RODRIGO AMBAR PINTO

**Eficácia da ultrassonografia endorretal tridimensional
em relação ao exame anatomopatológico nas
neoplasias de reto extraperitoneal**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Carlos Nahas

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pinto, Rodrigo Ambar

Eficácia da ultrassonografia endorretal tridimensional em relação ao exame
anatomopatológico nas neoplasias de reto extraperitoneal / Rodrigo Ambar Pinto
-- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Sérgio Carlos Nahas.

Descritores: 1.Endossonografia 2.Imagem tridimensional 3.Neoplasias
retais 4.Neoplasias retais/patologia 5.Estadiamento de neoplasias

USP/FM/DBD-375/15

Dedicatória

*À minha querida esposa Thaís, que sempre está junto
comigo nos momentos em que mais preciso.*

Às minhas amadas filhas Gabriela e Beatriz.

*Aos meus pais, Márcia e Wagner, que sempre me
estimularam a chegar mais longe e vencer na vida.*

Agradecimentos

A Deus.

À minha família.

Aos pacientes.

Em especial, ao meu orientador Prof. Dr. Sergio Carlos Nahas, meu pai na coloproctologia e na medicina.

À minha querida irmã Andréia Ambar Pinto, ao meu sobrinho e afilhado que tanto amo Lucas Ambar Pinto Anjos e ao meu cunhado Cláudio dos Anjos.

Ao meu querido sogro José Carlos Bellini Peterson e à minha sogra Maria Christina Villela Peterson a quem tenho como pais e aos meus cunhados Patrícia Villela Peterson Berna e Thales Villela Peterson a quem tenho como irmãos.

Aos amigos que me apoiaram diretamente nesta tese, Dr. Isaac José Felipe Corrêa Neto, Dr. Caio Sergio Rizkallah Nahas, Dr. Carlos Frederico Sparapan Marques e Dr. Fábio Kawaguti.

Ao professor Ivan Cecconello e ao professor Dr. Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque, professores titulares, que sempre me estimularam à prática da ultrassonografia endorretal e deram todo o apoio moral e econômico necessário em todos os momentos difíceis.

Aos professores Ulysses Ribeiro Junior, José Juquemura, Telesforo Bacchela, Paulo Herman, Bruno Zilberstein e Wilson Pollara.

Aos meus amigos Dr. José Luis Lourenção, Dr. Marcelo Rodrigues Borba, Rodrigo Montenegro Lourenção, Marcos Hyppolito, Diego Fernandes Maia Soares, Leonardo Afonso L. Bustamante e André Roncon Dias.

Aos meus amigos e colegas de plantão do ICESP Allan Garms Marson, Maurício Paulin Sorbello, Flávio Massato Kawamoto, Thiago Otsuzi, Alexandre Bertoncini, André Lopes, Beatriz Azevedo, Edno Tales Bianchi, Guilherme Nacache Namur, Henrique Dameto Joaquim, Raphael Araújo, Rodrigo José de Oliveira, Thiago Nogueira, Thiago Ribeiro e Vagner Jeisman.

Aos meus amigos Dr. Victor Edmond Seid, Prof. Dr. Carlos Eduardo Jacob, Antonio Rocco Imperiale, Guilherme Cuttait de Castro Cotti, Prof. Dr. Sergio Eduardo Alonso Araújo, Prof. Dr. Fabio Guilherme Campos, Profa. Dra. Magali Gemio Teixeira, Dr. Ricardo Jureidini, Dr. Fabio Makdissi, Dr. Paulo Leonardi, Marcos Kodama, Dr. Marcos Tacconni, Dr. Osmar Kenji Yagi, Flavio Roberto Takeda, Jaime Arthur Pirolla Krüger, Dr. Julio Rafael Mariano da Rocha, Dr. Afonso H. S. Sousa, Fábio Atuí, Arceu Scanavinni Neto, Dr. Rodrigo Oliva Perez, Roger Coser, Guilherme Pagim São Julião, Murilo Ponce e Mariane Monteiro, da Disciplina de Cirurgia do Aparelho e Coloproctologia da Faculdade de Medicina da USP.

Às queridas enfermeiras da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia, em especial à dona Carmen Mohamad Rida Salete, Maria Emília Lucas Fernandes da Cruz, Ana Carolina Vieira Cavalcante e Neide Mieko Kurashima, e às técnicas Maria Margarida de Jesus Santos e Janete Costa de Aquino.

Aos queridos amigos profissionais dedicados do ambulatório de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia, enfermeira Alcione de Jesus Gonçalves, técnicas Maria das Dores Inácio, Darcínia Rodrigues, Francisca Matos Correa, Viviane Aparecida Pedro, Valquíria Elaine Ferreira, Luci Maria Gomes e Delniz Santos, e ao escriturário Cleyton Agostinho Lima.

Ao Prof. Júlio Cesar Rodrigues Pereira, da Faculdade de Saúde Pública da USP.

Ao Sr. Marcos Antônio Retzer (*in memoriam*), desenhista da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia da Faculdade de Medicina da USP, pelos brilhantes e ilustrativos desenhos.

À Sra. Valeria Lombardi, da Biblioteca da Faculdade de Medicina da USP.

Às queridas secretárias Sônia Maria Carneiro de Oliveira e Márcia Matias e à instrumentadora sempre dedicada Tânia Moraes.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para este estudo e minha formação profissional.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”

Charles Chaplin

“O sucesso é ir de fracasso em fracasso sem perder entusiasmo.”

