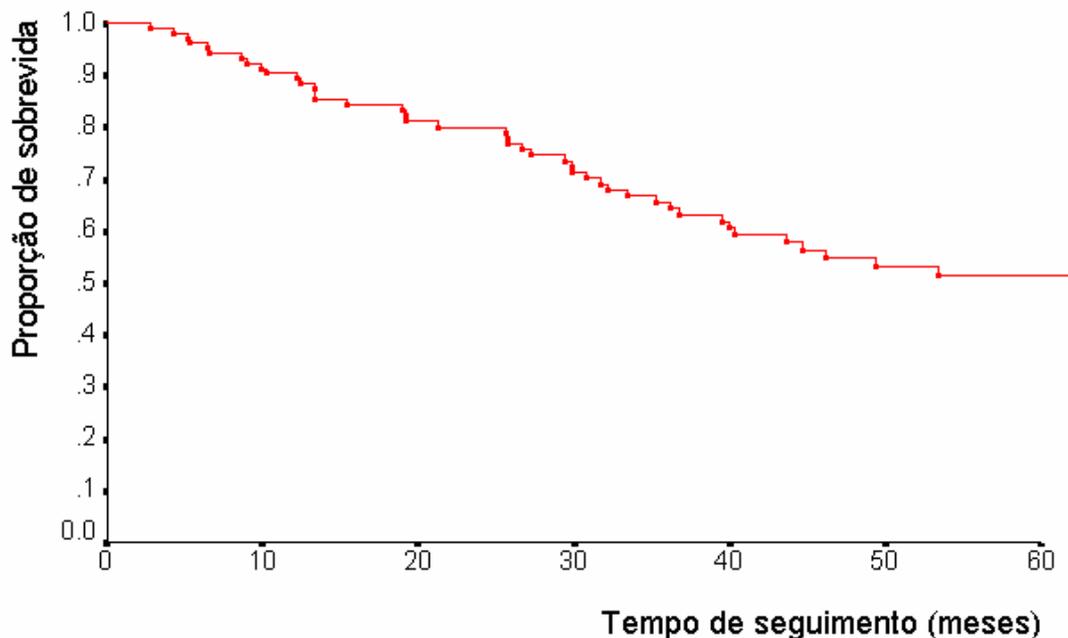
Conforme demonstrado na Tabela 4, 55 pacientes pertenciam aos estágios C1 e C2 de Dukes modificado por Astler-Coller (TNM III). Quatorze pacientes apresentavam doença metastática no momento da cirurgia (Dukes D e estágio IV, correspondentemente). Pouco mais de 20% dos casos ficaram classificados nos estágios mais precoces. Entre os

subgrupos de Dukes, 28 pacientes eram A + B1 (subgrupo 1); 31, B2 + C1 (subgrupo 2); e 53, C2 + D (subgrupo 3).

**Tabela 4. Classificação da doença por estágios**

| Classificação histopatológica (n) | N(%)   |
|-----------------------------------|--------|
| Dukes - Astler-Coller (112)       |        |
| A                                 | 5(5)   |
| B1                                | 23(21) |
| B2                                | 15(13) |
| C1                                | 16(14) |
| C2                                | 39(35) |
| D                                 | 14(12) |
| TNM (106)                         |        |
| I                                 | 23(22) |
| II                                | 14(13) |
| III                               | 55(52) |
| IV                                | 14(13) |

O tempo mediano de sobrevida de toda a população estudada foi de 53,4 meses (27,0-79,8). Quando excluídos os óbitos por causas não relacionadas à doença, o tempo mediano de sobrevida passou para 71,8 meses (amplitude interquartil não-determinável). Entre estes, ao final dos 5 primeiros anos estavam vivos 88%, 79%, 64%, 53% e 51% dos pacientes, respectivamente (Figura 1).



**Figura 1. Curva de sobrevida**

Na análise de sobrevida considerando a classificação de Dukes, observou-se que, ao final de 40 meses de seguimento, 91% dos pacientes do subgrupo 1 (A e B1) estavam vivos. No subgrupo 2 (B2 e C1), o tempo mediano de seguimento foi de 73,2 meses (amplitude interquartil não-determinável), e, no subgrupo 3 (C2 e D), a mediana foi de 36,2 meses (26,15-46,25). A proporção de sobrevida foi significativamente menor à medida que avançaram os estágios nos subgrupos ( $P < 0,001$ ; Figura 2).

A análise bivariada foi realizada em duas partes, sendo a primeira relacionada ao óbito, e a segunda, à localização do tumor. Em relação ao óbito, não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis: idade, sexo, localização do tumor e tipo de cirurgia. As Tabelas 5 e 6 apresentam os resultados dessas análises. Também os níveis séricos de CEA e a produção de muco pelo tumor não apresentaram significância estatística.

Os pacientes submetidos a cirurgia não-curativa tiveram o dobro do risco de óbito ( $P = 0,002$ ). A presença de metástases no momento da cirurgia aumentou significativamente o risco de óbito ( $P < 0,001$ ; Tabela 5 e 6). Apenas dois pacientes neste grupo foram submetidos a tratamento complementar. O número de cirurgias não-curativas aumentou significativamente, quanto mais avançado o subgrupo de Dukes (aproximadamente 7, 10 e 38%;  $P < 0,001$ ).

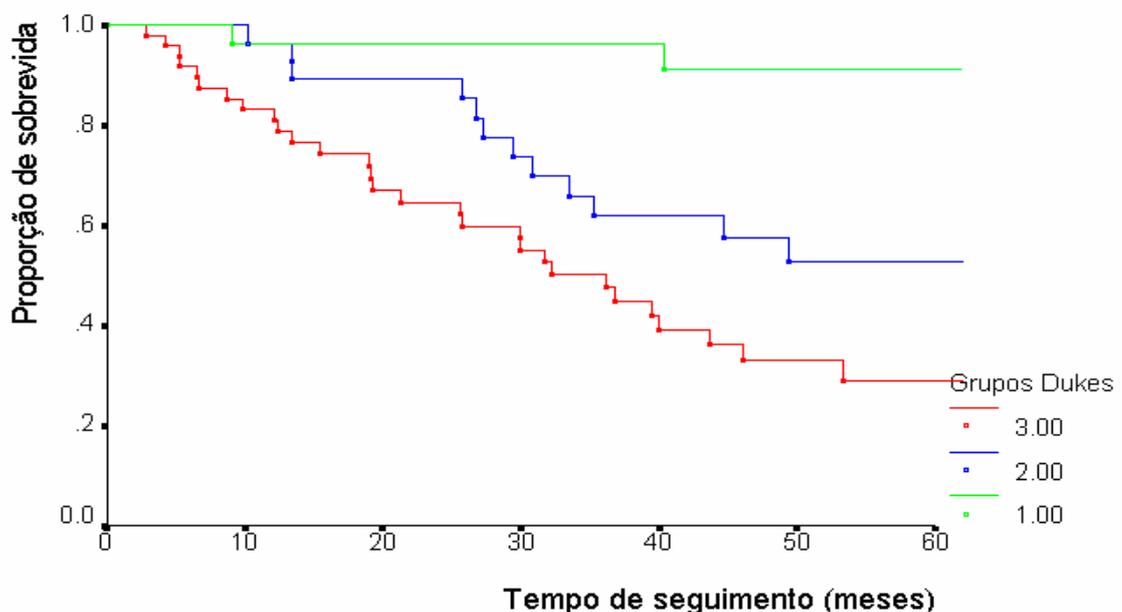


Figura 2. Curvas de sobrevida pelos subgrupos de Dukes (A/B1; B2/C1; C2/D)

Entre os casos de recidiva, independente da localização da mesma, o número de óbitos foi significativamente maior (n=48, com 31 óbitos vs. n=36 sem óbitos), diminuindo apenas em relação aos pacientes com doença metastática no momento do diagnóstico (Dukes D; n=14; com 93% de óbitos;  $P < 0,001$ ; Tabela 5). Quanto mais avançados os estágios de Dukes, maior a ocorrência de recidiva ( $P < 0,001$ ).

