Ireno Flores de Azevêdo

**Resultados do tratamento cirúrgico do adenocarcinoma
de reto médio: estudo comparativo entre pacientes
submetidos à quimioterapia adjuvante, com e sem
químio e radioterapia neo-adjuvantes**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Cirurgia do Aparelho
Digestivo

Orientador: Prof. Dr. José Márcio Neves
Jorge

São Paulo

2003

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Azevêdo, Ireno Flores de

Resultados do tratamento cirúrgico do adenocarcinoma de reto médio : estudo comparativo entre pacientes submetidos à quimioterapia adjuvante, com e sem quimio e radioterapia neo-adjuvantes / Ireno Flores de Azevêdo. – São Paulo, 2003.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Departamento de Gastroenterologia.

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Orientador: José Márcio Neves Jorge

Descritores: 1.NEOPLASIAS RETAIS/cirurgia 2.NEOPLASIAS RETAIS/quimioterapia 3.NEOPLASIAS RETAIS/radioterapia 4. ESTUDO COMPARATIVO 5.RESULTADO DE TRATAMENTO 6.RECIDIVA 7.SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA

USP/FM/SBD-503/03

Esta Dissertação foi desenvolvida dentro do Mestrado Interinstitucional entre as Faculdades de Medicina da Universidade de São Paulo e Universidade Federal de Goiás.

Unidade promotora – FMUSP

Coordenadores:

Prof. Dr. Bruno Zilberstein

Prof. Dr. Joaquim José Gama-Rodrigues

Unidade receptora – FMUFG

Coordenador:

Prof. Dr. Heitor Rosa

À minha querida esposa, Vera Lúcia e
aos meus filhos: Rodrigo, Fernando e
Mariana, pelos incentivos permanentes
na realização deste trabalho

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **todos** que, de alguma maneira, contribuíram para que esse trabalho e o aprendizado a ele vinculado fossem possíveis, mesmo que não tenham sido aqui citados, e em especial:

Ao Professor **José Márcio Neves Jorge**, orientador dessa dissertação. Obrigado pela paciência e pelo incentivo dedicados a mim. Obrigado também pela oportunidade de aprender e praticar o exercício do raciocínio e da persistência, bastante importantes para minha formação acadêmica.

Ao Professor **Bruno Zilberstein**, nosso orientador geral, nosso pai, nosso amigo e grande incentivador do Mestrado Interinstitucional, pelo incentivo e oportunidade de realizar esse trabalho, pelo carinho, pela paciência, pela acolhida que me foi dada e pelo esforço dedicado a fim de que concluísse esse trabalho.

Ao Professor **Joaquim Gama-Rodrigues**, por permitir, incentivar e abrir o Departamento de Cirurgia Digestiva do HCFMUSP, possibilitando a realização desse Mestrado Interinstitucional, pela bondade e paciência dedicada.

Ao Professor **Ivan Cecconello**, pelo trabalho nesse Mestrado Interinstitucional, pelo carinho, paciência e dedicação.

Ao Professor **Heitor Rosa**, Coordenador deste Mestrado Interinstitucional que, sem o seu apoio não seria possível a sua realização.

Ao Professor **João Mendonça**, Ex-chefe do Departamento de Cirurgia da do HCFMG, pelo apoio e pela presença constante no andamento dos trabalhos.

À Professora **Eleuse Machado de Brito Guimarães**, Ex-diretora da FMG, grande incentivadora, grande amiga e sempre presente nos momentos de dificuldades.

Ao Professor **Hélio Moreira**, chefe do Serviço de Coloproctologia, bastante solícito e que soube entender minhas ausências em momentos de necessidade.

Ao Professor **Gercino Monteiro Filho**, pelo auxílio com a análise estatística, pela dedicação e disponibilidade, quando dele precisei.

À senhorita **Andréia**, secretária e amiga, que muitas vezes, em horários os mais diversos, teve a presteza de me auxiliar nos gráficos e figuras.

Aos meus **colegas de mestrado**, em especial, ao Professores **Leósarte e Hélio Ponciano**, pela organização, pela convivência, pela amizade, pelo estímulo, pela ajuda e também pelas sugestões que muito me auxiliaram na realização desse trabalho.

Aos meus colegas: **Elza, Arminda, Carlúcio, Hilton Maia, José Hermes, Marco Aurélio e Ruver**, por terem me ouvido sempre que necessitei de suas opiniões e orientações.

Ao Sr. **Carlos A. Siqueira**, responsável pela Seção de Documentação Científica da Faculdade de Medicina da UFG, pela inestimável colaboração dedicada durante a realização desse trabalho.

Às amigas: **Patrícia, Deusa e Andréa**, que deram muito de si para a concretização desse trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	
LISTA DE TABELAS	
LISTA DE FIGURAS	
RESUMO	
SUMMARY	
1.0 INTRODUÇÃO	1
2.0 OBJETIVO	7
3.0 CASUÍSTICA E MÉTODO	9
3.1 Casuística	10
3.1.1 Número de pacientes	10
3.1.2 Grupos	11
3.1.3 Critérios de inclusão	12
3.2 Método	12
3.2.1 Tratamento cirúrgico	12
3.2.2 Tratamento quimioterápico adjuvante	12
3.2.3 Tratamento quimioterápico e radioterapia neo-adjuvante..	12
3.3 Evolução clínica	13
3.4 Tratamento estatístico	13
4.0 RESULTADOS	15
6.1 Idade	16
6.2 Sexo	17
6.3 Localização do tumor	17
6.4 Margem distal das ressecções	17
6.5 Estadiamento	18
6.6 Recidivas	19
6.7 Recidivas/estadiamento	19
6.8 Recidivas à distância	20
6.9 Óbitos	20
6.10 Sobrevida	21
6.11 Sobrevida/estadiamento	23
6.12 Sobrevida comparada	24
5.0 DISCUSSÃO	25
6.0 CONCLUSÕES	31
7.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
8.0 ANEXOS	38
Anexo I	39
Anexo II	47
Anexo III – Curvas de sobrevida	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

INCA	Instituto Nacional do Câncer
Quimio	quimioterapia
COLS	colaboradores
HC	Hospital das Clínicas
Nº	número
UFG	Universidade Federal de Goiás
Mev	megavolt
CGy	centigray
Mg	miligrama
IV	intravenoso
m ²	metro quadrado
pág.	página
Abs.	absolutos
+	mais
cm	centímetro (s)
%	percentagem
CEA	antígeno cárcino-embrionário
F	análise de variância
P	nível de significância
DP	desvio padrão
Ng	nanograma
ml	mililitro (s)
Quim.	quimioterapia
Radiot.	radioterapia
Mín.	mínimo
Máx.	máximo
Obs.	observação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Distribuição dos grupos quanto à faixa etária	16
Tabela 2.	Médias de idades (anos)	16
Tabela 3.	Distribuição dos grupos com relação ao sexo.....	17
Tabela 4.	Altura do tumor (cm)	17
Tabela 5.	Média da margem distal (cm).....	18
Tabela 6.	Margem distal do tumor.....	18
Tabela 7.	Classificação de Astler&Coller	19
Tabela 8.	Recidivas.....	19
Tabela 9.	Recidivas com relação ao estadiamento.....	20
Tabela 10.	Recidiva à distância	20
Tabela 11.	Incidência de óbitos no grupo I e grupo III	21
Tabela 12.	Sobrevida dos pacientes segundo o estadiamento, com seguimento de até 36 meses	23