Winston Churchill

Normatização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA.....	1
1.1 Ultrassom Endorretal (USER).....	4
2 OBJETIVOS	11
3 MÉTODOS	13
3.1 Ultrassonografia Endorretal Tridimensional (USER-3D).....	16
3.2 Exame Anatomopatológico (AP).....	29
3.3 Análise Estatística	31
4 RESULTADOS.....	33
4.1 Análise Descritiva da Amostra.....	34
4.2 Profundidade de invasão na parede retal (T)	36
4.3 Acometimento Linfonodal (N)	41
4.4 Decisão Terapêutica.....	43
4.5 Extensão e porcentagem de acometimento	45
5 DISCUSSÃO	48
6 CONCLUSÕES	68
7 ANEXOS	70
8 REFERÊNCIAS.....	74
Apêndices	84

Listas

Siglas

2D	bidimensional
3D	tridimensional
A	anterior
ALD	anterolateral direito
ALE	anterolateral esquerdo
AP	exame anatomopatológico
AUC	área sobre a curva
C	circunferencial
CCI	correlação intraclasse
ESD	<i>endoscopic submucosal dissection</i>
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	intervalo de confiança
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LD	lateral direito
LE	lateral esquerdo
N	comprometimento linfonodal
n	número
P	posterior
PLD	posterolateral direito
PLE	posterolateral esquerdo
RNM	ressonância nuclear magnética
T	profundidade de invasão na parede retal
TC	tomografia computadorizada
TEM	<i>transanal endoscopic microsurgery</i>
USER	ultrassonografia endorretal
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo

Abreviaturas

espec.	especificidade
is	“in situ”
max.	máximo
min.	mínimo
sens.	sensibilidade

Símbolos

%	porcentagem
<	menor que
=	igual a
>	maior que
±	mais ou menos
≈	aproximadamente
≥	maior ou igual
cm	centímetros
mHz	megahertz
mm	milímetros

Figuras

Figura 1 -	Camadas da parede retal e representação esquemática de profundidade de invasão	4
Figura 2 -	Cubo gerado pelo USER-3D e a localização das estruturas em relação ao paciente.....	9
Figura 3 -	Aparelho de USER-3D Ultraview 800 BK Medical®	17
Figura 4 -	Transdutor tridimensional 2052 BK Medical®.....	17
Figura 5 -	Toque retal para identificação da posição da lesão no reto, avaliar a perviedade para o exame e o preparo	20
Figura 6 -	Retoscopia rígida para identificar e ultrapassar a lesão retal.....	20
Figura 7 -	Introdução do transdutor através do retoscópio com o balão desinflado e fixação do conjunto.....	21
Figura 8 -	Insuflação do balão com água para acoplamento à parede retal e à lesão, permitindo a avaliação ultrassonográfica adequada.....	21
Figura 9 -	Lesão de reto com preservação da camada submucosa (T0/is)	23
Figura 10 -	Lesão de reto com infiltração até camada submucosa com alterações tênues nesta camada (T1).....	23
Figura 11 -	Lesão de reto com infiltração até camada muscular com quebra nítida da camada submucosa (T2)	24
Figura 12 -	Lesão de reto com infiltração da gordura perirretal que apresenta espiculações (T3)	24
Figura 13 -	Lesão de reto com infiltração do músculo puborretal no canal anal superior (T4).....	25
Figura 14 -	Linfonodo mesorretal benigno de bordos regulares, estrutura elíptica, hipocogênico e tamanho menor que 5 mm.....	26
Figura 15 -	Linfonodo mesorretal suspeito para invasão tumoral de bordos irregulares, estrutura deformada, heterogêneo e tamanho maior que 5 mm.....	27

Figura 16 -	Método de aferição da extensão crânio-caudal ao USER-3D	28
Figura 17 -	Método de aferição da porcentagem de acometimento da lesão na parede retal ao USER-3D	29
Figura 18 -	Bland-Altman da extensão dada pelo USER-3D relativamente ao valor do anatomopatológico	46
Figura 19 -	Bland-Altman da circunferência dada pelo USER-3D relativamente ao valor do anatomopatológico	47

Tabelas

Tabela 1 -	Estadiamento ultrassonográfico das neoplasias malignas do reto segundo Hildebrand e Feifel.....	5
Tabela 2 -	Características técnicas do transdutor tridimensional radial 2052.....	16
Tabela 3 -	Interpretação do parâmetro T das imagens ultrassonográficas do USER-3D	22
Tabela 4 -	Interpretação do parâmetro N das imagens ultrassonográficas do USER-3D	26
Tabela 5 -	Descrição das características dos pacientes e dos tumores avaliados.....	35
Tabela 6 -	Descrição do diagnóstico T negativo (0/is) versus positivo (1 ou >) do ultrassom relativamente ao anatomopatológico em tabela cruzada	37
Tabela 7 -	Resultado dos cálculos das medidas diagnósticas para o diagnóstico T negativo (0/is) versus positivo (1 ou >) do ultrassom relativamente ao anatomopatológico.....	37
Tabela 8 -	Descrição do diagnóstico T (0/is ou 1) versus $T \geq 2$ do ultrassom relativamente ao anatomopatológico em tabela cruzada.....	39
Tabela 9 -	Resultado dos cálculos das medidas diagnósticas para o diagnóstico T (0/is ou 1) versus $T \geq 2$ do ultrassom relativamente ao anatomopatológico	39
Tabela 10 -	Descrição do diagnóstico N do ultrassom relativamente ao anatomopatológico em tabela cruzada	42
Tabela 11 -	Resultado dos cálculos das medidas diagnósticas para o diagnóstico N negativo versus N positivo do ultrassom relativamente ao anatomopatológico	42
Tabela 12 -	Descrição da conduta segundo o USER-3D e a conduta final relativamente à conduta correta dada pelo anatomopatológico em tabela cruzada	44

Tabela 13 - Resultado dos cálculos das medidas diagnósticas correlacionando os dados do ultrassom e anatomopatológico com a conduta final tomada pelo cirurgião.....	44
Tabela 14 - Descrição das medidas de extensão e circunferência pelos métodos diagnósticos e pelo anatomopatológico e o resultado do coeficiente de concordância.....	45
Tabela 15 - Resultados da literatura mundial envolvendo USER-3D	65