Naqueles pacientes em que se realizou tratamento complementar combinado de RT e QT houve um número de óbitos discretamente menor (28,6%) em relação aos pacientes tratados isoladamente e aos não-tratados (NS). Não houve correspondência na distribuição dos grupos tratados entre os subgrupos de Dukes. Ao longo do período observado, observou-se uma tendência a aumentar o número de pacientes submetidos a tratamento complementar (9,5% até o ano de 1992, e 25,4% após este ano; NS).

**Tabela 5. Análise bivariada - características clínicas e óbito**

| Variável                 | N  | Óbito f | %    | RR    | IC 95%       | P      |
|--------------------------|----|---------|------|-------|--------------|--------|
| Idade (anos)             |    |         |      |       |              |        |
| <40                      | 11 | 5       | 45,5 | 1,00  |              |        |
| >40 – 60                 | 27 | 10      | 37,0 | 0,81  | 0,4 - 1,8    | 0,969  |
| >60                      | 73 | 30      | 41,1 | 0,90  | 0,5 - 1,8    |        |
| Gênero                   |    |         |      |       |              |        |
| Masculino                | 54 | 21      | 38,9 | 0,92  | 0,6 - 1,5    | 0,879  |
| Feminino                 | 57 | 24      | 42,1 |       |              |        |
| Altura do tumor          |    |         |      |       |              |        |
| ↓RP                      | 69 | 28      | 40,6 | 1,00  | 0,6 - 1,6    | ≅0,999 |
| ↑RP                      | 42 | 17      | 40,5 |       |              |        |
| Tipo de cirurgia         |    |         |      |       |              |        |
| AAP                      | 63 | 30      | 47,6 | 1,52  | 0,9 - 2,5    | 0,122  |
| RSA                      | 48 | 15      | 31,3 |       |              |        |
| Curabilidade da cirurgia |    |         |      |       |              |        |
| Não-curativa             | 25 | 17      | 68,0 | 2,09  | 1,4 - 3,1    | 0,003  |
| Curativa                 | 86 | 28      | 32,6 |       |              |        |
| Recidiva                 |    |         |      |       |              |        |
| Ausente                  | 36 | 0       | 0    | 1,00  |              |        |
| Presente                 | 48 | 31      | 64,6 | 47,60 | 3,0 - 75,2   | <0,001 |
| Doença metastática       | 14 | 13      | 92,9 | 66,60 | 4,2 - 1050,4 |        |
| Tratamento complementar  |    |         |      |       |              |        |
| RT+QT                    | 7  | 2       | 28,6 | 1,00  |              |        |
| RT                       | 9  | 3       | 33,3 | 1,17  | 0,3 - 5,2    | 0,441  |
| QT                       | 5  | 2       | 40,0 | 1,40  | 0,3 - 6,9    |        |
| Ausente                  | 87 | 36      | 41,4 | 1,45  | 0,4 - 4,8    |        |

↓RP= abaixo da reflexão peritoneal. ↑RP= acima da reflexão peritoneal. Doença metastática= pacientes com doença disseminada no momento da cirurgia, não-avaliáveis para recidiva.

Na medida em que o tumor se tornava menos diferenciado, aumentava o risco de óbito, chegando a um risco relativo três vezes maior entre os tumores menos diferenciados ( $P= 0,009$ ; Tabela 6).

Os pacientes com tumores de maior grau de penetração na parede (T3 e T4) apresentaram o dobro do risco de óbitos em relação aos menos avançados (T1 e T2;  $P=0,013$ ). De forma semelhante, os pacientes com linfonodos positivos apresentaram risco de óbito três vezes maior ( $P<0,001$ ). E observou-se tendência crescente significativa para óbito daqueles pacientes sem comprometimento linfonodal (N0, 17,5%), se comparados com aqueles que tinham de um a três linfonodos (N1, 48,4%) e mais de quatro linfonodos comprometidos (N2, 60%;  $P<0,001$ ; Tabela 6).

**Tabela 6. Análise bivariada - características anatomopatológicas e óbito**

| Variável                         | N  | Óbito f | %    | RR    | IC 95%     | P       |
|----------------------------------|----|---------|------|-------|------------|---------|
| Diferenciação tumoral            |    |         |      |       |            |         |
| Bem                              | 21 | 3       | 14,3 | 1,00  |            |         |
| Moderadamente                    | 81 | 37      | 45,7 | 3,20  | 1,1 - 9,4  | 0,009*  |
| Pouco                            | 9  | 5       | 55,6 | 3,89  | 1,2 - 12,9 |         |
| Classificação do tumor (T)       |    |         |      |       |            |         |
| T3 e T4                          | 75 | 37      | 50,0 | 2,19  | 1,1 - 4,2  | 0,013   |
| T1 e T2                          | 35 | 8       | 22,9 |       |            |         |
| Classificação dos linfonodos (N) |    |         |      |       |            |         |
| N0                               | 40 | 7       | 17,5 | 1,00  |            |         |
| N1                               | 31 | 15      | 48,4 | 2,76  | 1,3 - 5,9  | <0,001* |
| N2                               | 35 | 21      | 60,0 | 3,43  | 1,7 - 7,1  |         |
| Classificação das metástases (M) |    |         |      |       |            |         |
| M1                               | 14 | 13      | 92,9 | 2,81  | 2,1 - 3,9  | <0,001  |
| M0                               | 97 | 32      | 33,0 |       |            |         |
| Dukes                            |    |         |      |       |            |         |
| A + B1                           | 28 | 2       | 7,1  | 1,00  |            |         |
| B2 + C1                          | 31 | 13      | 41,9 | 5,87  | 1,5 - 23,8 | <0,001* |
| C2 + D                           | 52 | 30      | 57,7 | 8,08  | 2,1 - 31,3 |         |
| Estádios TNM                     |    |         |      |       |            |         |
| I                                | 23 | 2       | 8,7  | 1,00  |            |         |
| II                               | 14 | 3       | 21,4 | 2,46  | 0,5 - 13,0 | <0,001* |
| III                              | 54 | 25      | 46,3 | 5,32  | 1,4 - 20,6 |         |
| IV                               | 14 | 13      | 92,9 | 10,68 | 2,8 - 40,5 |         |

Bem= bem diferenciado; Moderadamente= moderadamente diferenciado; Pouco= pouco diferenciado. \*= $\chi^2$  de Mantel Haenszel para tendência linear.

Na classificação de Dukes modificada por Astler-Coller, bem como na classificação de TNM, observou-se tendência linear crescente significativa em relação ao óbito entre os casos

iniciais e os mais avançados ( $P < 0,001$  em ambas). Correspondentemente, entre os subgrupos de Dukes, os estágios iniciais (A e B1) apresentaram menor risco de óbito, sendo o risco relativo de 5,9 vezes maior no subgrupo 2 (B2 e C1) e 8,1 vezes maior no subgrupo 3 (C2 e D;  $P < 0,001$ ). Quando comparadas as classificações entre si – mesmo nos subgrupos – observou-se uma correlação significativa ( $\tau = 0,91$  muito forte na classificação de Dukes;  $\tau = 0,80$  forte nos subgrupos de Dukes;  $P < 0,001$  em ambas; Tabela 6).

Os resultados da análise bivariada em relação à localização do tumor no reto estão representados na Tabela 7. A localização do tumor não determinou significativamente a ocorrência dos óbitos, a curabilidade da cirurgia nem o desenvolvimento de recidivas.

**Tabela 7. Análise bivariada - variáveis e localização do tumor**

| Variáveis             | Abaixo da RP | Acima da RP | P             |
|-----------------------|--------------|-------------|---------------|
| Óbito *               | 28/69(41)    | 17/42(41)   | $\cong 0,999$ |
| Cirurgia não-curativa | 13/69(19)    | 12/43(28)   | 0,375         |
| Recidiva †            | 32/59(54)    | 16/39(41)   | 0,283         |

Em cada célula: n° casos / total no subgrupo (%). RP= reflexão peritoneal. \*: n = 111 casos. †: n=84 casos.