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Sobrevida: cirurgia + QT e RT comparada com cirurgia	21
Figura 2.	Sobrevida: cirurgia + QT comparada com cirurgia	22
Figura 3.	Sobrevida: cirurgia + QT comparada com cirurgia + QT e RT .	23
Figura 4.	Sobrevida global	24
Figura 5.	Sobrevida comparada entre B2 e C2	
Figura 6 –	Sobrevida comparada entre B2 e ST	50
Figura 7.	Sobrevida comparada entre C2 e ST	50
Figura 8.	Sobrevida comparada entre B2 + A e B2 + B1	51
Figura 9.	Sobrevida comparada entre B2 + C1 e B2 + A	51
Figura 10.	Sobrevida comparada entre B2 + A e C2 + A	52
Figura 11.	Sobrevida comparada entre C2 + B1 e B2 + A	52
Figura 12.	Sobrevida comparada entre B2 + A e C2 + C1	53
Figura 13.	Sobrevida comparada entre B2 + A e ST + A	53
Figura 14.	Sobrevida comparada entre ST + B1 e B2 + A	54
Figura 15.	Sobrevida comparada entre B2 + A e ST + C1	54
Figura 16.	Sobrevida comparada entre B2 + B1 e B2 + C1	55
Figura 17.	Sobrevida comparada entre B2 + B1 e C2 + A	55
Figura 18.	Sobrevida comparada entre B2 + B1 e C2 + B1	56
Figura 19.	Sobrevida comparada entre B2 + B1 e C2 + C1	56
Figura 20.	Sobrevida comparada entre B2 + e ST + C1	57
Figura 21.	Sobrevida comparada entre B2 + B1 e ST + B1	58
Figura 22.	Sobrevida comparada entre B2 + B1 e ST + C1	58
Figura 23.	Sobrevida comparada entre B2 + C1 e C2 + A	59
Figura 24.	Sobrevida comparada entre B2 + C1 e C2 + B1	59
Figura 25.	Sobrevida comparada entre B2 + C1 e C2 + C1	60
Figura 26.	Sobrevida comparada entre B2 + C1 e ST + A	60
Figura 27.	Sobrevida comparada entre B2 + C1 e ST + B1	61
Figura 28.	Sobrevida comparada entre B2 + C1 e ST + C1	61
Figura 29.	Sobrevida comparada entre C2 + B1 e C2 + A	62
Figura 30.	Sobrevida comparada entre C2 + C1 e C2 + A	62
Figura 31.	Sobrevida comparada entre ST + B1 e C2 + A	63
Figura 32.	Sobrevida comparada entre ST + C1 e C2 + A	63
Figura 33.	Sobrevida comparada entre C2 + A e C2 + C1	64
Figura 34.	Sobrevida comparada entre C2 + A e ST + A	64
Figura 35.	Sobrevida comparada entre C2 + A e ST + B1	65
Figura 36.	Sobrevida comparada entre C2 + A e ST + C1	65
Figura 37.	Sobrevida comparada entre C2 + C1 e ST + A	66
Figura 38.	Sobrevida comparada entre ST + B1 e C2 + C1	66
Figura 39.	Sobrevida comparada entre C2 + C1 e ST + C1	67
Figura 40.	Sobrevida comparada entre ST + B1 e ST + A	67
Figura 41.	Sobrevida comparada entre ST + C1 e ST + A	68
Figura 42.	Sobrevida comparada entre ST + B1 e ST + C1	68

RESUMO

AZEVEDO, I.F. Resultados do tratamento cirúrgico do adenocarcinoma de reto médio: estudo comparativo entre pacientes submetidos a quimioterapia adjuvante, com e sem quimio e radioterapia neo adjuvantes. São Paulo, 2003. 68p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A cirurgia ainda é o principal método de tratamento do câncer do reto. Recentemente a quimio e radioterapia neo-adjuvantes têm sido preconizadas, com freqüência cada vez maior, com o intuito de reduzir os índices de recidiva e mortalidade. O objetivo desse estudo foi avaliar, retrospectivamente a sobrevida e a recidiva tumoral de pacientes submetidos a quimioterapia adjuvante, com e sem quimio e radioterapia neo-adjuvantes. Foram avaliados retrospectivamente 36 pacientes submetidos a ressecção anterior baixa por adenocarcinoma do reto. Subdivididos em três grupos: grupo I (N=11), submetidos exclusivamente a tratamento cirúrgico; grupo II (N=8), submetidos a tratamento cirúrgico, seguido de quimioterapia adjuvante; grupo III (N=17), submetidos a tratamento cirúrgico com quimio e radioterapia neo-adjuvantes. O período de seguimento foi de 36 meses. Seis pacientes (16,6%) apresentaram recidiva, sendo 1 paciente do grupo I, 3 pacientes do grupo II e 2 pacientes do grupo III. A sobrevida global foi de 88,9%, assim distribuída: grupo I, 80,0%; grupo II, 100,0% e grupo III, 87,5%. Não houve diferença significativa nos índices de recidiva nem na sobrevida entre os grupos. Concluiu-se que na amostra estudada os métodos terapêuticos tiveram resposta equivalente, não tendo sido possível demonstrar a interferência da quimio e ou radioterapia nos índices de sobrevida ou recidiva.

SUMMARY

AZEVEDO, I.F. Results of surgical treatment of adenocarcinoma of the middle rectum: a comparative study between patients submitted to adjuvant chemotherapy, with and without neo-adjuvant chemo and radiotherapy. São Paulo, 2003. 68p. – Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Surgery continues to be the principal method for treating cancer of the rectum. Recently, chemo and neo-adjuvant radiotherapy have been considered, with increasing frequency, with the intention of reducing the rates of recurrence and mortality. The objective of this study was to evaluate, retrospectively, survival and tumor recurrence in patients submitted to adjuvant chemotherapy, with and without neo-adjuvant chemo and radiotherapy. A retrospective evaluation of 36 patients submitted to lower anterior resection for adenocarcinoma of the rectum was conducted, subdivided into three groups: Group I (n=11), submitted exclusively to surgical treatment; Group II (n=8), submitted to surgical treatment followed by adjuvant chemotherapy; Group III (n=17), submitted to surgical treatment with chemo and neo-adjuvant radiotherapy. The time period was 36 months. Six patients (16.6%) presented recurrence: 1 patient from Group I, 3 patients from Group II and 2 patients from Group III. Overall survival was 88.9%, distributed in the following way: Group I, 80.0%; Group II, 100.0% and Group III, 87.5%. No significant differences in the rates of recurrence and survival were observed between the groups. It is therefore concluded that within the sample the therapeutic methods had similar response, not having been possible to demonstrate the interference of chemo and radiotherapy in the rates of survival or recurrence.

INTRODUÇÃO

1.0 Introdução

O carcinoma do cólon e do reto constitui enfermidade bastante freqüente em todos os países do mundo. Nos Estados Unidos há incidência anual estimada de mais de 150.000 casos, dos quais 110.000 são tumores limitados ao cólon e 45.000 cânceres de reto, com incidência de 47 casos para cada 100.000 habitantes, segundo dados do NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH) CONSENSUS CONFERENCE (1990). Segundo as ESTIMATIVAS DE INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER NO BRASIL, publicadas pelo INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA), o número de casos novos previstos para o ano 2002 é de 9.170 entre homens e de 9.800 entre mulheres. Os óbitos esperados para o mesmo ano, entre homens e mulheres são, respectivamente, 3.535 e 4.095. A incidência de casos novos entre mulheres é de 11,04 para 100.000 habitantes, e entre os homens é de 10,65 para 100.000 habitantes. A mortalidade por câncer de cólon e reto pode ser controlada por meio de estratégias de detecção e tratamento precoces.

As causas das mortes incluem metástase distante e doença recidivante local ou regional.

A ressecção cirúrgica continua sendo a principal modalidade para o controle do carcinoma colônico e retal. O objetivo da cirurgia consiste em maximizar a probabilidade de cura através da remoção em bloco do tumor e da cadeia ganglionar linfática com margem de segurança adequada. Muitos fatores têm influência no planejamento e realização da operação, entre eles,

a idade e as condições clínicas do paciente, bem como o estágio e a extensão do tumor. Estas são variáveis importantes que ajudam a definir a abordagem cirúrgica. Fatores tais como a habilidade e técnica utilizada pelo cirurgião bem como sua experiência com cirurgia oncológica, influenciam o tipo de tratamento e, conseqüentemente, os resultados (HEALD 1988). Os princípios que servem de base para a estratégia cirúrgica derivam dos resultados de estudos experimentais e da experiência acumulada por várias gerações de cirurgiões.

A ligadura arterial prévia da artéria mesentérica inferior na sua origem, (MILES 1908) e (GRINNELL 1965), cirurgia sem extravasamento de fezes ou secreções, cirurgia sem manuseio do tumor ("no touch"), (TURNBULL 1967), cirurgia com isolamento da alça a ser ressecada e, mais recentemente, cirurgia com excisão total do meso-reto, (HEALD 1988), são cuidados que podem diminuir as recidivas locais e, conseqüentemente melhorar o prognóstico e a sobrevida dos pacientes.

Entretanto, existem fatores com possível significado prognóstico que estão relacionados diretamente com a realização da operação, como o diagnóstico e tratamento precoces (CHAPUIS et al 1985), (HANNISDAL 1988), (STEINBERG 1986), (WIGGERS 1988). A ligadura vascular mais próxima da aorta foi durante muitos anos considerada como condição indispensável para boa ressecção de tumor colo-retal. A extensão da ressecção linfática (HEALD 1988) e a evolução das técnicas operatórias, incluindo-se o uso dos grampeadores mecânicos de sutura intestinal que permitem anastomoses muito baixas, são hoje fatores importantes para

redução das complicações pós-operatórias e conseqüentemente, para melhor sobrevida. A injeção de substâncias citotóxicas na luz do cólon, por ocasião das operações, utilizadas há algumas décadas, é hoje discutível, sendo por alguns autores considerada como útil no prognóstico. As transfusões sangüíneas intra-operatórias também devem ser consideradas, com prudência, como fatores de importância no prognóstico por aumentarem as taxas de recidiva (BEYNON et al, 1989, BLUMBERG et al 1988 e ZIRNGIBL 1990).