Resumo

Pinto RA. *Eficácia da ultrassonografia endorretal tridimensional em relação ao resultado do exame anatomopatológico nas neoplasias de reto extraperitoneal* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: O câncer do reto médio e distal ainda é assunto bastante controverso, especialmente no que se refere ao estadiamento locorregional e opções terapêuticas. Busca-se um método sensível e específico para a avaliação da profundidade de invasão da parede retal e o envolvimento linfonodal. O adequado estadiamento da neoplasia do reto extraperitoneal é de suma importância no manejo terapêutico e prognóstico do paciente. Diversos métodos têm sido descritos para a avaliação da disseminação locorregional das neoplasias do reto, que variam desde o toque retal até a ressonância magnética da pelve e a ultrassonografia endorretal bi e tridimensional. **OBJETIVO:** Correlacionar os achados da profundidade de invasão tumoral na parede retal (T), comprometimento linfonodal (N), extensão e porcentagem de acometimento da lesão à ultrassonografia endorretal tridimensional (USER-3D) com o exame anatomopatológico (AP) de pacientes portadores de neoplasia de reto extraperitoneal submetidos a procedimento cirúrgico após o diagnóstico e estadiamento clínico prévio. **MÉTODO:** Estudo prospectivo foi realizado com pacientes portadores de neoplasia de reto médio e distal seguidos no Instituto Central (IC) e no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) que foram submetidos a USER-3D pré-operatório. Os parâmetros analisados por meio do USER-3D foram comparados aos achados da anatomia patológica do espécime cirúrgico obtido após o procedimento. Os exames de USER-3D foram realizados pelo mesmo médico, sendo cego dos outros métodos diagnósticos e dos achados da patologia, a qual também não tinha os resultados do estadiamento clínico pré-operatório. Todos os pacientes foram submetidos a enema evacuatório no dia anterior e na manhã do exame. Foram avaliados a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, área sobre a curva e o índice Kappa do USER-3D em comparação ao anatomopatológico, considerado exame padrão ouro. O coeficiente de correlação intraclasse (CCI) foi utilizado para analisar a extensão e porcentagem de acometimento da lesão na parede retal. **RESULTADOS:** No período de 3 anos, 44 pacientes foram estudados, 27 mulheres, com idade média de 63,5 anos. Houve 12 lesões benignas e 32 malignas de reto, sendo 30 submetidas à ressecção local e 14 à radical. O USER-3D determinou a diferenciação da profundidade de invasão tumoral na submucosa com sensibilidade de 77,3% (CI95% - 54,6%-92,2%), especificidade de 86,4% (CI95% - 65,1%-97,1%), valor preditivo positivo de 85% (CI95% - 62,1%-96,8%), valor preditivo negativo de 79,2% (CI95% - 57,8%-92,9%) e área sobre a curva de 0,82% (CI95% - 0,7%-0,96%). O índice Kappa ponderado para profundidade de invasão da parede retal (T) foi de 0,672 (IC95%: 0,493; 0,850), considerado grau de concordância substancial. Para o envolvimento linfonodal (N) não houve concordância adequada entre o USER-3D e o anatomopatológico ($k=-0,164$) nos 14 casos

analisados. A CCI calculada para extensão da lesão foi moderada (0,45) para a extensão em centímetros, mas adequada (0,66) para porcentagem de envolvimento da circunferência. O gráfico de Bland-Altman mostrou que lesões com extensão de até 5 cm e 50% de acometimento têm melhor correlação com o espécime cirúrgico. CONCLUSÕES: USER-3D foi eficaz para a determinação da invasão da parede retal, sendo seguro na determinação da extensão de lesões até 5 cm e porcentagem de acometimento da circunferência até 50%. O método mostrou baixa eficácia na avaliação linfonodal, em subgrupo limitado de pacientes.

Descritores: 1. ultrassonografia; 2. endorretal; 3. patologia; 4. neoplasias retais; 5. estadiamento de neoplasias.

Summary

Pinto RA. *Efficacy of three-dimensional endorectal ultrasound in comparison to histopathology for evaluation of extra peritoneal rectal neoplasms* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

INTRODUCTION: Loco-regional staging and treatment of extra peritoneal rectal neoplasms is still a controversial subject. There is no perfect method, substantially sensitive and specific for staging rectal wall invasion and lymph node involvement. Adequate oncologic staging of rectal neoplasias has major importance in both, treatment and prognostic evaluation. Therefore, the use of supplementary diagnostic methods such as endorectal ultrasound (ERUS) and magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvis can promote an accurate assessment of tumor invasion in the rectal wall and lymph node involvement. **OBJECTIVE:** To correlate the findings of three-dimensional (3D) ERUS with pathology specimen of extra peritoneal rectal neoplasia referred directly to surgery after diagnosis, in regards to depth of rectal wall invasion (T), lymph node involvement, percentage of circumferential rectal wall invasion and tumor extension. **METHODS:** A prospective study was performed in patients with middle and distal rectal tumors followed at University of São Paulo, School of Medicine and Cancer Institute of State of São Paulo (ICESP), who underwent 3D-ERUS for preoperative evaluation. The parameters analyzed with 3D-ERUS were compared with pathology findings of the surgical specimen obtained after the procedure. A single doctor who performed the exams reported the 3D-ERUS studies and was blind of other methods as well as the pathologic findings. All patients underwent retrograde bowel enema the day before and in the morning of the test. The authors evaluated sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, area under curve and kappa index of the 3D-ERUS as compared to pathologic findings, considered the gold standard. For extension and percentage of tectal wall involvement intraclass correlation index was applied. **RESULTS:** At 3-years period, 44 patients were studied, 27 females, with a mean age of 63.5 years, who had 12 rectal adenomas and 32 adenocarcinomas and underwent local resection (30) or radical resection (14). Value for 3D-ERUS to determine depth of rectal wall invasion sensitivity was 77.3% (CI95% - 54.6%-92.2%), specificity was 86.4% (CI95% - 65.1%-97.1%), positive predictive value was 85% (CI95% - 62.1%- 96.8%), negative predictive value was 79.2% (CI95% - 57.8%-92.9%) and area under curve was 0,82% (CI95% - 0.7%-0.96%). The weighted kappa index for the depth of invasion in the rectal wall (T) evaluation was 0.67 (IC95%: 0.49; 0.85), considered substantial agreement. For N involvement there was any agreement between 3D-ERUS and histopathology, with K=-0.164. Intraclass correlation was calculated for lesion extension and was moderate (0.45) for extension in centimeters and adequate (0.66) for percentage of circumference involvement. A Bland-Altman graph was performed and showed that tumor extensions until 5 cm and 50% of wall involvement have a good correlation to specimen size. **CONCLUSION:** 3D-ERUS was effective for determining rectal wall invasion and evaluation of extension of lesions until 5 cm and 50% of rectal wall involvement. However, this method showed

a lack of efficacy for evaluation of lymph node involvement for early rectal tumors in this limited subset of patients.

Descriptors: 1. endorectal ultrasonography; 2. rectal tumor; 3. histopathology; 4. rectal neoplasms; 5. staging.

1 Introdução e Revisão da Literatura

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

O câncer colorretal é a neoplasia mais comum do trato digestivo e a terceira causa de óbitos relacionados a câncer nos países ocidentais. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer colorretal configura-se em 3º lugar no sexo masculino e 2º lugar no feminino no mundo, tendo projeção de 60% dos casos nos países desenvolvidos. O prognóstico é considerado bastante favorável quando o diagnóstico é feito em fases iniciais da doença. A sobrevida média global em 5 anos se encontra em torno de 55% nos países desenvolvidos e 40% para países em desenvolvimento⁽¹⁾.