Na análise de óbitos pelos subgrupos de Dukes estratificada pela recidiva, observou-se discreta piora na sobrevida dos pacientes que desenvolveram recidiva em cada subgrupo, embora não tenha demonstrado significância estatística ( $P = 0,406$ ). Igualmente, no subgrupo 3 (C2 e D), a presença de recidiva favoreceu o óbito, quando comparados os pacientes sem recidiva, com recidiva e com metástases já no momento do diagnóstico ( $P < 0,001$ ; Tabela 8).

**Tabela 8. Análise estratificada de óbito por subgrupos de Dukes e recidiva**

| Recidiva (n)  | Dukes (n) |            |            | P     |
|---------------|-----------|------------|------------|-------|
|               | A+B1 (28) | B2+C1 (31) | C2+D (52)  |       |
| Ausente (36)  | 0/18 (0)  | 0/12 (0)   | 0/6 (0)    | -     |
| Presente (48) | ¼ (25)    | 13/18 (72) | 17/26 (65) | 0,406 |
| Dukes D (14)  | 0/0 (0)   | 0/0 (0)    | 13/14 (93) | -     |
| P             | -         | -          | <0,001     |       |

Em cada célula: n° óbitos / total no subgrupo (%). Dukes D: não há possibilidade de recidiva.

Não houve diferença significativa dos óbitos, nos subgrupos de Dukes, entre os tumores acima e abaixo da reflexão peritoneal. Conforme descrito anteriormente, o número de óbitos no subgrupo de pior prognóstico foi significativamente maior ( $P=0,002$  e  $P<0,001$ , acima e abaixo da reflexão peritoneal, respectivamente; Tabela 9).

**Tabela 9. Análise estratificada de óbito por subgrupos de Dukes e localização do tumor**

| Localização do tumor | Dukes     |           |            | <i>P</i> |
|----------------------|-----------|-----------|------------|----------|
|                      | A+B1      | B2+C1     | C2+D       |          |
| Abaixo da RP         | 2/20 (10) | 9/18 (50) | 17/31 (55) | <0,001   |
| Acima da RP          | 0/8 (0)   | 4/13 (31) | 13/21 (62) | 0,002    |

Em cada célula: n° óbitos / total no subgrupo (%). RP= reflexão peritoneal.

Na análise de mortalidade estratificada por Dukes em relação à diferenciação tumoral, parece ter havido uma piora da sobrevida dentro do mesmo subgrupo de Dukes quanto menor a diferenciação tumoral, porém essas diferenças não foram significativas (Tabela 10).

**Tabela 10. Análise estratificada de óbito por subgrupos de Dukes e diferenciação tumoral**

| Diferenciação tumoral (n)       | Dukes (n) |            |            | <i>P</i> |
|---------------------------------|-----------|------------|------------|----------|
|                                 | A+B1 (28) | B2+C1 (31) | C2+D (52)  |          |
| Bem diferenciado (21)           | 1/13 (8)  | ¼ (25)     | ¼ (25)     | 0,323    |
| Moderadamente diferenciado (81) | 1/15 (7)  | 10/24 (42) | 26/42 (62) | <0,001   |
| Pouco diferenciado (9)          | 0/0 (0)   | 2/3 (67)   | 3/6 (50)   | 0,655    |
| <i>P</i>                        | 0,918     | 0,284      | 0,590      |          |

Em cada célula: n° óbitos/ total no subgrupo (%).

A análise multivariada também foi realizada em duas etapas. No modelo de Cox, que compara a classificação de subgrupos de Dukes e a diferenciação tumoral, ambos os fatores mostraram efeitos independentes no prognóstico. A comparação entre os níveis 3 e 1 dos subgrupos de Dukes mostrou risco relativo muito forte, e, na diferenciação tumoral, comparando-se o nível pouco diferenciado com o bem diferenciado, encontrou-se risco relativo forte (RR 10,4 e 3,6) ( $P=0,089$ ; Tabela 11).

**Tabela 11. Modelo de Cox: risco de óbito segundo subgrupos de Dukes e diferenciação tumoral**

| Variável                   | Coefficiente | EP    | P     | RR    | IC 90%       |
|----------------------------|--------------|-------|-------|-------|--------------|
| Dukes                      |              |       |       |       |              |
| A + B1                     | -            | -     | -     | -     |              |
| B2+ C1                     | 1,625        | 0,776 | 0,036 | 5,08  | 1,42 - 18,20 |
| C2 + D                     | 2,337        | 0,746 | 0,002 | 10,35 | 3,04 - 35,29 |
| Diferenciação histológica  |              |       |       |       |              |
| Bem diferenciado           | -            | -     | -     | -     |              |
| Moderadamente diferenciado | 0,888        | 0,619 | 0,152 | 2,43  | 0,87 - 6,73  |
| Pouco diferenciado         | 1,285        | 0,755 | 0,089 | 3,61  | 1,04 - 12,51 |

Dentre as variáveis de importância biológica, avaliadas isoladamente na análise multivariada, as que mais se relacionaram com o prognóstico foram comprometimento linfonodal ( $P < 0,001$ ) e grau de penetração do tumor na parede ( $P = 0,091$ ). O grupo etário de 40 a 60 anos ficou próximo da significância considerada no modelo, com redução do risco relativo ( $RR = 0,4$ ; IC 0,12 - 1,09;  $P = 0,131$ ). As variáveis consideradas nesta análise podem ser observadas na Tabela 12.

**Tabela 12. Modelo de Cox: risco de óbito segundo variáveis de interesse**

| Variável                   | Coefficiente | EP    | P      | RR   | IC 90%       |
|----------------------------|--------------|-------|--------|------|--------------|
| Comprometimento LN         |              |       |        |      |              |
| N0                         | -            | -     | -      | -    |              |
| N1                         | 0,661        | 0,531 | 0,213  | 1,94 | 0,81 - 4,64  |
| N2                         | 1,77         | 0,511 | <0,001 | 5,88 | 2,54 - 13,64 |
| Diferenciação histológica  |              |       |        |      |              |
| Bem diferenciado           | -            | -     | -      | -    |              |
| Moderadamente diferenciado | 0,758        | 0,641 | 0,237  | 2,13 | 0,74 - 6,12  |
| Pouco diferenciado         | 0,685        | 0,821 | 0,404  | 1,98 | 0,51 - 7,65  |
| Penetração na parede retal | 0,813        | 0,482 | 0,091  | 2,25 | 1,02 - 4,98  |
| Produção de muco           | -0,489       | 0,608 | 0,421  | 0,61 | 0,22 - 1,66  |
| Gênero                     | 0,353        | 0,380 | 0,353  | 1,42 | 0,76 - 2,66  |
| Grupos etários             |              |       |        |      |              |
| Abaixo de 40               | -            | -     | -      | -    |              |
| 40 a 60                    | -1,012       | 0,671 | 0,131  | 0,36 | 0,12 - 1,09  |
| Acima de 60                | 0,016        | 0,633 | 0,980  | 1,01 | 0,36 - 2,88  |
| CEA sérico                 | 0,0004       | 0,003 | 0,892  | 1,00 | 0,99 - 1,00  |

LN= linfonodos. Grupos etários em anos. Penetração na parede retal= T3/T4 versus T1/T2.

## 6 DISCUSSÃO

O estudo em cirurgias eletivas pode refletir melhor prognóstico, na medida em que não inclui os casos de obstrução intestinal e perfuração, que parecem ter efeito adverso no prognóstico<sup>8,10,25,38</sup>. Ratto et al.<sup>31</sup> identificaram a obstrução como o melhor fator prognóstico independente, reduzindo significativamente a sobrevida e não se relacionando ao estágio do tumor e à diferenciação tumoral. A complexidade dos eventos que influenciam o prognóstico após perfuração intestinal, teoricamente incluindo disseminação tumoral à distância e implantes peritoneais, e a dificuldade na classificação da mesma não permitem uma boa avaliação desse fator<sup>10,31</sup>. No hospital estudado, o serviço de atendimento de emergência atende esses casos em sua maioria e, por esse motivo, não compreendem a casuística do Serviço de Coloproctologia.

Para estudo dos fatores prognósticos clínico-patológicos, há necessidade de obter todo o espécime cirúrgico e excluir tumores de comportamento biológico diferente (epidermóide vs. adenocarcinoma), lesões sincrônicas e metacrônicas, tratamentos não-rotineiros (radioterapia pré-operatória), doenças intercorrentes ou mortalidade cirúrgica<sup>8</sup>. Os casos relacionados a esses aspectos foram excluídos nesta série.