A quimio e a radioterapia neo-adjuvantes difundidas por diversos autores (BOULIS et al 1984; KROOK et al 1991; BRUCE D. MINSKY et al 1992 e 1994; BOSSET et al 1993; CHIARI et al 1995; GARY M. FREEDMAN 1995; FLESHMAN 1997; GRANN et al 1997; HABR GAMA et al 1998; POCARD et al 1998; FORMIGA et al 1998; VALENTINI 1998; REIS NETO et al 1999; PUCCIARELLI et al 1999; NORMAN et al 2000) também têm sido fatores que visam diminuir as recidivas e, portanto, melhorar a sobrevida dos pacientes. REIS NETO et al (1998) demonstraram que a radioterapia pré-operatória em câncer do reto baixo melhora a sobrevida a longo prazo. A quimioterapia associada à radioterapia pré ou pós operatória potencializa os efeitos da radioterapia. A quimioterapia e a radioterapia neo-adjuvantes não têm aumentado a sobrevida global dos pacientes, embora tenham diminuído a recidiva loco-regional de 13% para 8%, com sobrevida de 41,5% em 5 anos, (REIS NETO et al 1998, 1999). Em trabalho recente, HABR GAMA et al (1998) estudando pacientes operados de adenocarcinoma de reto baixo, submetidos a quimioterapia e radioterapia neo-adjuvantes concluíram que a

taxa de recidiva local foi de 4,2% e em 6,7% a recidiva local estava associada a metástase à distância. Somente metástase à distância ocorreu em 5,9% dos pacientes. A sobrevida global foi de 84,7% em 36 meses de acompanhamento. Sem tratamento neo-adjuvante e fazendo a ressecção total do meso-reto, HEALD et al (1988), tiveram 80% de sobrevida e 4% de recidiva em pacientes operados de adenocarcinoma de reto com 5 anos de acompanhamento. As recidivas, na literatura, para adenocarcinomas de reto operados estão entre 6% a 10%.

A quimio e a radioterapia utilizadas como métodos neo-adjuvantes em pacientes com adenocarcinoma de reto médio e inferior são bastante recentes e recomendadas inicialmente pela MAYO CLINIC/NORTH CENTRAL CANCER TREATMENT GROUP STUDY (1987). Vários autores, entre eles HABR GAMA et al (1998) e MINSKY (1994) têm feito seus protocolos e aplicado-os aos pacientes a fim de melhorar os resultados e diminuir as complicações. De acordo com SANTINHO, em tese de doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (2003), as vantagens da quimio-radioterapia em pacientes com tumores de reto inferior e médio podem ser resumidas: diminuir a massa tumoral possibilitando cirurgias com preservação do estojo esfinteriano; diminuir o estágio pré-operatório da neoplasia; aumentar a ressecabilidade de tumores avançados; maior tolerância do doente aos efeitos agudos da rádio e quimioterapia; maior sensibilidade dos tumores à radiação, uma vez que os tumores são mais vascularizados no pré-operatório e possibilidade de administração de doses mais elevadas, uma vez que o intestino delgado não

estaria no campo irradiado. As desvantagens podem ser apontadas como: tratamento dos doentes sem estágio anatomopatológico preciso; possibilidade de tratar tumores iniciais sem indicação de radioterapia e atraso no tratamento cirúrgico. Os efeitos sistêmicos da radioterapia tem sido minimizados pela substituição dos aparelhos de cobalto por aceleradores lineares capazes de emitir mais energia com maior penetração, diminuindo, assim os efeitos colaterais e aumentando a eficácia da radioterapia. Em 1999, o Serviço de Coloproctologia do Departamento de Cirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás instituiu seu protocolo de neo-adjuvância, estimulado pela possibilidade dos bons resultados alcançados pelos autores já citados.

OBJETIVO

2.0 Objetivo

O objetivo desse estudo foi avaliar retrospectivamente a sobrevida até 36 meses e a recidiva tumoral nos pacientes submetidos a ressecção anterior baixa por adenocarcinoma de reto médio, submetidos à cirurgia, cirurgia com quimioterapia adjuvante e cirurgia com quimio e radioterapia neo-adjuvantes.

CASUÍSTICA E MÉTODO

3.0 Casuística e Método

3.1 Casuística

Foram estudados retrospectivamente todos os pacientes do Serviço de Coloproctologia do Departamento de Cirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, submetidos à ressecção anterior do reto por adenocarcinoma de reto médio no período compreendido entre abril de 1989 a dezembro de 2001.

O projeto foi desenvolvido no Serviço de Coloproctologia do Departamento de Cirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal HC/UFG, com o Protocolo de Pesquisa nº CEPMHA/HC/UFG - 009/2001, em 14 de fevereiro de 2001.

Também foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com o nº de Registro 380/03, em 22 de maio de 2003.

3.1.1 Número de pacientes

Foram estudados 36 pacientes do Serviço de Coloproctologia do Departamento de Cirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás portadores de adenocarcinoma de reto médio com idades variando entre 35 e 78 anos. Quanto ao sexo, 22 (61,1%) eram mulheres e 14 (38,8%) homens.

3.1.2 Grupos

Os pacientes foram divididos em três grupos, a saber:

Grupo I - constituído de 11 pacientes submetidos a ressecção anterior baixa por adenocarcinoma de reto médio, sem terapia adjuvante ou neo-adjuvante.

Grupo II - constituído de 8 pacientes submetidos a ressecção anterior baixa por adenocarcinoma de reto médio. Estes pacientes por apresentarem comprometimento linfonodal foram submetidos à quimioterapia adjuvante no pós-operatório.

Grupo III - constituído de 17 pacientes submetidos a ressecção anterior baixa por adenocarcinoma de reto médio, com quimio e radioterapia neo-adjuvantes.

3.1.3 Critérios de inclusão

Foram somente incluídos:

- Pacientes com o diagnóstico de adenocarcinoma de reto médio, localizado entre 5 e 10cm da borda anal.
- Pacientes submetidos a retossigmoidectomia anterior eletiva, sem metástases que pudessem ter sido diagnosticadas por exames de imagem ou durante o ato operatório e que a critério das equipes tiveram cirurgias consideradas curativas.

Os pacientes que obedeceram esses critérios foram avaliados de acordo com o tipo de tratamento adotado (grupo I, grupo II e grupo III).

3.2 Método

3.2.1 Tratamento cirúrgico

Os pacientes foram operados através de laparotomia mediana supra e infra-umbilical. Delimitação da alça a ser ressecada e oclusão da porção proximal da mesma com cadarço. Ligadura prévia da artéria mesentérica inferior na emergência da aorta. O mesmo procedimento para a veia. Liberação do sigmóide e reto até o assoalho pélvico, englobando o meso-sigmóide e o meso-reto. Anastomose colo-retal baixa manual ou mecânica, seguida ou não de colostomia ou ileostomia de proteção.

3.2.2 Tratamento quimioterápico adjuvante

O tratamento quimioterápico adjuvante foi realizado empregando-se o 5-Fluorouracil ($425\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ durante 6 dias, de mês em mês (3 séries), a cada dois meses (3 séries), a cada três meses (3 séries), a cada seis meses (3 séries) e, por fim, a cada ano e Leucovorin (ácido folínico), na dosagem de $50\text{mg}/\text{IV}/\text{dia}$, juntamente com o 5-Fluorouracil.

3.2.3 Tratamento quimioterápico e radioterapia neo-adjuvantes

Na quimioterapia neo-adjuvante foi utilizado o 5-Fluorouracil ($425\text{mg}/\text{m}^2$) e Leucovorin (ácido folínico), na dosagem de $50\text{mg}/\text{IV}/\text{dia}$, durante os 3 primeiros e os 3 últimos dias de radioterapia. A radioterapia constou de tratamento ionizante com fótons de 6 Mev, em campos pélvicos posterior, laterais esquerdo e direito, com dose diária de 180 cGy até dose total de 5040 cGy durante 5 semanas.

3.3 Evolução clínica

Os pacientes foram acompanhados por um período de 1 a 92 meses.

Os dados de acompanhamento foram obtidos da revisão dos prontuários e contato com os pacientes seja no ambulatório, seja telefônico, seja por correspondência.

Foram analisados os seguintes dados:

- a) Idade
- b) Sexo
- c) Localização do tumor
- d) Margem distal das ressecções
- e) Estadiamento
- f) Recidivas
- g) Recidivas/estadiamento
- h) Recidiva à distância
- i) Óbito
- j) Sobrevida
- k) Sobrevida/estadiamento
- l) Sobrevida comparada

3.4 Tratamento estatístico

Os pacientes foram comparados em relação ao estadiamento, tratamento utilizado e sobrevida.

Os métodos estatísticos utilizados foram:

- Na comparação entre populações independentes, em que as medidas utilizaram variáveis reais, utilizou-se da Análise de Variância. Na

avaliação da quantia ocorrida entre populações independentes em que a populações foram classificadas em dois níveis distintos, utilizou-se do Teste Exato de Fisher. Foram os casos de variáveis que envolveram número de pacientes divididos em categorias.

- Para avaliar a Sobrevida, utilizou-se da Regressão de Kaplan Meier e na comparação foi utilizado o teste de Log Rank.