Estatísticas do National Cancer Institute dos Estados Unidos demonstram sobrevida crescente para o câncer colorretal naquele país: no período de 1975 a 1977, era de 49,8%; entre 2005 e 2011, passou a 64,9% em 5 anos. A sobrevida média neste último período para neoplasias colorretais restritas ao sítio primário foi de 90,1% em 5 anos, enquanto esteve em 70,8% para aquelas associadas a acometimento de linfonodos regionais e 13,1% para as metastáticas à distância⁽²⁾.

A neoplasia de reto é uma doença bastante prevalente em nosso meio. O câncer retal representa em torno de 30% dos cânceres colorretais, no entanto seu manejo apresenta algumas particularidades⁽¹⁾. O prognóstico do paciente com neoplasias de reto está relacionado a uma série de fatores, como profundidade de invasão tumoral na parede do reto, número de linfonodos acometidos por neoplasia e envolvimento da margem

circunferencial do mesorreto^(3, 4, 5). Além disso, o tratamento dessa neoplasia pode variar: neoplasias superficiais (T0 a T2) sem linfonodos metastáticos podem ser tratadas por cirurgia diretamente, seja local ou radical, ao passo que lesões avançadas localmente são tratadas com terapia neoadjuvante (rádio e quimioterapia) previamente à ressecção cirúrgica^(6, 7).

O câncer do reto médio e distal ainda é assunto bastante controverso, especialmente no que se refere ao estadiamento locorregional e opções terapêuticas⁽⁶⁻¹⁰⁾. O estadiamento local da neoplasia do reto extraperitoneal é assunto de debates e discussões, não havendo um método suficientemente sensível e/ou específico para o correto estadiamento da profundidade de invasão tumoral na parede retal e a existência ou não de comprometimento linfonodal no mesorreto. Diversos métodos têm sido descritos para a avaliação da disseminação locorregional do adenocarcinoma do reto, que variam desde o toque retal⁽⁸⁾ até a ressonância magnética da pelve⁽⁹⁾ e a ultrassonografia endoanal bi e tridimensional⁽⁵⁾.

O toque retal, apesar de possibilitar o diagnóstico das neoplasias retais em 75% dos pacientes e avaliar adequadamente a localização da lesão, número de quadrantes envolvidos e mobilidade da lesão, é um método subjetivo e limitado para avaliar a invasão parietal com eficácia em torno de 39%⁽⁸⁾. Além disso, a recidiva tumoral muitas vezes ocorre na parede do reto e fáscia mesorretal, enquanto a mucosa encontra-se normal na avaliação anatomopatológica⁽¹⁰⁾.

1.1 Ultrassom Endorretal (USER)

As imagens ultrassonográficas são geradas a partir de ondas sonoras que, ao penetrarem em tecidos de diferentes densidades, geram imagens distintas. O canal anal e o reto são regiões propícias para a avaliação por apresentarem tecidos de diferentes densidades. Os tecidos com alto índice de massa (colágeno) aparecem ao ultrassom como imagens hiperecogênicas, como a submucosa, a musculatura estriada e a gordura perirretal. Já os tecidos contendo muita água aparecem hipoecogênicos ao ultrassom, como a musculatura lisa e a mucosa, conforme a Figura 1.

Figura 1- Camadas da parede retal e representação esquemática de profundidade de invasão

Dragsted e Gammelgaard⁽¹¹⁾ em 1983 iniciaram as primeiras publicações em US anorretal, demonstrando a eficácia da técnica comparando-a com achados histopatológicos. A seguir, Hildebrand e Feifel⁽¹²⁾, em 1985, criaram o estadiamento ultrassonográfico dos tumores de reto com base na classificação de TMN⁽¹³⁾.

A extensão tumoral na parede do reto pode ser acessada seguindo os critérios de Hildebrandt e Feifel⁽¹²⁾: estágio uT1 inclui os tumores restritos à mucosa e submucosa, estágio uT2 são aqueles tumores que invadem mas não ultrapassam a camada muscular própria, estágio uT3 penetram na gordura perirretal e uT4 invadem órgãos adjacentes, conforme a Tabela 1. Adaptação dessa classificação definiu como T0 ou “in situ” lesões restritas à mucosa, ou seja, que não penetram a camada submucosa.

Tabela 1 - Estadiamento ultrassonográfico das neoplasias malignas do reto segundo Hildebrand e Feifel⁽¹²⁾

Estadiamento ultrassonográfico	Descrição da lesão
uT1	Restrita à mucosa e submucosa
uT2	Invade até a muscular própria
uT3	Invade a gordura perirretal
uT4	Invade órgãos adjacentes

A Figura 1 ainda representa esquematicamente as camadas da parede retal visualizadas ao USER e a profundidade de invasão de eventuais lesões retais.

Na identificação de linfonodos envolvidos são levados em consideração o tamanho maior que 5 mm, a ecogenicidade hipoecogênica ou mais semelhante à da lesão primária, a irregularidade dos seus contornos e a forma arredondada⁽¹⁴⁾. O limite de 5 mm demonstra maior acurácia comprovada no estadiamento linfonodal do que os tradicionais 10 mm⁽¹⁵⁾.

USER tem a capacidade de distinção das diferentes camadas anatômicas da parede do reto. Para esse propósito há aparentes vantagens do USER sobre a tomografia computadorizada (TC) e a RNM da pelve na indicação de pacientes para a ressecção local. Por outro lado, o USER depende do operador, além de ter baixa profundidade de penetração e impossibilidade de realização nas neoplasias estenosantes e no reto superior^(6, 16). O acesso à fáscia mesorretal é também prejudicado devido ao seu limitado campo visual.

Kwok et al.⁽⁹⁾ concluíram que o USER foi a técnica mais precisa na detecção de profundidade de penetração na parede retal. Da mesma maneira, uma metanálise conduzida por Bipat et al.⁽¹⁷⁾ também determinaram que o USER é a melhor técnica para o acesso à invasão local da parede retal.