A divisão de reto médio, ou acima da reflexão peritoneal, e distal, ou abaixo da reflexão peritoneal, baseou-se nas definições anatômicas correntes de Goligher e Duthie<sup>70</sup>, Heald<sup>42</sup> e Søreide e Norstein<sup>10</sup>. A avaliação da distribuição do carcinoma retal foi inicialmente realizada por observação intra-operatória, mas, principalmente, por retossigmoidoscopia, quantificando a distância em centímetros da margem anal ao invés de divisão por terços<sup>10,70</sup>. Heald et al.<sup>42</sup> consideraram o terço distal do reto a área localizada abaixo de 5 cm da margem anal ou 3,5 cm acima da linha denteada. A razão dessa subdivisão provém de relatos em que foi encontrada frequência maior da recorrência local quanto mais distal fosse o tumor (mais

próximo da margem anal)<sup>10</sup>. Nesta série, não se observou diferença prognóstica estatisticamente significativa entre as recidivas e a localização do tumor, confirmando os achados de Heald et al.<sup>42</sup>. No estudo norueguês<sup>10</sup>, observou-se uma frequência maior das recidivas locais nos tumores mais distais Dukes A e B. Para os Dukes C, não houve diferença em relação à localização do tumor no reto<sup>10</sup>. Esse aspecto também não influenciou significativamente a ocorrência dos óbitos nem a curabilidade da cirurgia nos pacientes estudados nesta casuística, embora a maior parte dos estudos mais antigos tenha documentado pior prognóstico, com redução na sobrevida entre os pacientes com tumores retais extraperitoneais em relação aos tumores intraperitoneais<sup>31</sup>.

A possibilidade de variação de cirurgião, comum em hospitais universitários com cirurgiões em treinamento, deve ser contemplada. O cirurgião e a instituição são importantes fatores prognósticos independentes para recidiva locorregional e sobrevida<sup>10,35,60</sup>. No entanto, numa mesma equipe, a conduta costuma ser padronizada pela orientação recebida. No estudo multicêntrico norueguês, os hospitais universitários tiveram um índice significativamente abaixo de recorrência local em relação aos outros (22% vs. 30%), embora os autores apontem para a possibilidade de seleção<sup>10</sup>.

É amplamente reconhecida a limitação epidemiológica dos estudos retrospectivos. Contudo, no estudo norueguês<sup>10</sup>, não se observou diferença significativa nas taxas de recorrência local da doença na população estudada de forma mista: prospectiva e retrospectivamente. A metodologia observacional na área de pesquisa do tratamento do câncer retal é defendida por vários autores<sup>10,38</sup>.

A ausência de padronização dos dados registrados em prontuários é outro aspecto que dificulta a realização destes estudos<sup>10</sup>. Alguns fatores podem ter papel importante, como a alta demanda do atendimento em saúde pública, não permitindo tempo suficiente para descrição detalhada dos procedimentos realizados, e a multiplicidade de componentes das equipes

médicas, com alta rotatividade das mesmas em hospitais universitários. Nesta série, a ausência de dados padronizados dificultou sobremaneira a análise real do risco de recidiva e sobrevida.

O tratamento complementar com radio e quimioterapia só foi estabelecido como padrão para pacientes com CCR avançado (Dukes C e B com invasão de estruturas adjacentes) a partir da década de 1990<sup>5,8,40,56,57</sup>. Além disso, muitos pacientes, por sentirem-se bem ou, por outro lado, por estarem em estágios muito avançados da doença, não voltam a procurar o serviço onde foram inicialmente atendidos, levando a tratamentos interrompidos e seguimentos perdidos. Dez por cento dos casos não realizaram nenhum exame de seguimento pós-operatório no Serviço, e aproximadamente um terço dos casos de óbito foram informados por contato, uma vez que não havia registro de retorno ambulatorial no prontuário. A radioterapia, por exemplo, não é realizada dentro do hospital onde esses pacientes foram operados. Embora os serviços de radioterapia retornem os pacientes ao hospital de origem, o relatório do tratamento muitas vezes não chega a ser enviado ao serviço de arquivamento dos dados (SAMIS/HCPA). A quimioterapia, que é realizada no mesmo hospital, é registrada em cada consulta ambulatorial e, em alguns casos, mistura-se com os outros atendimentos que porventura o paciente tenha procurado, não sendo colocada com destaque nos prontuários. Além disso, muitas vezes, não se podia determinar se o tratamento foi adjuvante ou paliativo. Estudo anterior em nosso meio já havia observado essa dificuldade na realização e avaliação do tratamento adjuvante<sup>73</sup>. Neste estudo, apenas 10% dos pacientes foram submetidos a terapia complementar até 1992, e 25% após este ano, tendo sido realizada em 19% dos pacientes submetidos a cirurgia curativa. No estudo de Hermanek<sup>60</sup>, 13,5% dos casos foram submetidos a tratamento adjuvante após ressecção cirúrgica. A terapia complementar paliativa foi realizada em 32 pacientes deste estudo, sendo oito casos submetidos a ressecção, embora os resultados com reoperações, em outros relatos, tenham sido bastante desanimadores<sup>38,39</sup>. Naqueles pacientes com tratamento complementar combinado de RT e QT, o número de

óbitos, discretamente menor, não demonstrou significância, provavelmente pelo tamanho amostral pequeno nos subgrupos implicados.

A média de idade e a distribuição por sexo mantiveram as características anteriormente descritas por Rosito et al.<sup>73</sup> e correspondem à distribuição usual na literatura. Embora não tenham sido relacionados à recorrência local no estudo de Søreide e Norstein<sup>10</sup>, outros autores encontraram valor prognóstico independente para o sexo, com pior sobrevida entre os indivíduos do sexo masculino<sup>31,34,58</sup>. Em nossa experiência, nem a idade nem o sexo mostraram ser fatores prognósticos independentes para a sobrevida. O possível efeito protetor da faixa etária de 40 a 60 anos pode não corresponder à realidade, uma vez que estes dados contrastam com evidências prévias que sugeriam uma pior sobrevida para os pacientes mais jovens (abaixo de 40 anos), relacionada ao retardo no diagnóstico ou a uma maior agressividade tumoral entre os mais jovens<sup>9,25</sup>. Contudo, esse aspecto é discutível<sup>31</sup>.

Acima de 60% dos tumores encontravam-se abaixo da reflexão peritoneal, como foi também observado por Rosito et al.<sup>73</sup>. Essa disposição contrapõe a descrição de distribuição semelhante entre os três segmentos do reto<sup>12</sup>, e pode ser atribuída a variações nas definições de localização tumoral de um estudo para outro<sup>10</sup>. Por outro lado, o fato de mais da metade dos tumores estarem localizados na porção em que podem ser tocados pelo exame digital do reto, e, apesar disso, vários destes pacientes já apresentarem doença avançada, reforça os achados correntes de diagnósticos tardios e, principalmente, a necessidade de perseverar nas tentativas de rastreamento do câncer retal cuja particularidade é ser detectável por exame clínico de baixo custo, seguro e reprodutível<sup>9,23,24</sup>.

A amputação abdominoperineal do reto foi realizada em um número discretamente maior do que a ressecção anterior baixa, provavelmente porque a sutura mecânica foi definitivamente introduzida em nosso meio após 1988<sup>73</sup>. A anastomose mecânica foi realizada em apenas 16% dos pacientes. No entanto, o tipo de cirurgia realizada não influenciou o

prognóstico destes pacientes. Achados semelhantes foram encontrados no levantamento epidemiológico norueguês<sup>10</sup> e no relato de Bokey et al.<sup>58</sup>.