O nível de significância utilizado foi de 0,05.

RESULTADOS

4.0 Resultados

6.1 Idade

A idade dos pacientes variou entre 35 e 78 anos. A média de idade do grupo I foi de 58,27 anos; no grupo II, 60,50 anos; do grupo III, 58,94 anos. (tabelas 1 e 2).

TABELA 1 – DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS QUANTO À FAIXA ETÁRIA

FAIXA ETÁRIA (anos)	TIPO DE TRATAMENTO					
	GRUPO I		GRUPO II		GRUPO III	
	N	%	N	%	N	%
35 — 45	2	18,18	1	12,50	2	11,76
45 — 55	1	9,09	3	37,50	3	17,65
55 — 65	5	45,45	-	0,00	6	35,29
65 — 75	1	9,09	2	25,00	4	23,53
> 75	2	18,18	2	25,00	2	11,76

TABELA 2 - MÉDIAS DE IDADES (ANOS)

	MÉDIA	DP	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR	F	P
Grupo I	58,27	12,35	49,97	66,57	0,070	0,933
Grupo II	60,50	14,33	48,51	72,48		
Grupo III	58,94	12,85	52,33	65,55		

Não foi observada diferença estatística quanto a idade nos grupos estudados.

6.2 Sexo

Quanto ao sexo, vinte e dois (61,1%) pacientes eram mulheres e 14 (38,8%) homens. (tabela 3).

TABELA 3 – DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS COM RELAÇÃO AO SEXO

SEXO	TIPO DE TRATAMENTO					
	GRUPO I		GRUPO II		GRUPO III	
	N	%	N	%	N	%
Masculino	6	45,45	4	50,0	3	17,65
Feminino	5	54,55	4	50,0	14	82,35

6.3 Localização do tumor

A localização do tumor variou entre 5 a 10cm da margem anal conforme demonstrado na tabela 4.

TABELA 4 - ALTURA DO TUMOR (CM)

ALTURA DO TUMOR	TIPO DE TRATAMENTO					
	GRUPO I		GRUPO II		GRUPO III	
	N	%	N	%	N	%
5 Cm	1	10,00	0	0,00	1	7,14
6 Cm	3	30,00	0	0,00	1	7,14
7 Cm	1	10,00	5	62,50	3	21,43
8 Cm	2	20,00	0	0,00	5	35,71
10 Cm	3	30,00	3	37,50	4	28,57

6.4 Margem distal das ressecções

A margem distal da ressecção após a operação foi em média de 3,00 cm no grupo I, 3,84 cm no grupo II e 2,83 cm no grupo III. Estava comprometida em 1 paciente do grupo II. (tabela 5 e 6).

TABELA 5 – MÉDIA DA MARGEM DISTAL (CM)

	MÉDIA	DP	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR	F	P
Grupo I	3,00	0,78	2,44	3,56	5,267	0,011
Grupo II	3,84	1,22	2,82	4,86		
Grupo III	2,83	0,30	2,68	2,98		

TABELA 6 - MARGEM DISTAL DO TUMOR

MARGEM DISTAL	TIPO DE TRATAMENTO					
	GRUPO I		GRUPO II		GRUPO III	
	N	%	N	%	N	%
Livre	11	100,00	7	87,50	17	100,00
Comprometida	-	0,00	1	12,50	-	0,00

Não houve diferença estatística quanto as margens distais das ressecções nos grupos estudados.

6.5 Estadiamento

A distribuição dos pacientes quanto ao estadiamento de Astler&Coller: foi:

- nos 11 pacientes do grupo I: B1 - 27,2%, B2 - 63,6% e C2 - 9%
- nos oito pacientes do grupo II: B1 - 12,5%, B2 - 25%, C1 - 50% e C2 - 12,5%
- nos 17 pacientes do grupo III: A - 5,8%, B1 - 23,2%, B2 - 46,4%, C1 - 5,8%, C2 - 5,8% e sem tumor (ST) - 11,6%. (tabela 7)

TABELA 7 - CLASSIFICAÇÃO DE ASTLER&COLLER

ASTLER & COLLER	TIPO DE TRATAMENTO					
	GRUPO I		GRUPO II		GRUPO III	
	N	%	N	%	N	%
A	-	0,00	-	0,00	1	5,88
B1	3	27,27	1	12,50	4	23,53
B2	7	63,64	2	25,00	8	47,06
C1	-	0,00	4	50,00	1	5,88
C2	1	9,09	1	12,50	1	5,88
Sem tumor	-	0,00	-	0,00	2	11,76

6.6 Recidivas

No grupo I ocorreu uma recidiva (12,5%) à distância (tabela 8). No grupo II ocorreram duas recidivas (18,18%) de anastomose e duas (18,18%) à distância. No grupo III ocorreu uma recidiva (5,88%) de anastomose e uma à distância (5,88%), (tabela 8).

TABELA 8 – RECIDIVAS

RECIDIVAS	TIPO DE TRATAMENTO					
	GRUPO I		GRUPO II		GRUPO III	
	N	%	N	%	N	%
Anastomose	-	0,00	2	18,18	1	5,88
À distância	1	12,5	2	18,18	1	5,88

6.7 Recidiva/estadiamento

Analisando as recidivas com relação ao estadiamento tivemos: C2 - 2 recidivas em 3 pacientes (66,67%), C1 - 3 recidivas em 5 pacientes (60%) e B2 - 1 recidiva em 17 pacientes (5,88%).

Não foi observada diferença estatística nos grupos estudados. (Tabela 9).

TABELA 9 – RECIDIVAS COM RELAÇÃO AO ESTADIAMENTO

	Nº Pacientes	Nº Recidivas	% Recidivas
C2	3	2	66,67
C1	5	3	60,00
B2	17	1	5,88

p = 1,765

6.8 Recidivas à distância

No grupo I a recidiva à distância, foi nos dois lobos do fígado. No grupo II as recidivas à distância foram: uma pulmonar e uma hepática (tabela 10). No grupo III as recidivas à distância foram: uma pulmonar e uma óssea , no mesmo paciente.

TABELA 10 - RECIDIVAS À DISTÂNCIA

LOCAL	TIPO DE TRATAMENTO					
	GRUPO I		GRUPO II		GRUPO III	
	N	%	N	%	N	%
Fígado	1	100,00	1	50,00	-	0,00
Pulmões	-	0,00	1	50,00	1	50,00
Ossos	-	0,00	-	0,00	1	50,00

6.9 Óbitos

Ocorreram 4 óbitos: dois no grupo I (18,18%) e dois no grupo III (11,76%). No grupo I, um óbito ocorreu no pós-operatório imediato (Astler&Coller B2), outro no 17º mês pós-operatório (Astler&Coller C2), sem referência quanto a *causa mortis*. No grupo III, um óbito ocorreu no 3º mês pós-operatório (sem tumor na peça cirúrgica), devido a descompensação de diabetes e outro no 7º mês pós-operatório (Astler&Coller B2), sem referência quanto a *causa mortis*. (tabela 11).

TABELA 11- INCIDÊNCIA DE ÓBITOS NO GRUPO I E GRUPO III

	Nº PACIENTES	Nº ÓBITOS	% ÓBITOS
Grupo I	11	2	18,18
Grupo III	17	2	11,76
Total	28	4	14,29

p = 0,365

6.10 Sobrevida

A sobrevida em 36 meses foi de 88,9%, sendo de 80% no grupo I, 100,0% no grupo II e 87,5% no grupo III (figuras 1, 2, 3 e 4).

Não houve diferença estatística entre os grupos estudados.

Figura 1 – Sobrevida: cirurgia + QT e RT comparada com cirurgia

Figura 2 – Sobrevida: cirurgia + QT comparada com cirurgia

Figura 3 – Sobrevida: cirurgia + QT comparada com cirurgia + QT e RT

Figura 4 – Sobrevida global

6.11 Sobrevida/estadiamento

A sobrevida quanto ao estadiamento, de acordo com a classificação de Astler&Coller, em 36 meses foi de 100% no estágio A, 100% no B1, 88,24% no B2, 100% no C1, 66,67% no C2 e 50% nos pacientes sem tumor (ST) na peça cirúrgica, sem significância estatística. (Tabela 12)

TABELA 12 - SOBREVIDA DOS PACIENTES SEGUNDO O ESTADIAMENTO, COM SEGUIMENTO DE ATÉ 36 MESES

ESTADIAMENTO	SOBREVIDA MÊS (%)			
	1	12	24	36
A	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %
B1	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %
B2	100,00 %	88,24 %	88,24 %	88,24 %
C1	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %
C2	100,00 %	66,67 %	66,67 %	66,67 %
ST	100,00 %	50,00 %	50,00 %	50,00 %

Obs.:

Log Rank   B2xC2 $X^2 = 0,901$ e $p = 0,343$

              B2xST $X^2 = 2,044$ e $p = 0,153$

              C2xST $X^2 = 0,287$ e $p = 0,592$

6.12 Sobrevida comparada

Não houve significância estatística quando comparamos a sobrevida entre os pacientes dos estágios: A/B1, A/B2, A/C1, A/C2, A/ST, B1/B2, B1/C1, B1/C2, B1/ST, B2/C1, B2/C2, B2/ST, C1/C2, C1/ST e C2/ST.