A acurácia global do USER na investigação das camadas da parede retal varia de 63% a 96%, com média de 81,8% em 2.718 pacientes^(6, 18, 19). Em revisão de estudos transversais investigando a profundidade de invasão na parede retal em 873 pacientes, a acurácia global foi de 85%, com sensibilidade variando de 84% em tumores T1 a 76% em T4⁽²⁰⁾.

As modalidades de USER conhecidas até o momento são a bidimensional (2D), existente desde sua criação e, mais recentemente, a partir do início dos anos 2000, a tridimensional (3D). Suas principais diferenças estão na captura e resolução de imagens e na avaliação diagnóstica.

O USER-2D consiste em transdutor radial rotatório em 360° ao longo do mesmo eixo. O comprimento focal, que é a distância de penetração da imagem a partir do transdutor, é de 2 a 5 cm e a frequência de resolução das imagens atinge até 10 MHz. A projeção de imagens ocorre no plano axial (transversal), onde localiza-se o cristal rotatório que gera as imagens continuamente. Imagens visualizadas na porção superior da tela correspondem à anterior do paciente, inferior a posterior, direita à esquerda e vice-versa. Existem diferentes marcas disponíveis no mercado que optaram por essa tecnologia, mas, de maneira geral, o cristal é envolto por uma cobertura plástica preenchida por solução salina para penetração das ondas ultrassonográficas. Durante o exame, o transdutor é protegido por um preservativo de látex lubrificado por gel, que também pode auxiliar na transmissão da imagem.

O USER-3D é tecnologia até o momento desenvolvida por apenas uma empresa denominada BK Medical®. O transdutor apresenta o mesmo cristal rotatório de 360°, mas que caminha automaticamente no próprio eixo longitudinal por extensão de 6 cm distalmente. Isso promove captação de imagens paralelas transaxiais com 0,25 cm de espessura, gerando a forma de um cubo de 6 cm de extensão que fica armazenado como uma

tomografia computadorizada ou uma ressonância nuclear magnética para avaliação posterior. O comprimento focal das imagens transmitidas na periferia do transdutor atinge até 6,2 cm e a frequência de resolução das imagens atinge até 16 MHz.

Durante a aquisição das imagens e escaneamento, o examinador visualiza o ponto mais proximal a ser estudado e mantém o transdutor parado para geração do modo tridimensional. Após a aquisição das imagens, elas ficam armazenadas, constituindo a configuração de um cubo 3D. Uma vez formado, esse cubo fica gravado, podendo ser avaliado nos planos axial, oblíquo, longitudinal e transversal (Figura 2). Além disso, o cubo pode ser gravado no computador a partir de um software próprio do produto. A partir de então, as imagens podem ser avaliadas por qualquer examinador. Essa característica possibilita a discussão dos achados ultrassonográficos, contribuindo para o aprendizado e difusão do método em instituições de ensino, e ainda elimina a dependência do examinador até então existente na modalidade 2D.

Figura 2 - Cubo gerado pelo USER-3D e a localização das estruturas em relação ao paciente

As vantagens do USER-3D sobre o 2D são: maior frequência das imagens, com melhor definição e maior comprimento focal; possibilidade de visualização em diferentes ângulos; permite a avaliação de comprimento da estrutura a ser examinada, seja a lesão ou a musculatura, a partir da medida ao longo do eixo proximal-distal do cubo; e, ainda, a possibilidade de gravação das imagens para avaliações futuras.

Estudos incluindo USER-3D na avaliação de neoplasias de reto demonstram boa concordância com espécimes cirúrgicos avaliados posteriormente ao exame anatomopatológico, com acurácia variando de

72% a 95% ⁽²¹⁻²⁶⁾. Os estudos comparativos entre as duas modalidades demonstraram superioridade em relação ao 2D ^(23, 25, 26).

A indefinição de exames que possam esclarecer completamente os resultados do tratamento neoadjuvante do adenocarcinoma do reto médio e distal e as diferentes opções terapêuticas que dependem desses resultados são questionamentos que ainda estão por ser mais profundamente estudados.

O adequado estadiamento oncológico dos adenomas e adenocarcinomas do reto têm importância essencial tanto no tratamento quanto na avaliação prognóstica do paciente. Para tanto, a utilização de métodos diagnósticos auxiliares como o ultrassom endorretal tridimensional (USER-3D) pode promover avaliação mais precisa que o simples exame proctológico em relação à invasão tumoral na parede retal e ao acometimento linfonodal. No entanto, o estadiamento preciso através do USER-3D requer prática para um refinamento diagnóstico do examinador, consequentemente do centro que trabalha com essa tecnologia.

Até o presente momento, esta instituição não havia empregado e definido a eficácia técnica do USER-3D na análise diagnóstica das neoplasias retais, assim como poucas instituições em todo o Brasil apresentam tal experiência.

2 Objetivo

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi correlacionar os achados do ultrassom endorretal tridimensional (USER-3D) com o exame anatomopatológico (AP) de pacientes portadores de neoplasia de reto extraperitoneal submetidos diretamente ao procedimento cirúrgico, no que diz respeito a:

- profundidade de invasão da parede retal (T);
- comprometimento linfonodal (N);
- porcentagem de acometimento da circunferência retal;
- extensão da lesão.

3 Métodos

3 MÉTODOS

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) (Anexo A).

Os pacientes portadores de neoplasias do reto extraperitoneal acompanhados no HC-FMUSP e no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) foram avaliados através do USER-3D e incluídos no estudo.

Após o estadiamento inicial, os pacientes foram encaminhados para a cirurgia sem a realização de terapia neoadjuvante (quimioterapia e/ou radioterapia), seja por meio de ressecção local com ou sem ressecção endoscópica transanal, também conhecida por TEM (*Transanal Endoscopic Microsurgery*), excisão submucosa colonoscópica, também conhecida por ESD (*Endoscopic Submucosal Dissection*) ou ressecção anterior baixa radical com excisão total do mesorreto. A decisão da conduta terapêutica a ser tomada para cada caso foi uma opção dos quatro cirurgiões colorretais que constituem o corpo clínico do ICESP, com base na avaliação clínica do paciente e em exames de estadiamento locorregional e à distância, não levando em consideração o resultado do USER-3D.

Para o estadiamento locorregional realizou-se, além do USER-3D, a RNM da pelve, e o estadiamento à distância contou com as TC de tórax, abdome e pelve, além da colonoscopia utilizada no momento do diagnóstico e outros exames quando julgados necessários.