No momento da cirurgia, pouco mais de 10% dos casos apresentavam metástases à distância. Em outras revisões da literatura, em torno de 25% dos pacientes já apresentam envolvimento metastático à distância<sup>40</sup>. Contudo, 13% dos pacientes nesta série apresentavam comprometimento das margens laterais, totalizando 25 casos de cirurgia não-curativa (alguns casos com envolvimento concomitante). Percentual semelhante foi encontrado no estudo de Hermanek<sup>60</sup> (aproximadamente 21% dos casos). As margens de ressecção são importantes na definição de curabilidade e prognóstico<sup>59</sup>. Quando o envolvimento circunferencial apresenta margens positivas, essas têm impacto negativo na sobrevida<sup>36,60</sup> e na recidiva local<sup>23</sup>. Entre os pacientes estudados, os que foram submetidos a cirurgia não-curativa tiveram o dobro do risco de óbito – incluídos nesse grupo aqueles que apresentavam metástases à distância no diagnóstico. O número de cirurgias não-curativas aumentou quanto mais avançado o estágio da doença.

O índice de recidiva locorregional isolada foi de 14%. Em outros 10%, houve desenvolvimento de recidiva locorregional combinada à metástase à distância. Na casuística anterior do Serviço, a recidiva locorregional ocorreu em 20% dos casos<sup>73</sup>, e, no estudo de Hermanek<sup>60</sup>, em 22%. Sabe-se que os melhores índices obtidos até hoje foram de 2,6%, com a ressecção total do mesorreto, por MacFarlane et al.<sup>35</sup> e Heald et al.<sup>42</sup>. Resultados semelhantes têm sido obtidos em nosso meio com o auxílio de terapia complementar. Reis Neto et al.<sup>46</sup> tiveram um índice de recorrência local de 3,8%, com ressecção laparoscópica realizando excisão total do mesorreto (que o autor prefere denominar excisão total perirretal) associada a radioterapia pré-operatória. Habr-Gama et al.<sup>55</sup> apresentaram uma incidência de recidiva locorregional de 4,7%, com QT e RT pré-operatórias.

Os casos de recidiva, em nossa casuística, independentemente da localização da mesma, tiveram uma mortalidade significativamente maior, ultrapassados somente pelos pacientes com doença metastática no momento do diagnóstico. A ocorrência de recidiva aumentou progressivamente, na medida em que avançaram os estágios de Dukes. Esse achado também foi observado por Søreide e Norstein<sup>10</sup>. Na análise estratificada, no entanto, somente no subgrupo de Dukes de pior prognóstico os pacientes com metástases à distância e recidiva apresentaram risco significativo de óbito em relação àqueles sem recidiva.

Um terço dos pacientes apresentou metástases à distância, freqüentemente acometendo fígado e pulmão, conforme dados da literatura<sup>74</sup>. Por outro lado, metástases inguinais de carcinoma retal são geralmente consideradas atípicas, pela drenagem linfática cranial do reto<sup>75</sup>, tendo sido identificada em apenas um caso nesta série. Da mesma forma, metástases cerebrais de CCR são relativamente infreqüentes, de 2 a 5% de todas as lesões cerebrais metastáticas<sup>74</sup>, fato este corroborado por nossos achados.

No período de seguimento (mediano de 35,27 meses), 44% dos pacientes foram a óbito, sendo 40% de mortalidade relacionada à neoplasia. Esses dados correspondem aos achados da literatura<sup>9,10,13,31</sup>.

O valor da dosagem pré-operatória de CEA sérico na avaliação prognóstica dos pacientes tem sido amplamente discutido. Embora níveis elevados estejam sendo relacionados a maior risco de recidiva por alguns autores, outros estudos não demonstraram este valor prognóstico. Atualmente, a maior parte dos oncologistas concorda em usar a dosagem pré-operatória de CEA como uma referência durante o seguimento do paciente<sup>31</sup>. Ratto et al.<sup>31</sup> encontraram sobrevida significativamente pior entre aqueles que apresentavam CEA pré-operatório elevado, embora este não tenha se mostrado um fator independente. Em nosso estudo, a dosagem sérica do CEA pré-operatório não demonstrou impacto na sobrevida dos pacientes, embora se possa considerar que o tamanho amostral é modesto para esta avaliação.

O adenocarcinoma moderadamente diferenciado foi o tipo histológico mais freqüente, em 73% dos casos, seguido de 18% de lesões bem diferenciadas e nove casos de adenocarcinoma pouco diferenciado (8%). Esses percentuais são semelhantes aos encontrados na literatura<sup>8,61</sup> e aos observados previamente em nosso Serviço (20% bem diferenciados, 65% moderadamente diferenciados e 3,4%, pouco diferenciados – 11,6% foram considerados indiferenciados)<sup>73</sup>.

Em 18 casos, os tumores eram produtores de muco. Essa característica não apresentou influência significativa na sobrevida, confirmando os achados de Rawet<sup>34</sup> e Ratto et al<sup>31</sup>. Em vários relatos, os tumores mucoprodutores têm demonstrado redução na sobrevida, por análise univariada, sem, no entanto, demonstrar valor prognóstico independente. A piora do prognóstico foi atribuída ao estágio avançado da doença<sup>31</sup>.

A maior parte das lesões estendia-se até os tecidos perirretais. Os pacientes com tumores de maior grau de penetração na parede (T3 e T4) apresentaram o dobro do risco de óbito em relação aos menos avançados (T1 e T2). Em estudo sobre amputações de reto<sup>73</sup>, na classificação de Dukes modificada por Turnbull, apenas 8,4% dos tumores encontravam-se em estágios mais precoces (Dukes A). Essa observação, mais uma vez, confirma as assertivas anteriores, de que estágios mais avançados (diagnósticos tardios) levam a um maior número de óbitos. Cinquenta e cinco pacientes pertenciam aos estágios C1 e C2 de Dukes modificado por Astler-Coller (TNM III). Quatorze pacientes apresentavam doença metastática no momento da cirurgia (Dukes D ou estágio IV). Vinte e dois por cento dos casos ficaram classificados nos estágios mais precoces.

Embora a classificação original de Dukes modificada por Astler-Coller (1954)<sup>32</sup> não incluía a categoria D de metástases à distância, que foi proposta por Turnbull em 1967, para categorização desse grupo de pacientes, ela foi aqui representada, a fim de facilitar a discussão a respeito dos casos avançados com doença metastática. A classificação de Astler-

Coller modificada (1978), que inclui a modificação de Turnbull, subdivide ainda mais os grupos (B3 e C3). Neste estudo, o tamanho amostral dos grupos de pacientes em cada estágio ficaria reduzido ao ponto de não permitir tratamento estatístico adequado. Por outro lado, a distribuição original de Dukes<sup>30</sup> em A, B e C também não traria benefício para a análise, uma vez que o grupo A era o de menor tamanho amostral (n=4). Sendo assim, foi realizada uma distribuição em 3 subgrupos (a/ b1, b2/ c1, c2/d), e sua correspondência com a classificação de Dukes modificada por Astler-Coller foi testada através da comparação ao sistema de TNM, que mostrou forte correlação, sem representar alteração nos dados estatísticos.

A média (dp) de linfonodos isolados da peça cirúrgica foi de 14,4 ( $\pm 10,25$ ) linfonodos. O número de linfonodos positivos variou de um a 39, com média (dp) de 6,8 ( $\pm 7,9$ ) linfonodos, correspondendo a mais de 60% dos casos com envolvimento linfonodal. Os pacientes com linfonodos positivos apresentaram risco de óbito três vezes maior, sendo que a quantificação dos linfonodos comprometidos demonstrou valor prognóstico significativo. Para determinação do envolvimento linfonodal, é necessário estimar o número de linfonodos comprometidos em relação ao número total de linfonodos examinados, que deve ser maior ou igual a doze, no espécime cirúrgico<sup>10,69</sup>. A proporção mediana de positividade dos linfonodos em relação ao número de linfonodos isolados, nesta série, foi de 42%. Segundo o grupo do *Saint Mark's Hospital*, em Londres, a quantificação do número de linfonodos tem maior valor prognóstico quando dividida em três grupos, considerando apenas um linfonodo comprometido, de dois a cinco e acima de seis linfonodos comprometidos<sup>8</sup>. O número de linfonodos com comprometimento metastático foi investigado em cinco estudos para determinação prognóstica. Em apenas dois estudos esse parâmetro demonstrou valor preditivo adequado para o prognóstico<sup>31</sup>. Esses dados contrastantes são, possivelmente, conseqüentes às variações entre técnicas histológicas, que podem subestadiar os tumores. O AJCC propôs

considerar o número de linfonodos envolvidos como o principal critério para a classificação de “N” no sistema TNM<sup>31</sup>.