Figuras no anexo III.

DISCUSSÃO

5.0 Discussão

Os resultados do tratamento cirúrgico dos tumores retais têm sido limitados pelo aparecimento de recidivas loco-regionais após cirurgias curativas. Um quarto dos pacientes com câncer de reto terá recidiva pélvica em seguida às ressecções radicais, (APUD HABR-GAMA et al 1998). A quimio-radioterapia foi inicialmente utilizada por MOERTEL em 1969 (APUD VALENTINI 1998). SANTINHO (2003) em tese de doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) relata que a radioterapia tem o objetivo de destruir as lesões microscópicas do câncer do reto, localizadas na margem lateral da pelve e esterilizar os gânglios periretais acometidos pela neoplasia, os quais não seriam ressecados na operação, visando diminuir a incidência de recidiva local e, ao mesmo tempo, diminuir metástases e, consequentemente, aumentar a sobrevida. A quimioterapia potencializa a ação da radioterapia pré-operatória. A quimioterapia e a radioterapia diminuem a recidiva loco-regional de 13% para 8% em 5 anos, mas não aumenta a sobrevida livre de doença nem a média de sobrevida. (NORMAN WOLMARK et al 2000; GARY M. FREEDMAN AND LAURENCE R. COIA 1995) citam que a maioria da experiência com quimio-radioterapia tem sido em pacientes inicialmente sem possibilidade terapêutica, onde os cânceres retais eram fixos. Hoje, sabemos que a quimio-radioterapia utilizada em paciente com tumor de reto inferior e médio diminui a massa tumoral, diminui o estadiamento pré-operatório da neoplasia e aumenta a ressecabilidade de tumores avançados.

Diferentes protocolos estão sendo utilizados em diversos centros por todo o mundo.

No presente estudo, analisou-se dados de prontuários de três grupos de pacientes que foram submetidos à cirurgia para adenocarcinoma de reto médio associada ou não a quimioterapia adjuvante e a quimioterapia e radioterapia neo-adjuvantes, no período compreendido entre abril de 1989 a dezembro de 2001. Esse estudo incluiu aqueles com diagnóstico de adenocarcinoma de reto médio, localizados entre 5 a 10cm da borda anal, submetidos a retossigmoidectomia anterior eletiva, sem metástases diagnosticadas por exames de imagem ou durante o ato operatório e que a critério das equipes cirúrgicas tiveram cirurgias consideradas curativas. Foram submetidos a quimioterapia aqueles pacientes que tinham linfonodos comprometidos pela neoplasia.

A idade dos pacientes variou entre 35 e 78 anos com média de 58,27 anos no grupo I, 60,50 anos no grupo II e 58,94 anos no grupo III. Setecentos e nove pacientes portadores de adenocarcinoma de cólon e reto estudados por CHAPUIS et al (1988) tiveram média de idade de 70 anos. N. R. HALL et al (2000) em 218 pacientes com adenocarcinoma de reto tiveram idade média de 68 anos. Quatorze (38,8%) eram do sexo masculino e 22 (61,1%) do sexo feminino. Esses dados diferem dos da literatura nacional publicados por HABR-GAMA et al (1998) onde a incidência do adenocarcinoma de reto é maior no sexo masculino. NORMAN WOLMARK et al (2000) em uma série de 484 pacientes tiveram 58,0% de mulheres e 41,9% de homens. HORGAN (2000) teve incidência de 2 homens para 1

mulher. Segundo dados do INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, o número de casos novos previstos para o ano de 2002 foi de 9.170 entre homens e 9.800 entre mulheres.

A localização dos tumores variou entre 5 a 10cm da margem anal com predominância entre 7 a 10cm.

A margem distal do tumor, após a ressecção foi em média de 3cm no grupo I, 3,84cm no grupo II e 3cm no grupo III, com média de 3,28cm. Essa média está acima daquela aceita pela literatura onde 1,5 a 2cm são tidos como padrão de ressecção oncológicamente correta. Estava comprometida em apenas um paciente (12,5%) do grupo I. Quanto à classificação de Astler&Coller na peça cirúrgica, em 36 pacientes tivemos 11 do grupo I, assim distribuídos: B1 - 27,2%, B2 - 63,6% e C2 - 9%; oito pacientes do grupo II: B1 - 12,5%, B2 - 25%, C1 - 50% e C2 - 12,5%; dezessete pacientes do grupo III: A - 5,8%, B1 - 23,2%, B2 - 46,4%, C1 - 5,8% e sem tumor (ST) 11,6%.

A NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS CONFERENCE, (1990) afirma que em estágios II e III a quimioterapia e a radioterapia aumentam o controle local das recidivas.

No grupo I, ocorreu uma recidiva (9,0%) à distância. No grupo II, ocorreram duas recidivas (25,0%) de anastomose e duas (25,0%) à distância. No grupo III, ocorreu uma recidiva (5,8%) de anastomose e uma (5,8%) à distância.

HABR-GAMA et al (1998) estudando pacientes operados de adenocarcinoma de reto baixo, submetidos a quimioterapia e radioterapia neo-adjuvantes, com acompanhamento de 36 meses, teve taxa de recidiva

local de 4,2% e, em 6,7% essa recidiva estava associada a metástase à distância. Somente metástase à distância ocorreu em 5,9% dos pacientes. Em nosso material, quando submetemos nossos pacientes a neo-adjuvância tivemos 5,8% de recidiva local e 5,8% de metástase à distância. KROOK et al (1991) com seguimento de 5 anos, tiveram taxa de recidiva de 62,7% e 41,5% em pacientes submetidos à cirurgia com radioterapia somente ou com quimio e radioterapia. HORGAN (2000) teve recidiva local em 4% dos pacientes.

Nos três grupos do nosso estudo as recidivas à distância foram: duas hepáticas (5,5%), duas pulmonares (5,5%) e uma óssea (2,25%). Um paciente com metástase pulmonar foi submetido a lobectomia. Outro, com fratura patológica por metástase óssea foi submetido a artroplastia de quadril. Ambos estavam vivos durante o acompanhamento. Essas porcentagens são semelhantes às da literatura consultada. HEALD (1998) teve menos de 5% de recidivas à distância (pulmões, cérebro e ossos) quando realizou excisão total do meso-reto sem radioterapia. HALL et al (2000) tiveram recidiva local de 7%, à distância de 15% e, local e à distância de 3%. As recidivas aumentam em casos de perfuração do reto no ato cirúrgico de 12,9% para 39% segundo HUBERT ZIRNGIBL et al (1998). A.F. HORGAN et al (2000) tiveram redução da recidiva em 5%, atribuída a ressecção total do meso-reto. JULIO GARCÍA-AGUILAR et al (2000) tiveram recidiva de 19%.

Ocorreram 4 óbitos: dois no grupo I, (18,18%) e dois no grupo III, (11,76%). No grupo I, um óbito ocorreu no pós-operatório imediato

(Astler&Coller B2), outro no 17º mês pós-operatório (Astler&Coller C2), sem referência quanto a *causa mortis*. No grupo III, um óbito ocorreu no 3º mês pós-operatório (sem tumor na peça cirúrgica), devido a descompensação de diabetes e outro no 7º mês pós-operatório (Astler&Coller B2), sem referência quanto a *causa mortis*.

A sobrevida global estimada em 36 meses foi de 88,9%, assim distribuída: 80% no grupo I, 100% no grupo II e 87,5% no grupo III, sem diferença estatística. HABR-GAMA et al (1997) relataram sobrevida global de 84,7% em 5 anos, sendo 77,5% sem doença e 8,6% com metástase ou recidiva local. Em todos os estágios, HALL et al (2000) tiveram sobrevida de 70,4% em 5 anos. NORMAN WOLMARK et al (2000) tiveram diminuição da recidiva locorregional de 13% para 8% em 5 anos quando utilizaram quimioterapia e radioterapia. Não tiveram, entretanto, aumento na sobrevida.

Quatro pacientes que tiveram recidiva estão vivos, sendo 3 do grupo II e 1 do grupo III.

Resumindo, podemos concluir que a recidiva geral de 19,44% não foi significativa quando comparamos os três grupos e que as recidivas ocorridas na anastomose e à distância, também não foram significativas. Nossos dados diferem dos da literatura consultada onde os índices de recidiva são menores, exceto quando há perfuração do reto.

A sobrevida global em 36 meses também não foi estatisticamente significativa entre os três grupos.

Não se observou diferença significativa na recidiva de anastomose e na sobrevida.