Os critérios de exclusão do estudo foram pacientes com tumores localmente avançados que receberam indicação de terapia neoadjuvante com quimioterapia e radioterapia, pacientes que se recusassem à terapêutica cirúrgica proposta, portanto não apresentando estudo anatomopatológico para comparação, e pacientes com neoplasias estenosantes ou subestenoses que não permitissem a passagem do transdutor. Todos os demais doentes avaliados com USER-3D e a seguir submetidos a ressecção cirúrgica e exame anatomopatológico foram alvos do presente estudo, preenchendo os critérios de inclusão, fazendo parte da população estudada.

A decisão de excluir os pacientes com indicação de radioterapia neoadjuvante foi baseada no fato da irradiação da pelve provocar alterações nas camadas da parede retal, gerando fibrose e alterações significativas à imagem avaliada, tornando a amostra heterogênea. Além disso, a esterilização linfonodal consequente à radioterapia poderia alterar os achados ultrassonográficos durante a avaliação linfonodal em relação ao AP.

Foi, portanto, conduzido um estudo em desenho transversal para avaliação da USER-3D como método de estadiamento locorregional das neoplasias do reto extraperitoneal. As análises de cada estudo ultrassonográfico dirigido foram cegas de outros exames diagnósticos eventualmente utilizados, assim como do resultado anatomopatológico, que serviu como padrão ouro de avaliação do método aqui proposto e estudado. A única informação adicional a respeito do caso obtida pelo examinador durante o USER-3D foi seu exame proctológico, incluindo toque retal e

retoscopia, realizados obrigatoriamente como passos para a realização do método diagnóstico proposto.

3.1 Ultrassonografia Endorretal Tridimensional (USER-3D)

Os instrumentos utilizados como métodos de avaliação foram o aparelho de ultrassonografia endoanal tridimensional da BK Medical® (Mileparken 34, DK-2730 Herlev, Denmark) denominado Ultraview 800 com o transdutor endorretal tridimensional compatível denominado pela numeração 2052, conforme as Figuras 3 e 4. O transdutor 2052 apresenta as características descritas na Tabela 2.

Tabela 2 - Características técnicas do transdutor tridimensional radial 2052

Parâmetros	USER-3D
Cristal	360° Rotatório
Proteção do cristal	De fábrica (conforme Figura 4)
Aquisição de imagens	Escaneamento automático de proximal para distal com 6 cm de extensão
Captação de imagens	Imagens paralelas transaxiais com 0,25 mm de espessura (aquisição de cubo tridimensional)
Projeção de imagens	Planos axial, oblíquo, longitudinal, transversal
Frequência	10 a 16 mHz
Comprimento focal	2 a 6 cm

Figura 3 - Aparelho de USER-3D Ultraview 800 BK Medical®

Figura 4 - Transdutor tridimensional 2052 BK Medical®

Para a realização do USER-3D, o paciente realizou preparo intestinal retrógrado com um enema evacuatório de 500 ml no dia anterior e no dia do exame, cerca de 3 horas antes da sua realização, para limpeza completa do reto. Os pacientes são rotineiramente orientados a ingerir alimentação leve com mínima formação de resíduos desde a noite anterior ao exame. Todas as normas para o preparo dos exames e orientações nutricionais foram entregues por escrito e devidamente elucidadas ao paciente no dia do agendamento do exame. Como o USER já é realizado rotineiramente em diversos centros e no HC-FMUSP, o Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição permitiu a abstenção do termo de consentimento livre e esclarecido para a realização do estudo.

A realização dos exames seguiu uma padronização de posicionamento e procedimentos para serem atingidas as metas pretendidas. O paciente é posicionado em decúbito lateral esquerdo com as pernas semiflexionadas, conhecida como posição de Simms. O examinador prossegue com um toque retal (Figura 5) seguido da retoscopia rígida (Figura 6) para identificação da lesão retal, ultrapassando-a sempre que possível para avaliação completa da lesão e do mesorreto. A seguir, o transdutor 2052 é introduzido através do retoscópio rígido (Figura 7), sendo este retrocedido e fixado para permitir a infusão de água no balão do transdutor para permitir o acoplamento do balão às paredes retais e criar um meio condutor das ondas ultrassônicas que permitem a formação das imagens (Figura 8). O transdutor 2052 é previamente preparado e encapado com um preservativo especial de 30 x 2,6 cm denominado PROcoversTM da

Civico® (102 First Steer S., Kalona, Iowa 52247 USA). Do espaço entre a área de contato do transdutor e o preservativo é retirado todo o ar com uma seringa de 140 ml, e então esse espaço é preenchido com água desta mesma seringa, que servirá como meio condutor das ondas ultrassônicas. Por fim, o transdutor encapado é lubrificado adequadamente com K-Y® gel à base de água, propilenoglicol, hidroxierilcelulose e fosfato de sódio (Johnson & Johnson ® - One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933, USA).

Figura 5 - Toque retal para identificação da posição da lesão no reto, avaliar a perviedade para o exame e o preparo

Figura 6 - Retoscopia rígida para identificar e ultrapassar a lesão retal

A profundidade de invasão da lesão nas camadas da parede retal, denominado patologicamente como parâmetro T, foi o principal alvo da análise ultrassonográfica e de comparação essencialmente com o anatomopatológico da peça cirúrgica obtida após o procedimento (Figuras 9 a 13). A interpretação das imagens para avaliação de invasão da lesão na parede do reto obedeceu o critério de Hildebrand e Feifel ⁽¹⁵⁾, tendo como base os parâmetros descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Interpretação do parâmetro T das imagens ultrassonográficas do USER-3D

Profundidade de invasão	Alterações encontradas
T0/is	Espessamento da mucosa Submucosa visível sem alterações
T1	Pontilhados na submucosa Espessamento da submucosa
T2	Quebra da submucosa Espessamento da camada muscular
T3	Espiculações na gordura mesorretal
T4	Impossível identificar plano de clivagem com estruturas adjacentes (próstata, vagina, etc.)

Figura 9 - Lesão de reto com preservação da camada submucosa (T0/is)

Figura 10 - Lesão de reto com infiltração até camada submucosa com alterações tênues nesta camada (T1)

Figura 11 - Lesão de reto com infiltração até camada muscular com quebra nítida da camada submucosa (T2)

Figura 12 - Lesão de reto com infiltração da gordura perirretal que apresenta espiculações (T3)

Figura 13 - Lesão de reto com infiltração do músculo puborretal no canal anal superior (T4)

Os linfonodos do mesorreto (parâmetro N) suspeitos para invasão tumoral nos exames de estadiamento locorregional foram comparados ao anatomopatológico naqueles casos submetidos à ressecção anterior baixa com excisão total do mesorreto onde a avaliação linfonodal patológica completa foi possível. A interpretação ultrassonográfica dos linfonodos mesorretais foi realizada conforme a Tabela 4.