Um grande número de estudos sugere que o estágio do tumor, baseado em penetração na parede, envolvimento linfonodal e presença de metástases à distância, é o mais importante fator prognóstico independente. Ratto et al.<sup>31</sup>, em relato anterior, identificaram estágio do tumor (Dukes/Astler/Coller) e obstrução intestinal como fatores independentes, enquanto que o sistema TNM não apresentou significância. Contudo, o valor do TNM era evidente quando o outro sistema de estadiamento era excluído da análise multivariada. Em nossa série, observou-se o mesmo em relação ao estágio do tumor. Quando as categorias “T” e “N” foram incluídas separadamente no modelo multivariado, excluída a classificação de Dukes/Astler-Coller, estas demonstraram valor prognóstico independente. Da mesma forma, outros relatos sugerem o estabelecimento do papel específico de cada categoria do TNM como potenciais variáveis prognósticas isoladas, embora esses parâmetros tenham sido considerados individualmente em poucos estudos, com resultados conflitantes. Entre dez estudos em que as categorias “T” e “N” foram consideradas individualmente, sem o estágio do tumor, em nove a penetração tumoral foi avaliada, e mostrou-se significativa para o prognóstico em seis; o envolvimento linfonodal foi significativo em oito estudos<sup>31</sup>. Obviamente, seja por metástases à distância ou por disseminação peritoneal do tumor, a categoria “M” é um fator prognóstico independente habitual<sup>8</sup>. No relato de Ratto et al.<sup>31</sup>, dos três componentes que constituem o sistema de estadiamento, a penetração na parede teve efeito significativo na sobrevivência somente na análise univariada, enquanto que o envolvimento linfonodal e a presença de metástases à distância foram variáveis prognósticas independentes. Particularmente, a identificação da metástase linfonodal tem importância inquestionável na diferenciação entre tumores Dukes B e C (ou N0 de N1, N2 e N3 no sistema TNM), na informação prognóstica e

na seleção de pacientes para terapias adjuvantes<sup>40</sup>. Por essas razões, o exame patológico dos linfonodos deve ser acurado, detectando tantos gânglios quanto possível<sup>31</sup>.

O tempo mediano de sobrevida relacionada à neoplasia foi de 71,8 meses. A sobrevida global em 5 anos foi de 51%. A proporção de sobrevida piorou significativamente à medida que avançaram os estágios de Dukes. No subgrupo 1 (A e B1), ao final de 40 meses de seguimento, 91% dos pacientes estavam vivos. No subgrupo 2 (B2 e C1), aproximadamente 57% dos pacientes estavam vivos. E no subgrupo 3 (C2 e D), restaram apenas 39% dos pacientes vivos. O período de 40 meses foi citado como exemplo de comparação, tendo em vista que o primeiro grupo não alcançou 50% de mortalidade no tempo mediano de sobrevida geral (71,83 meses). Rosito et al.<sup>73</sup> encontraram uma sobrevida em 5 anos de 38,1%, sendo 80% para os Dukes A, 37,4% para os Dukes B, 35,2% para os Dukes C, e nula para os Dukes D. No relato de Søreide e Norstein<sup>10</sup>, a sobrevida em 5 anos foi de 55,2%, também piorando quanto mais avançado o estágio da doença (77% Dukes A; 48% Dukes B; e 35% Dukes C). Da mesma forma, Hermanek<sup>60</sup> observaram uma sobrevida relacionada à doença neoplásica de 66%. A variabilidade na sobrevida relacionada à doença foi proporcional ao estágio de TNM: estágio I, 97%, variando de 89 a 100% entre os centros; estágio II, 90%, variando de 58 a 92%; e estágio III, 50%, de 13 a 69%.

Observou-se aumento de três vezes no risco relativo de óbito em relação ao grau de diferenciação tumoral, na medida em que o tumor se tornou menos diferenciado. Bokey et al.<sup>58</sup> encontraram sobrevida significativamente menor entre os pacientes com tumores menos diferenciados. Rawet<sup>34</sup> também demonstrou maior proporção de óbitos entre os tumores menos diferenciados, sem, no entanto, encontrar valor prognóstico independente. Apesar disso, a análise estratificada não detectou efeito da diferenciação tumoral, possivelmente porque o tamanho amostral de cada subgrupo era pequeno. Já no modelo de Cox, esse efeito se manifestou em relação ao estrato pouco diferenciado, quando comparado ao bem

diferenciado, sendo independente do efeito dos estágios de Dukes, em que a comparação entre os níveis 3 e 1 dos subgrupos demonstrou risco relativo muito forte. Contudo, resultados conflitantes vêm sendo encontrados, possivelmente pelos complexos critérios de avaliação, que não são padronizados<sup>10</sup>. Entre 24 estudos realizados com análise multivariada, apenas dez demonstraram valor prognóstico independente, e, em comparação com o estágio do tumor, o grau de diferenciação não parece acrescentar nenhuma vantagem significativa na previsão da sobrevida<sup>31</sup>.

Apesar da possibilidade de haver importante efeito dessas variáveis em relação ao óbito, outros estudos são necessários para obter estimativas mais precisas e, conseqüentemente, intervalos de confiança mais estreitos. Os intervalos de confiança observados podem ser considerados amplos, fato este atribuível, em grande parte, ao tamanho amostral, que se mostrou insuficiente para atingir maior precisão de estimativas de risco relativo.

## 7 CONCLUSÕES

A sobrevida relacionada à neoplasia dos pacientes com tumor de reto médio e distal avaliados neste estudo foi de 51% em 5 anos, comparável aos dados encontrados na literatura. Quando dividida entre os estágios da classificação histopatológica de Dukes modificada por Astler-Coller, observou-se uma piora proporcional significativa, na medida em que avançavam os estágios da doença.

Neste estudo, identificaram-se a classificação de Dukes modificada por Astler-Coller, a diferenciação tumoral, o comprometimento linfonodal e o grau de penetração do tumor na parede como fatores prognósticos independentes no câncer do reto médio e distal.

A localização do tumor no reto não demonstrou ser um fator importante em relação ao prognóstico dos pacientes, principalmente no que diz respeito a ocorrência de óbitos, presença de recidiva e curabilidade cirúrgica.

## 8 PERSPECTIVAS

Os parâmetros histopatológicos ainda são os critérios prognósticos mais confiáveis em que se pode basear a identificação dos pacientes que estão sob maior risco de recidiva, considerando uma acurada avaliação patológica do espécime cirúrgico, para programar o seguimento e a terapia adjuvante mais adequados.

Investigações científicas biológicas e clínicas dirigidas para a avaliação do significado prognóstico de outros fatores patológicos e moleculares são as perspectivas emergentes. A relação de índices apoptótico e proliferativo, a expressão de oncogenes (p53 e bcl-2) e a determinação do padrão de cromatina das células tumorais, todas com estudos em andamento na área de cirurgia oncológica (linhas de pesquisa em carcinogênese intestinal deste Programa de Pós-Graduação), poderão ajudar a desenvolver um sistema de escore de fatores prognósticos do CCR. Esse tipo de abordagem parece ser promissor, no sentido de identificar populações de maior risco, direcionando o rastreamento e tornando-o, possivelmente, mais custo-efetivo.