CONCLUSÕES

6.0 Conclusões

Baseando-se no estudo de 36 pacientes com adenocarcinoma do reto médio submetidos à ressecção anterior, submetidos à ressecção cirúrgica, cirurgia com quimioterapia adjuvante e cirurgia com quimioterapia e radioterapia neo-adjuvantes, concluiu-se que:

1. A sobrevivência dos pacientes com adenocarcinoma de reto médio foi semelhante nos três grupos.
2. Em função do tratamento adotado, de acordo com o estadiamento da afecção, não houve diferença quanto a sobrevivência nos três grupos.
3. Houve tendência de adotar o tratamento cirúrgico exclusivo em paciente cujo estadiamento era B1 ou B2.
4. Em função das semelhanças das curvas de sobrevivência, não se pode verificar a influência do tratamento neo-adjuvante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.0 Referências bibliográficas

- ALISON GRANN et al. Preliminary results of preoperative 5-Fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer. **Dis Colon Rectum**, v.40, n.5, p.515-522, May. 1997.
- BEYNON J. et al. Perioperative blood transfusion increase the risk of recurrence in colorectal cancer. **Dis Colon Rectum**, v.32, p.975-979, 1989.
- BLUMBERG N. et al. Further evidence supporting a cause and effect relationship between blood transfusion and earlier cancer recurrence. **Ann Surg**, v.207,n.4, p.410-415, Apr. 1988.
- BOEL ENGARAS. Individual cutoff levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 indicate recurrence of colorectal cancer with high sensivity. **Dis Colon Rectum**, v.46, n.3, p.313-321, Mar. 2003.
- BOSSET et al. Determination of the optimal dose of 5-Fluorouracil when combined with low dose D,L-Leucovorin and irradiation in rectal cancer: Results of three consecutive phase II studies. **The European Journal of Cancer**, v.29A, n.10, p.1406-1410, 1993.
- BOULIS-WASSIF S. et al. Final results of a randomizade trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery. **Cancer**, v.53, p.1811-1818, 1984.
- BRUCE D. MINSKY et al. Combined modality therapy of rectal cancer: decreased acute toxicity with the preoperative approach. **Journal of Clinical Oncology**, v.10, n.8, p.1218-1224, Aug. 1992.
- BRUCE D. MINSKY et al. Preoperative 5-Fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for rectal cancer. **Cancer**, v.73, n.2, p.273-280, Jan. 1994.
- CHAPUIS P.H. et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. **Br J Surg**, v.72, p.698-702, Sep. 1985.
- FLESHMAN J.W.; MYERSON R. Adjuvant radiation therapy for adenocarcinoma of the rectum. **Surgical Clinics of North America**, v.77, n.1, p.15-25, Feb. 1997.

- FORMIGA G.J.S. et al. Avaliação inicial do tratamento do câncer do reto inferior com radioquimioterapia adjuvante e cirurgia. **Rev Bras Coloproct**, v.20, n.4, p. 235-237, Out/Dez. 1998.
- GARY M. FREEDMAN AND LAURENCE R. COIA. Adjuvant and neoadjuvant treatment of rectal cancer: **Seminars in Oncology**, v.22, n.6, p.611-624, Dec. 1995.
- GASTROINTESTINAL TUMOR STUDY GROUP. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. **N Engl J Med**, v.312, p.1465, 1985.
- GASTROINTESTINAL TUMOR STUDY GROUP. Survival after postoperative combination treatment in rectal cancer. **N Engl J Med**, v.315, p.1294, 1986.
- GEORGE THEODOROPOULOS. et al. T-Level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation in advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. **Dis Colon Rectum**, v.45, n.7, p.895-903, Jul. 2002.
- GRINNELL R.S. Results of ligation of inferior mesenteric artery at the aorta in resections of carcinoma of the descending and sigmoid colon and rectum. **Surg Gynecol Obstet**, v.120, p.1031-1036, May. 1965.
- HABR-GAMA A. et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. **Dis Colon Rectum**, v.41, n.9, p.1087-1096, Sep. 1998.
- HALL N.R. et al. Comparison of prognosis in cancer of the colon and rectum. **2000 Blackwell Science Ltd. Colorectal Disease**, v.2, p.159-164, 2000.
- HANNISDAL E; THORSON G. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer. **J Surg Oncol**, v. 37, p.109-112, 1988.
- HEALD R.J.; CHIR M; F.R.C.S. Rectal cancer: Anterior resection and local recurrence. **Perspectives en Colon and Rectal Surgery**, v.1, n.2, p.01-20, 1988.
- HORGAN, I. G. FINLAY. Preoperative staging of rectal cancer allows selection of patients for preoperative radiotherapy. **British Journal of Surgery**, v.87, p. 575-579, 2000.
- HUBERT ZIRNGIBL; BERND HUSEMANN; PAUL HERMANEK. Intraoperative spillage of tumor cells in surgery for rectal cancer. **Dis Colon Rectum**, p.610-614, Jul.1990.
- JULIO GARCÍA-AGUILAR et al. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. **Dis Colon Rectum**, v.46, n.3, p.298-304, Mar. 2003.

- KROOK J.E. et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. **N Engl J Med**, v.324, p.709, Mar. 1991.
- MARC POCARD et al. Results of Salvage Abdominoperineal resection for anal cancer after radioterapy. **Dis Colon Rectum**, v.41, n.12, p.1448-1494, Dec. 1998.
- MAUS W. STEARNS et al. Preoperative roentgen therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. **Surgery, Gynecology & Obstetrics**, v.138, n.4, p.584-586, Apr. 1974.
- MILES W.E. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. **Lancet**, v.2, p.1812-1813, 1908.
- MOYNIHAN B.G.A. The surgical treatment of cancer of the sigmoid flexure and rectum with especial reference to the principles to be observed. **Surg Gynecol Obstet**, v.6, p.463-466, 1908.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS CONFERENCE
Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. **JAMA**, v. 264, n.11, p. 1440-1500, Sep. 1990.
- NORMAN WOLMARK et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: national surgical adjuvant breast and bowel project protocol R-02. **Journal of National Cancer Institute**, v.92, n.5, p.388-396, Mar. 2000.
- POCARD M. et al. Results of salvage abdominoperineal resection for anal cancer after radiotherapy. **Dis Colon Rectum**, v.41, n.12, p.1488-1492, 1998.
- PUCCIARELLI S. et al. Preoperative combined radiotherapy and chemotherapy for rectal cancer does not affect early postoperative morbidity and mortality low anterior resection. **Dis Colon Rectum**, v.42, n.10, p.1276-1284, Oct. 1999.
- QUIRKE P. et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: Histopatological study of lateral tumor spread an surgical excision. **Lancet**, v.2, p.996-998, 1986.
- RAVI S. CHIARI et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. **Ann Surg**, v.221, n.6, p.778-787, Jun. 1995.
- REIS NETO J.A. et al. Câncer do reto baixo: radioterapia pré-operatória, excisão total perirretal e acesso videolaparoscópico - Combinação de fatores que diminuem a recidiva local. **Rev Bras Coloproct**, v.19, n.3, p.214-218, Jul/Set. 1999.

- REIS NETO J.A. et al. Radioterapia pré-operatória em câncer do reto baixo: avaliação dos efeitos da irradiação nas células indiferenciadas e sua influência no prognóstico. **Rev Bras Coloproct**, v.18, n.1, p.11-16, Jan/Mar. 1998.
- SANTINHO P.M.B.S. **Avaliação da qualidade de vida dos doentes com adenocarcinoma do reto distal tratados com rádio e quimioterapia como primeira abordagem e submetidos a diferentes condutas terapêuticas**. São Paulo, 2003. 153p. Dissertação de Doutorado em Cirurgia do Aparelho Digestivo, Universidade de São Paulo.
- STEINBERG S.M.; BARWICK K.W.; STABLEIN D.M. Importance of tumor pathology and morphology in patients with surgical resected cancer. **Cancer**, v.58, n.6, p.1340-1345, Sep. 1986.
- TURNBULL R.B. et al. Cancer of the colon: The influence of the "no-touch isolation" technic on survival rates. **Ann Surg**, v.166, n.3, p.420-425, Sep. 1967.
- VINCENZO VALENTINI. Radiotherapy combined with other treatments in rectal cancer. **Tumori**, v.84, p.238-246, Apr. 1998.
- WIGGERS T; ARENDS J.W.; VOLOVICS A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. **Dis Colon Rectum**, v.31, p.33-41, 1988.
- XING, P.X. et al. Second-generation monoclonal antibodies to intestinal MUC2 peptide reactive with colon cancer. **J Natl Cancer Inst**, v.84, p.699-703, 1992.
- ZIRNGIBL H; HUSEMANN B.; HERMANEK P. Intraoperative spillage of tumor cells in surgery for rectal cancer. **Dis Colon Rectum**, v.33, p.610-614, 1990.