Tabela 4 - Interpretação do parâmetro N das imagens ultrassonográficas do USER-3D

Linfonodos reacionais (benignos)	Linfonodos suspeitos de acometimento
Hipoecogênicos	Ecogenicidade se assemelha à da lesão primária
Contornos homogêneos	Contornos heterogêneos
Centro hiperecogênico correspondente ao seu hilo	Perda da estrutura habitual
Tamanho < 5mm	Tamanho > 5 mm

As Figuras 14 e 15 representam linfonodos benigno e suspeitos para acometimento linfonodal, respectivamente.

Figura 14 - Linfonodo mesorretal benigno de bordos regulares, estrutura elíptica, hipoecogênico e tamanho menor que 5 mm

Figura 15 - Linfonodo mesorretal suspeito para invasão tumoral de bordos irregulares, estrutura deformada, heterogêneo e tamanho maior que 5 mm

A extensão craniocaudal da lesão aos exames de estadiamento locorregional foi outro parâmetro de avaliação, sendo comparada à maior medida de extensão ao anatomopatológico, para inferir a capacidade do USER-3D em estimar a extensão da neoplasia. Para a aferição da extensão craniocaudal ao USER-3D utiliza-se a projeção longitudinal de maior extensão da lesão no cubo tridimensional previamente formado. Segue-se então a delimitação das margens distal e proximal da lesão. A união dessas margens permite a obtenção da extensão craniocaudal (Figura 16). Da

mesma maneira é obtida a distância da margem distal da lesão para a proximal do músculo puborretal, estimando-se a distância da lesão para o canal anal. Este parâmetro, no entanto, não foi alvo de análise no presente estudo.

Figura 16 - Método de aferição da extensão craniocaudal ao USER-3D

A porcentagem de acometimento da circunferência do reto da lesão foi outro parâmetro medido e utilizado para avaliar a capacidade de medição do USER-3D em relação ao AP daquelas lesões submetidas à ressecção radical. Para aferição do percentual de acometimento da circunferência foi utilizada a projeção axial observando-se o local de maior acometimento. Mensura-se então o ângulo da lesão e o valor obtido é dividido por 360° ,

seguido de multiplicação por 100 para ser obtido o valor em porcentagem diretamente (Figura 17).

Figura 17 - Método de aferição da porcentagem de acometimento da lesão na parede retal ao USER-3D

3.2 Exame Anatomopatológico (AP)

O exame anatomopatológico (AP) das peças cirúrgicas foi o exame considerado padrão ouro para a avaliação da eficácia da USER-3D, procedimento este realizado de acordo com a rotina do serviço. Todos os produtos de ressecção incluídos no estudo foram enviados para análise nos laboratórios do Departamento de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) ou do

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), que seguem um mesmo protocolo padrão de avaliação.

Todas as peças submetidas à análise anatomopatológica após a retirada foram embebidas em formol a 10% para conservação até a avaliação, que se inicia com a macroscopia. Nesta, observam-se as características morfológicas da peça. No caso de produtos de ressecção local, apenas o tamanho e a morfologia (vegetante, plana ou deprimida, ulcerada, infiltrativa, etc.) da lesão, fragmentação e margens. No caso das ressecções anteriores com excisão total do mesorreto observa-se a morfologia da peça fechada, como comprimento, diâmetro proximal, distal, o nível da lesão primária e o aspecto visual da serosa. Após aberta a peça, observa-se o aspecto da mucosa normal e da lesão, descrevendo-a. Nessa avaliação são incluídos a morfologia da lesão, bordas e limite, localização e medidas, incluindo porcentagem de acometimento do diâmetro retal. São medidas também as margens proximal e distal da tumoração avaliada. Por fim, são realizados cortes da lesão e é descrita sua consistência, coloração e espessura da lesão em milímetros (mm) em relação à espessura total da parede no mesmo local. A seguir, o patologista realiza a dissecação dos linfonodos do mesocólon e mesorreto, marca as margens com tinta nanquim preta e prepara a peça para a avaliação microscópica. Os fragmentos representativos além da totalidade da lesão primária são submetidos à microscopia.

Através da microscopia o patologista pode confirmar as suspeitas levantadas na macroscopia. Avalia inicialmente se trata-se de uma lesão

benigna ou maligna. A seguir descreve o grau de diferenciação da lesão, que pode variar de bem diferenciada até pouco diferenciada. As lesões benignas podem variar da mesma maneira, com atipias de baixo, moderado ou alto grau. Finalmente, o patologista avalia o grau de profundidade de invasão na parede do reto, que segue a 7ª edição da classificação TNM 2010 (Anexo B)⁽¹³⁾. No caso da presença de linfonodos avaliáveis, todos são analisados para a presença ou não de malignidade, seguindo a mesma classificação histopatológica TNM 2010⁽¹³⁾. Outras avaliações microscópicas menos importantes para o presente estudo, como brotamentos, invasão linfática, venosa e perineural, grau de desmoplasia tumoral, perfuração, dentre outras, são realizadas.

Este padrão de avaliação descrito anteriormente foi seguido no presente estudo, não modificando a rotina do serviço, para não gerar viés para a análise dos resultados. Da mesma maneira, os patologistas não tinham conhecimento dos exames diagnósticos pré-operatórios, sendo portanto cegos dos outros métodos para realizar sua avaliação.

3.3 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada por um estatístico da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Coloproctologia e Transplante de Órgãos. O software utilizado para as análises foi o SPSS 20.0® (IBM – *International Business Machines* – Armonk NY – Estados Unidos).

Foram apresentadas as tabelas de contingência (tabelas cruzadas) para os parâmetros T, N e da conduta realizada comparativamente ao

USER-3D relativamente ao AP e criadas as medidas de diagnóstico: coeficiente Kappa, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e área sobre a curva, todos com os respectivos intervalos com 95% de confiança⁽²⁷⁾. O coeficiente de concordância Kappa apresenta variação de -1 a 1; valores próximos de 1 indicam melhor concordância entre duas variáveis. Os valores do coeficiente Kappa menores que zero indicam pobre concordância entre duas variáveis estudadas; por outro lado, os valores entre 0,81 e 1 indicam concordância quase perfeita, entre 0,61 e 0,8 indicam concordância substancial e entre 0,41 e 0,6 indicam concordância moderada (Anexo C)⁽²⁸⁾.