## REFERÊNCIAS

1. Ky AJ, Sung MW, Milsom JW. Research in colon and rectal cancer, with an emphasis on surgical progress. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:1369-80.
2. Wilmink ABM. Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:483-93.
3. Nelson RL, Persky V, Turyk M. Determination of factors responsible for the declining incidence of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:741-52.
4. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *Cancer J Clin*. 1996;46:5-27.
5. European School of Oncology. Task Force Preview, Geneva, Switzerland. Issue 2, Sept 1997.
6. Brasil, Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer, Coordenadoria de Programas de Controle do Câncer. O problema do câncer no Brasil. 4<sup>a</sup> ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCa/ Pro- Onco; 1997.
7. Dias GB, Bauermann FB, Linhares EL, Mercado C, Moreira LF. Estudo retrospectivo do índice de mortalidade por câncer de cólon e de reto em Porto Alegre e no Rio Grande do Sul. *Proc XV JACAD* 1997;15:TL038-29.
8. Gordon PH. Malignant neoplasms of the colon & malignant neoplasms of the rectum. In: Gordon PH, Nivatvongs S, editors. *Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus*. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1992. p. 501-65;591-637.
9. Williams NS. Colorectal cancer: epidemiology, aetiology, pathology, clinical features and diagnosis. In: Keighley MR, Williams NS, editors. *Surgery of the anus, rectum and colon*. 1<sup>st</sup> ed. London: WB Saunders Company; 1993. p. 830-85.

10. Søreide O, Norstein J, editors. Rectal cancer surgery: optimisation: standardisation: documentation. 1<sup>st</sup> ed. Oslo: Springer; 1997.
11. Trichopoulos D, Lipworth L, Petridou E, Adami H-O. Epidemiology of cancer. In: DeVita Jr. V, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 231-57.
12. Santos JCM Jr. Tratamento coadjuvante do câncer do reto: I - radioterapia pré-operatória. Rev Bras Coloproct 1997;17(1):69-73.
13. National Cancer Institute, PDQ. Rectal cancer. 1999;1-27. Available from: NCI home page: <http://cancernet.nci.nih.gov>.
14. Pinho M, Rossi BM. Conceitos atuais sobre a carcinogênese colorretal. Rev Bras Coloproct. 1999;19(1):57-60.
15. Read TE, Kodner IJ. Colorectal cancer: risk factors and recommendations for early detection. Am Fam Physician. 1999;59:3083-92.
16. Campos FG, Habr-Gama A, Plopper C, Terra RM, Waitzberg DL. Ácidos graxos de cadeia curta e doenças colorretais. Rev Bras Coloproct. 1999;19(1):11-6.
17. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology. 1997;112:594-642.
18. Bond JH. Screening guidelines for colorectal cancer. Am J Med. 1999;25(1 A):7S-10S.
19. Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. BMJ. 1998;29(7158):559-65.
20. Linhares ET. Programa piloto de rastreamento de câncer colorretal [Dissertação]. Porto Alegre (RS): Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 1999.
21. Pinho MSL. Marcadores moleculares como fatores prognósticos do câncer colorretal. Rev Bras Coloproct. 1999;19(2):130-2.

22. Perez RO, Habr-Gama A, Jacob CE, Sousa Jr AHS, Picolo MM, Pécora RA. A genética do câncer colorretal: princípios para o cirurgião. *Rev Bras Coloproct.* 1998;18(1):5-10.
23. Santos JCM Jr. Tratamento cirúrgico do câncer do reto baixo: a questão da recidiva local na preservação do esfíncter anal. *Rev Bras Coloproct.* 1996;16(4):237-41.
24. Jucá MJ, Matos D, D'Ippolito G. Estudo da validação do exame digital do reto no estadiamento clínico pré-operatório dos adenocarcinomas tocáveis de reto. *Rev Bras Coloproct.* 1999;19(4):248-58.
25. Jessup JM, Menck HR, Fremgen A, Winchester DP. Diagnosing colorectal carcinoma: clinical and molecular approaches. *CA Cancer J Clin.* 1997;47:70-92.
26. Moreira LF, Teixeira CR. Metástase linfonodal em tumores precoces do reto. *Arq Gastroenterol.* 1992;29:51-5.
27. Kim NK, Kim MJ, Yun SH, Sohn SK, Min JS. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1999;42:770-5.
28. Moreira LF, Hiromi I, Kimura T, Perdomo JA, Orita K. Tumores sincrônicos e metacrônicos de cólon e reto. *Arq Gastroenterol.* 1993;30:47-51.
29. Ruo L, Guillem JG. Major 20<sup>th</sup>-century advancements in the management of rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1999;42:563-78.
30. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol.* 1932;35:323-32.
31. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Doglietto GB, Crucitti F. Prognostic factors in colorectal cancer: literature review for clinical application. *Dis Colon Rectum.* 1998;41:1033-49.
32. Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* 1954;139:846-51.

33. União Internacional Contra o Câncer, Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde, Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas. TNM: classificação dos tumores malignos. 4<sup>a</sup> ed. Brasília, Centro de Documentação; 1989. p. 47-9.
34. Rawet V. Carcinoma colorretal: estadiamento e parâmetros prognósticos [Tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 1998.
35. Macfarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993;341:457-60.
36. Cohen AM. Colorectal cancer: evolving concepts in diagnosis, treatment, and prevention. *CA - Cancer J Clin.* 1999;49:199-201.
37. Curley AS, Carlson GW, Shumate CR, Wishnow KI, Ames FC. Extended resection for locally advanced colorectal carcinoma. *Am J Surg.* 1992;163:553-9.
38. Köhler L, Eypasch E, Paul A, Troidl H. Myths in the management of colorectal malignancy. *Br J Surg.* 1997;84:248-251.
39. Bozzetti F, Bertario L, Rossetti C, Gennari L, Andreola S, Baratti D, et al. Surgical treatment of locally recurrent rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:1421-4.
40. Santos JCM Jr. Tratamento coadjuvante do câncer do reto: II - quimioterapia. *Rev Bras Coloproct.* 1997;17(2):143-9.
41. Miles WE. A method of performing abdominoperineal excision of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet.* 1908;2:1812-3.
42. Heald RJ, Smedh RK, Kald A, Sexton R, Moran BJ. Abdominoperineal excision of the rectum - an endangered operation. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:747-51.
43. Moriya Y, Hojo K, Sawada T, Koyama Y. Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma at or below the peritoneal reflection. *Dis Colon Rectum.* 1989;32:307-15.

44. Moreira LF, Hizuta H, Iwagaki H, Tanaka N, Orita K. Lateral lymph node dissection for rectal carcinoma below the peritoneal reflection. *Br J Surg.* 1994;81:293-6.
45. Ramos JR. Laparoscopic abdominoperineal resection. In: Reis Neto JA, editor. *New trends in coloproctology.* 1<sup>st</sup> ed. Campinas: Revinter; 2000. p. 457-72.
46. Reis Neto JA, Cordeiro F, Reis JA Jr, Kagohara O, Simões Neto J. Laparoscopic total mesorectum excision. In: Reis Neto JA, editor. *New trends in coloproctology.* 1<sup>st</sup> ed. Campinas: Revinter; 2000. p. 497-504.
47. Macias JR, Wexner SD. Laparoscopic resection of rectal cancer: short and long term results. In: Søreide O, Norstein J, editors. *Rectal cancer surgery: optimisation: standardisation: documentation.* 1<sup>st</sup> ed. Oslo: Springer; 1997. p. 281-94.
48. Hool GR, Church JM, Fazio VW. Decision-making in rectal cancer surgery: survey of North American colorectal residency programs. *Dis Colon Rectum.* 1998;41:147-52.
49. Moreira LF, Iwagaki H, Hizuta A, Sakagami K, Orita K. Outcome in patients with early colorectal carcinoma. *Br J Surg.* 1992;79:436-8.
50. Macdonald JS. Adjuvant therapy of colon cancer. *CA - Cancer J Clin.* 1999;49:202-19.
51. Dahlberg M, Pählman L, Bergström R, Glimelius B. Improved survival in patients with rectal cancer: a population-based register study. *Br J Surg.* 1998;85:515-20.
52. Steele GD, Herndon JE, Burgess AM, Bleday R, Russell AH, Benson Ab, et al. Sphincter sparing treatment for distal rectal adenocarcinoma: a phase II intergroup study CALGB; SWOG; RTOG and ECOG. *Proc. ASCO Annual Meeting ASCO 1997.*
53. Reis Neto JA, Quilici FA, Cordeiro F, Ciquini S, Reis JA Jr, Kagohara O, et al.. Long-term results of preoperative radiotherapy for cancer of the lower rectum. In: Reis Neto JA, editor. *New trends in coloproctology.* 1<sup>st</sup> ed. Campinas: Revinter; 2000. p. 401-10.
54. Swedish Rectal Cancer Trial: improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 1997;336:980-7.