ANEXOS

8.0 Anexos

Anexo 1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UFG
SERVIÇO DE COLOPROCTOLOGIA

Protocolo de resultados do tratamento cirúrgico
do adenocarcinoma de reto médio

A - IDENTIFICAÇÃO

Nome _____ Nº pront. _____
 Data ____/____/____ Procedência _____
 Data nasc. ____/____/____ Idade _____ anos E. Civil _____
 Profissão _____
 Sexo: masc. ( ) fem. ( )
 Cor: br. ( ) negro ( ) par. ( ) amar. ( ) Índio ( )
 Naturalidade _____ Zona: urbana ( ) rural ( ) U.F. _____
 Endereço atual _____
 _____
 Maneira de estabelecer contato _____

DATA INT. ____/____/____ DATA ALTA ____/____/____
 DIAS DE INTERNAÇÃO _____
 DIAS DE INTERNAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIOS _____

B - SINTOMATOLOGIA**CÓLICAS ABDOMINAIS**

Sim ( ) Não ( )

OBSTIPAÇÃO Presente ( ) Ausente ( )

Há quanto tempo? ____ meses de quantos dias? ____

Disquesia sim ( ) não ( )

Laxativos sim ( ) não ( )

DIARRÉIA Presente ( ) Ausente ( )

Há quanto tempo? ____ meses quantas vezes ao dia? ____

Obstipantes sim ( ) não ( )

OBSTIPAÇÃO + DIARRÉIA Presentes ( ) Ausentes ( )

Há quanto tempo? ____ meses

PROCTORRAGIA Presente ( ) Ausente ( )

Há quanto tempo? ____ meses

MUCORRÉIA Presente ( ) Ausente ( )

Há quanto tempo? ____ meses

INAPETÊNCIA Presente ( ) Ausente ( )

Há quanto tempo? ____ meses

PERDA PONDERAL   Presente (   )   Ausente (   )

Há quanto tempo? ____ meses   De quantos Kg? ____

OBSTRUÇÃO INTESTINAL   Sim (   )   Não (   )

C - EXAMES COMPLEMENTARES**EXAMES BIOQUÍMICOS:**

Hematócrito: _____ % Hemoglobina _____ mg/dl

Leucograma: leuc. tot. _____/ml

Proteínas totais: _____ g/dl

Albumina: _____ g/dl

Uréia: _____ mg/dl

Creatinina: _____ mg/dl

Glicemia: _____ mg/dl

Coagulograma: T.S.: _____ seg T.C.: _____ seg T.P.: _____ seg.

E.A.S.: _____

CEA: _____ ng/ml

E.C.G.:**EXAMES RADIOLÓGICOS:**

Enema opaco:

Radiografia de tórax:

Urografia excretora:

ULTRASSONOGRRAFIA:**TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA:****ENDOSCOPIA:**

Retossigmoidoscopia:

Colonoscopia:

Biópsia - Anátomo-patológico:

Adenocarcinoma: ( ) bem diferenciado

( ) moderadamente diferenciado

( ) indiferenciado

Broders:

( ) I

( ) II

( ) III

( ) IV

D - TRATAMENTO**DATA DA CIRURGIA:** ____/____/____**CIRURGIÃO:** _____**1º AUXILIAR:** _____**2º AUXILIAR:** _____**TIPOS DE CIRURGIA:**

- ☐ Eletiva
- ☐ Urgência
- ☐ Ressecção anterior com anastomose colo-retal
- ☐ mecânica   manobra do borracheiro: neg. ☐ posit. ☐ _____
- ☐ manual _____
- ☐ sem colostomia ou ileostomia de proteção
- ☐ com colostomia de proteção
- ☐ com ileostomia de proteção
- ☐ Ressecção anterior com anastomose colo-anal:
- ☐ mecânica   manobra do borracheiro: neg. ☐ posit. ☐ _____
- ☐ manual
- ☐ sem colostomia ou ileostomia de proteção
- ☐ com colostomia de proteção
- ☐ com ileostomia de proteção
- ☐ Com quimio e radioterapia adjuvantes
- ☐ Com quimioterapia adjuvante
- ☐ Outras: _____

RESULTADOS INTRA-OPERATÓRIOS:

- ☐ cirurgia curativa
- ☐ cirurgia paliativa

ACIDENTES OU INTERCORRÊNCIAS**OPERATÓRIOS:** _____**TEMPO DE CIRURGIA:** _____ minutos

E - CLASSIFICAÇÃO DA LESÃO:**ASTLER&COLLER:**☐ A☐ B1   ☐ B2☐ C1   ☐ C2☐ T4   ☐ N3**TNM:**☐ T1☐ T2☐ T3☐ NX☐ N0☐ N1☐ N2☐ MX☐ M0☐ M1**F - PEÇA CIRÚRGICA****MARGEM DISTAL:** _____cm   ☐ livre   ☐ comprometida**MARGEM RADIAL:**☐ livre☐ comprometida**G - COMPLICAÇÕES:****IMEDIATAS:**☐ infecção da ferida operatória☐ abscesso intra-abdominal☐ abscesso pélvico☐ deiscência de anastomose☐ íleo paralítico☐ infecção urinária☐ outras: _____

_____

Condução: _____

_____

☐ óbito**H - SOBREVIVÊNCIA****REAL**   _____ anos   _____ meses   _____ dias**ATUARIAL**   _____ anos   _____ meses   _____ dias

I - ACOMPANHAMENTO**EXAMES:****CEA**

_____ ng/ml (/   /   )   _____ ng/ml (/   /   )   _____ ng/ml (/   /   )

_____ ng/ml (/   /   )   _____ ng/ml (/   /   )   _____ ng/ml (/   /   )

_____ ng/ml (/   /   )   _____ ng/ml (/   /   )   _____ ng/ml (/   /   )

_____ ng/ml (/   /   )   _____ ng/ml (/   /   )   _____ ng/ml (/   /   )

Radiografia de tórax _____

_____

_____

Ultrassonografia _____

_____

_____

Tomografia computadorizada _____

_____

_____

Colonoscopia _____

_____

_____

Outros: _____

_____

_____

Tempo:

(   ) < 1 ano

(   ) 1 ano

(   ) 2 anos

(   ) 3 anos

(   ) 4 anos

(   ) 5 anos

(   ) > 5 anos

J. RECIDIVAS

- (1) local
- (2) anastomose
- (3) parede
- (4) à distância
- (1) fígado
- (2) pulmões
- (3) cérebro
- (4) ossos
- (5) outras: _____

Conduta _____

Anexo 2

Cirurgia para adenocarcinoma de reto médio

Dados dos prontuários

Ref	Nome	Iniciais	Pront.	Data	Procedência	U.F.	Id.	Se	Cor
1	Narzila dos S. Silva	NSS	266825	22/03/94	Goiânia	Go.	64	F	Br.
2	Aurelina B. de Souza	ABS	450466/8	13/05/99	R. Neves	Ba.	60	F	Br.
3	Dorvalina F. da Silva	DFS	251776	10/11/93	B. alegre	Go.	68	F	Br.
4	Gerotildes R. da Silva	GRS	246693/6	24/08/94	Morrinhos	Go.	41	F	Br.
5	José Pinto da Silva	JPS	4057998	19/03/98	Goiânia	Go.	65	M	Ne.
6	José V. da Silva	JVS	138998	03/04/89	São Bento	Ce.	61	M	Br.
7	Maria H. Moreira	MHM	211200/1	27/10/92	Uruaçu	Go.	46	F	Br.
8	Maria J. G. Guimarães	MJGG	328947/7	19/03/96	Campinópolis	M.T.	43	F	Br.
9	Patrícia R. Barbosa	PRB	403177/9	26/06/98	Correntina	Ba.	67	F	Br.
10	Delourdes T. Silva	DTS	268562/6	12/03/94	Goiania	Go.	49	F	Br.
11	Valdivino R. de Paiva	VRP	143376/2	11/09/99	Ipameri	Go.	67	M	Br.
12	Wanilda S. de Paula	WSP	44646	02/07/00	B. alegre	Go.	55	F	Br.
13	Altino José de Souza	AJS	I.C.P.	05/07/98	Cuiabá	M.T.	48	M	Pa.
14	Benedita Pereira Alves	BPA	13832	20/05/98	Goiânia	Go.	80	M	Br.
15	Aristides Troncha	AT	380769/0	30/06/97	Ipameri	Go.	78	F	Br.
16	Adelino L. da Silva	ALS	99102800	26/03/99	Goiânia	Go.	78	M	Br.
17	João L. de Souza	JLS	99103972	04/05/99	Araguaina	To.	56	M	Br.
18	Marco A. Del Poente	MADP	2000100965	27/01/00	M. do Carmo	To.	42	M	Br.
19	Alcilene F. S. Ferreira	AFSF	530722/8	13/03/01	Santa Helena	Go.	35	F	Pa.
20	Henrique C. M. Neto	HCMN	441981/8	29/03/99	Cametá	Pa.	52	M	Br.
21	João F. Machado	JFM	449821/8	27/04/99	Santa Helena	Go.	72	M	Br.
22	Maria de Lourdes Silva	MLS	488761/8	09/05/00	A. Goiânia	Go.	72	F	Br.
23	Núbia Gomes do Ó	NGO	362459/0	04/06/01	A. Goiânia	Go.	47	F	Br.
24	Pifânia da S. Oliveira	PSO	472803/6	17/01/01	Goiânia	Go.	68	F	Pa.
25	Manoel A. da Rocha	MAR	71712	04/12/01	Tindade	Go.	47	F	Br.
26	Olga Machado	OM	I.C.P.	26/07/00	Goiânia	Go.	75	F	Br.
27	Terezinha L. Barbosa	TLB	2001100900	27/08/01	Goiânia	Go.	57	F	Br.
28	Antônio C. da Silveira	ACS	2001103868	23/01/01	Maurilândia	Go.	57	M	Pa.
29	Geralda B. Eschiabel	GBE	2001103868	18/04/01	S. J. Parauna	Go.	56	F	Pa.
30	João Vieira Coelho	JVC	2000109929	01/11/00	O. P. Oeste	Ro.	41	F	Pa.
31	Maria do R. Machado	MRM	2001107116	25/07/01	Catalão	Go.	57	F	Pa.
32	Maria M. da Silva	MMS	2001108256	27/08/01	Hidrolândia	Go.	47	F	Br.
33	Mercês R. Macedo	MRM	2001102616	13/03/01	F. da Mata	Ba.	63	F	Br.
34	Alencalina F. da Veiga	AFV	31837	23/01/99	Goiânia	Go.	78	F	Br.
35	Fordenice S. Freire	FSF	60730	13/08/01	Goiânia	Go.	55	F	Br.
36	Mário H. Pinheiro	MHP	60992	02/10/01	Goiânia	Go.	79	M	Br.

Legenda

Pront.=prontuário
Go.=Goiás
Pr=preta
Br=branca

U.F.=unidade da Federação
Ba=Bahia
Par=parada

Id.=idade
M.T.=Mato Grosso
M=masculino

Se=sexo
To=Tocantins
F=feminino

Pa=Pará
Ro=Roraima

Dados dos prontuários

Iniciais	Duração	A&C	M. d. (cm)	M. d.	Ob	U. Cont.	Anos	Meses	Dias
NSS	165	B2	4	Livre	N	25/10/01	7	4	11
ABS	255	B1	2	Livre	N	25/05/00	0	9	5
DFS	210	C1	3	Livre	N	30/01/02	7		16
GRS	295	B2	3	Livre	N	08/05/02	7	8	6
JPS	195	B2	3	Livre	S	09/04/98	0		0
JVS	260	B2	2	Livre	N	20/07/94	5	3	6
MHM	265	B2		Livre	N	14/07/00	2	5	23
MJGG	220	C1	6,5	Com	N	18/03/97	0	11	26
PRB	210	C1	3,7	Livre	N	12/02/99	5	7	6
DTS	165	C2	4	Livre	N	21/02/00	0	9	2
VRP	165	C1	4	Livre	N	13/04/93	3	6	25
WSP	160	C2	4,5	Livre	S	22/12/00	1	5	15
AJS	180	B2	3	Livre	N	01/07/02	3	11	20
BPA	200	B1	4	Livre	N	24/02/99	0	7	23
AT	180	B2	3	Livre	N	29/11/99	2	0	15
ALS		B2	2,5	Livre	N	15/05/02	3	0	19
JLS		B1	3	Livre	N	22/01/02	2	8	3
MADP		B2	3	Livre	N	15/05/02	2	3	6
AFSF	290	B1	3	Livre	N	15/04/02	0	10	4
HCMN	315	C1	2,5	Livre	N	15/05/02	2	10	13
JFM	175	B2	3	Livre	N	24/11/00	1	4	1
MLS	205	A	3	Livre	N	01/04/02	1	7	29
NGO	260	Sem tumor	3	Livre	S	23/09/01	0	3	10
PSO	265	B2	3	Livre	N	08/05/02	2	0	28
MAR	200	B2	3	Livre	N	07/01/02			
OM	200	B2	3	Livre	N	24/04/02	1	6	27
TLB	180	B1	2	Livre	N	14/03/02	0	8	19
ACS		B2	3	Livre	S	15/01/02	0	7	26
GBE		B2	3	Livre	N	09/01/02	0	5	29
JVC		B1	3	Livre	N	17/04/02	1	0	11
MRM		C2	3	Livre	N	25/02/02	0	3	3
MMS		B1	3	Livre	N	08/03/02	0	3	28
MRM		Sem tumor	2,5	Livre	N	12/04/02	0	9	22
AFV		B2	2,5	Livre	N	01/03/02	3	2	10
FSF		B1	2,6	Livre	N	22/05/02	0	0	1
MHP		B1	2,5	Livre	N	10/01/02		2	

Legenda

M.d.=margem distal
A&C=Astler e Coller

Ób=óbito

Com=comprometida

U. Cont.=último contato

Dados dos prontuários

Iniciais	Altura (cm)	Rec	Qual	Local
NSS	10	N		
ABS		N		
DFS	10	S	Dist	Pulm + Ossos
GRS	10	N		
JPS	7	N		
JVS		N		
MHM	8	N		
MJGG	7	S	Dist	Fíg
PRB	7	N		
DTS	7	S	Dist	
VRP	7	S	Ana	Pulm
WSP	8	S	Dist	
AJS	10	N		
BPA	10	N		Fíg
AT	7	N		
ALS	6	N		
JLS	6	N		
MADP	5	N		
AFSF	7	N		
HCMN	10	S	Ana	
JFM		N		
MLS	8	N		
NGO	8	N		
PSO	7	N		
MAR	7	N		
OM	6	N		
TLB	10	N		
ACS	8	S	Ana	
GBE	10	N		
JVC		N		
MRM	10	N		
MMS		N		
MRM	8	N		
AFV	6	N		
FSF	5	N		
MHP	8	N		

Legenda

Rec=recidiva

Dist=distância

Ana=anastomose

Pulm=pulmões

Fig=fígado

Anexo 3

Curvas de sobrevida

Figura 5 – Sobrevida comparada entre B2 e C2

Figura 6 – Sobrevida comparada entre B2 e ST

Figura 7 – Sobrevida comparada entre C2 e ST

Figura 8 – Sobrevida comparada entre B2 + A e B2 + B1

Figura 9 – Sobrevivida comparada entre B2 + C1 e B2 + A

Figura 10 – Sobrevivida comparada entre B2 + A e C2 + A

Figura 11 – Sobrevida comparada entre C2 + B1 e B2 + A

Figura 12 – Sobrevida comparada entre B2 + A e C2 + C1

Figura 13 – Sobrevivida comparada entre B2 + A e ST + A

Figura 14 – Sobrevivida comparada entre ST + B1 e B2 + A

Figura 15 – Sobrevida comparada entre B2 + A e ST + C1

Figura 16 – Sobrevida comparada entre B2 + B1 e B2 + C1

Figura 17 – Sobrevida comparada entre B2 + B1 e C2 + A

Figura 18 – Sobrevida comparada entre B2 + B1 e C2 + B1

Figura 19 – Sobrevida comparada entre B2 + B1 e C2 + C1

Figura 20 – Sobrevida comparada entre B2 + e e ST + C1

Figura 21 – Sobrevivida comparada entre B2 + B1 e ST + B1

Figura 22 – Sobrevivida comparada entre B2 + B1 e ST + C1

Figura 23 – Sobrevivida comparada entre B2 + C1 e C2 + A

Figura 24 – Sobrevivida comparada entre B2 + C1 e C2 + B1

Figura 25 – Sobrevivida comparada entre B2 + C1 e C2 + C1

Figura 26 – Sobrevivida comparada entre B2 + C1 e ST + A

Figura 27 – Sobrevivida comparada entre B2 + C1 e ST + B1

Figura 28 – Sobrevivida comparada entre B2 + C1 e ST + C1

Figura 29 – Sobrevivida comparada entre C2 + B1 e C2 + A

Figura 30 – Sobrevivida comparada entre C2 + C1 e C2 + A

Figura 31 – Sobrevivida comparada entre ST + B1 e C2 + A

Figura 32 – Sobrevivida comparada entre ST + C1 e C2 + A

Figura 33 – Sobrevida comparada entre C2 + A e C2 + C1

Figura 34 – Sobrevida comparada entre C2 + A e ST + A

Figura 35 – Sobrevida comparada entre C2 + A e ST + B1

Figura 36 – Sobrevida comparada entre C2 + A e ST + C1

Figura 37 – Sobrevivida comparada entre C2 + C1 e ST + A

Figura 38 – Sobrevivida comparada entre ST + B1 e C2 + C1

Figura 39 – Sobrevida comparada entre C2 + C1 e ST + C1

Figura 40 – Sobrevida comparada entre ST + B1 e ST + A

Figura 41 – Sobrevida comparada entre ST + C1 e ST + A

Figura 42 – Sobrevida comparada entre ST + B1 e ST + C1