55. Habr-Gama A, Souza PM, Ribeiro U Jr, Campos F, Sousa AH Jr, Nadalin W, et al. Low rectal cancer: impact of pre-operative radiation and chemotherapy on surgical treatment. "Hospital das Clínicas" of the University of São Paulo Medical School experience. In: Reis Neto JA, editor. *New trends in coloproctology*. 1<sup>st</sup> ed. Campinas: Revinter; 2000. p. 423-9.
56. Goligher JC. Treatment of carcinoma of the colon. In: Goligher JC, editor. *Surgery of the anus, rectum and colon*. 4<sup>th</sup> ed. London: Baillière Tindall; 1980. p. 424-501.
57. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med*. 1990;322:352-8.
58. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Koorey SG, Zelas PJ, et al. Factors affecting survival after excision of the rectum for cancer: a multivariate analysis. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:3-10.
59. Williams NS. Surgical management of carcinoma of the colon and rectum (with particular reference to colon cancer). In: Keighley MR, Williams NS, editors. *Surgery of the anus, rectum and colon*. 1<sup>st</sup> ed. London: WB Saunders Company; 1993. p. 886-938.
60. Hermanek P. Impact of surgeon's technique on outcome after treatment of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:559-62.
61. Mulcahy HE, Toner M, Patchett SE, Daly L, O'Donoghue DP. Identifying stage B colorectal cancer patients at high risk of tumor recurrence and death. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:326-31.
62. Sitzler PJ, Seow-Choen F, Ho YH, Leong APK. Lymph node involvement and tumor depth in rectal cancers: an analysis of 805 patients. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:1472-6.
63. Horn A, Dahl O, Morild I. The role of venous and neural invasion on survival in rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1990;33:598-601.

64. Moreira LF, Kenmotsu M, Gochi A, Tanaka N, Orita K. Lymphovascular and neural invasion in low-lying rectal carcinoma. *Cancer Detect Prev.* 1999;23:123-28.
65. Cruz JV. Importância da invasão neural no câncer colo-retal: estudo pela imunohistoquímica com a proteína S-100 [Tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 1997.
66. Teixeira CR, Tanaka S, Haruma K, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G, et al. The clinical significance of the histologic subclassification of colorectal carcinoma. *Oncology.* 1993;50:495-9.
67. Kim JC, Han MS, Lee HK, Kim WS, Park SK, Park KC, et al. Distribution of carcinoembryonic antigen and biologic behavior in colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 1999;42(5):640-8.
68. Hojo K, Koyama Y, Moriya Y. Lymphatic spread and its prognostic value in patients with rectal cancer. *Am J Surg.* 1982;144:350-4.
69. Broll R, Schauer V, Schimmelpenning H, Strik M, Woltmann A, Best R, et al. Prognostic relevance of occult tumor cells in lymph nodes of colorectal carcinomas: an immunohistochemical study. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:1465-71.
70. Goligher JC, Duthie HL. Surgical anatomy and physiology of the colon, rectum and anus. In: Goligher JC, editor. *Surgery of the anus, rectum and colon.* 4<sup>th</sup> ed. London: Baillière Tindall; 1980. p. 1-47.
71. Altman DG. Analysis of survival times. In: Altman DG, editor. *Practical statistics for medical research.* 1<sup>st</sup> ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 1991. p. 365-95.
72. Rothman K. Multivariate analysis. In: Rothman K, editor. *Modern epidemiology.* 1<sup>st</sup> ed. Boston: Little, Brown and Company; 1986. p. 48-73.
73. Rosito MA, Müssnich JFX, Gus P, Weindorfer M, Schaefer LG, Pinheiro PM. Amputação abdomino-perineal em adenocarcinoma de reto. *Rev AMRIGS.* 1995;39:200-4.

74. Ko F-C, Liu JM, Chen W-S, Chiang J-K, Lin T-C, Lin J-K. Risk and patterns of brain metastases in colorectal cancer: 27-year experience. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(11):1467-71.
75. Tocchi A, Lepre L, Costa G, Liotta G, Mazzoni G, Agostini N, et al.. Rectal cancer and inguinal metastases: prognostic role and therapeutic indications. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(11):1464-6.

**ANEXO A - FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS**

REVISÃO DE PRONTUÁRIO:

Registro:

Nome:

Data de Nasc:

Idade (cirurgia):

Sexo: ( 1 ) Masculino

( 2 ) Feminino

Localização do Tumor: \_\_\_\_\_ cm da margem anal

( ) 3-7cm m.a.(excluir canal) ( ) 8-12cm m.a.

Cirurgia - Data: \_\_\_/\_\_\_/19\_\_\_

Procedimento: ( ) retossigmoidectomia c/ anastomose manual

( ) retossigmoidectomia c/ anastomose mecânica

( ) retossigmoidectomia s/ anastomose (Hartmann)

( ) amputação abdominoperineal de reto

( ) preservação esfinteriana (colo-anal)

OBS:

Anátomo-patológico – N°:

Laudo:

N° LN isolados:

Dukes:

TNM: T \_\_\_\_\_ N \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_

Situação atual de vida - última revisão em: \_\_\_/\_\_\_/19\_\_\_

Livre de doença(tempo):

Recidiva : 1) local/locorregional (onde e data):

2) à distância (onde e data):

( ) ressecada (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_) ( ) não ressecada (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_) ( ) outros trat<sup>to</sup>.

OBS:

Óbito - data: \_\_\_/\_\_\_/19\_\_\_

causa:

Reestadiamento (últimos exames - colocar a data):

CEA sérico (comparar c/ pré-op):

Fosfatase Alcalina:

RX Tórax: ( )sp ( ) \_\_\_\_\_

Eco Abdominal: ( )sp ( ) \_\_\_\_\_

RSC ou Colono: ( )sp ( ) \_\_\_\_\_

Cintilo óssea: ( )sp ( ) \_\_\_\_\_

TC Abdominal: ( )sp ( ) \_\_\_\_\_

**ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO**

O Serviço de Proctologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre está fazendo um levantamento dos resultados de seu atendimento por cirurgias realizadas no período de 1988 a 1995. Para que esta análise de prontuários seja realizada, necessitamos do consentimento de Vossa Senhoria.

Será mantido sigilo absoluto com relação à identidade do portador das informações coletadas. O risco estimado para tal procedimento é nulo, visto que o material coletado não atinge física ou moralmente o paciente, e os exames solicitados, quando necessário, serão os mesmos realizados na sua revisão pós-operatória.

Eu, \_\_\_\_\_, estou  
ciente, fui informado e tive todas as minhas dúvidas esclarecidas. Consinto na revisão dos dados constantes em meu prontuário e do laudo anátomo-patológico emitido pelo Serviço de Patologia do mesmo hospital.

Porto Alegre, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_.

**ANEXO C - CARTA-CONTATO**

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_.

O(A) senhor(a) \_\_\_\_\_

esteve em tratamento médico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em \_\_\_\_/\_\_\_\_/19\_\_\_\_, na Equipe de Proctologia dos professores Pedro Gus, João F. X. Müssnich e Mário Rosito. A última avaliação da qual temos registro data de \_\_\_\_/\_\_\_\_/19\_\_\_\_. Solicitamos a Vossa Senhoria ou a seu familiar a gentileza de comparecer neste hospital, na zona 15, terças-feiras das 9h30min às 10h30min, portando esta carta. Nossa intenção é reavaliar os pacientes que acompanhamos, com a finalidade de melhora da qualidade de seu atendimento e tratamento, bem como da população que busca este centro.

Caso não possa(m) comparecer, em anexo encontram-se números de telefone para que possa(m) entrar em contato.

Certos de sua compreensão, desde já agradecemos a colaboração.

Prof. Dr. Pedro Gus

Chefe do Serviço de Proctologia do HCPA

## MENSAGEM FINAL

O uso das mãos discerniu o Homem das outras espécies e o levou a desenvolver sua inteligência. Com a inteligência, o conhecimento, a tecnologia. Todas estas conquistas jamais suplantarão o valor das mãos, a importância do toque. Assim, o toque retal também preservará o seu valor: a prevenção do câncer.