As medidas de extensão e circunferência percentual foram descritas para o USER-3D e no AP para os dados em que ambos foram realizados com uso de medidas resumo (média e desvio padrão) e calculados os coeficientes de correlação intraclass (CCI), com os respectivos intervalos com 95% de confiança⁽²⁹⁾. O CCI possui variação entre 0 e 1, onde valores mais próximos a 1 apresentam correlação mais fidedigna entre duas variáveis. Para avaliar a reprodutibilidade das medidas foi mensurado o erro entre as medidas com o cálculo da medida de repetibilidade, sendo criados os gráficos de Bland-Altman para verificar possíveis tendências entre o USER-3D e o AP⁽³⁰⁾.

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Análise Descritiva da Amostra

Entre setembro de 2010 e junho de 2014, 44 pacientes incluídos no estudo foram submetidos a estadiamento pré-operatório com USER-3D e encaminhados diretamente para procedimento cirúrgico sem realização de quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes. Foram excluídos previamente dois pacientes portadores de lesões subestenotantes cuja avaliação ultrassonográfica não foi possível e um paciente que havia sido submetido recentemente à radioterapia para neoplasia de próstata.

A Tabela 5 mostra que a maioria dos pacientes avaliados foi do sexo feminino (61,4%), com idade média de 63,5 anos ($\pm 12,2$ anos). Os tumores foram, em sua maioria, adenocarcinomas (72,7%) e o tempo médio entre o USER-3D e o anatomopatológico foi de 86,3 ($\pm 93,2$) dias.

Quanto às ressecções realizadas nos pacientes estudados, 30 (67,45%) realizaram ressecções locais e 14 (32,55%) ressecções radicais com excisão total do mesorreto (ETM). Os 44 pacientes foram incluídos para a análise estatística do parâmetro T, ao passo que apenas 14 pacientes puderam ser incluídos para análise de N, por terem os linfonodos ressecados e disponíveis para avaliação. Da mesma maneira, para a avaliação da extensão das lesões, os 44 pacientes foram incluídos; já para análise de porcentagem de acometimento da circunferência do reto, apenas

os 14 pacientes que tinham realizado a ressecção radical puderam ser incluídos.

Tabela 5 - Descrição das características dos pacientes e dos tumores avaliados

Variável	Descrição (n = 44)
Sexo, n (%)	
Masculino	17 (38,6)
Feminino	27 (61,4)
Idade (anos)	
Média (DP)	63,5 (12,2)
Mediana (mín.; máx.)	62,5 (35; 91)
Altura no reto, n (%)	
Médio	21 (47,7)
Distal	23 (52,3)
Local do tumor, n (%)	
Anterior	5 (11,4)
Anterolateral Direito	5 (11,4)
Anterolateral Esquerdo	3 (6,8)
Circunferencial	3 (6,8)
Lateral Direito	4 (9,1)
Lateral Esquerdo	4 (9,1)
Posterior	8 (18,2)
Posterolateral Direito	7 (15,9)
Posterolateral Esquerdo	5 (11,4)
Tipo de neoplasia, n (%)	
Benigna	12 (27,3)
Maligna	32 (72,7)
Tempo entre USER-3D e AP (dias)	
Média (DP)	86,3 (93,2)

4.2 Profundidade de Invasão na Parede Retal (T)

Analisando a profundidade de invasão da lesão na parede retal (T), observou-se que as concordâncias do parâmetro T negativo (T0/is) do USER-3D em relação ao anatomopatológico foram substanciais (Kappa = 0,64), conforme mostrado nas Tabelas 6 e 7. O USER-3D apresentou um equilíbrio entre sensibilidade e especificidade como método diagnóstico, sendo as medidas diagnósticas próximas de 80%. O índice global de acertos do USER-3D para o parâmetro T foi de 30 casos (68,2%). Os 14 casos discordantes entre o USER-3D e o AP foram assim discriminados: cinco casos para lesões T0/is, quatro casos para lesões T1 e cinco para T2. Houve equivalência entre os métodos para as lesões T3 e T4.

Tabela 6 - Descrição do diagnóstico T negativo (0/is) versus positivo (1 ou maior) do ultrassom relativamente ao anatomopatológico em tabela cruzada

		T AP					
		Negativo (-)		Positivo (+)		Total	
		n	%	n	%	n	%
T USER-3D	Negativo (-)	19	43,2	5	11,4	24	54,4
	Positivo (+)	3	6,8	17	38,6	20	45,5
	Total	22	50	22	50	44	100

Tabela 7 - Resultado dos cálculos das medidas diagnósticas para o diagnóstico T negativo (0/is) versus positivo (1 ou maior) do ultrassom relativamente ao anatomopatológico

Cálculos	Resultados (IC95%)
Kappa	0,64 (0,41-0,86)
Sensibilidade	77,3% (54,6%-92,2%)
Especificidade	86,4% (65,1%-97,1%)
Valor Preditivo Positivo (VPP)	85% (62,1%-96,8%)
Valor Preditivo Negativo (VPN)	79,2% (57,8%-92,9%)
Área sobre a Curva (AUC)	0,82 (0,70-0,93)

Ainda analisando o parâmetro T e considerando que lesões T0 e T1 são submetidas à mesma conduta, ou seja, ressecção local, realizou-se uma análise conjunta de T0 e T1 versus o restante dos parâmetros T de invasão da lesão na parede retal ($T \geq 2$). Observou-se, conforme as Tabelas 8 e 9, uma concordância moderada ($Kappa = 0,54$) com o anatomopatológico em relação ao resultado da Tabela 7, onde o Kappa foi de 0,64, principalmente porque o VPP reduziu com o agrupamento de T0/is e T1.

Tabela 8 - Descrição do diagnóstico T (0/is ou 1) versus $T \geq 2$ do ultrassom relativamente ao anatomopatológico em tabela cruzada

		T AP					
		T0/is ou T1		$T \geq 2$		Total	
		n	%	n	%	n	%
T USER-3D	T0/is ou T1	28	63,6	3	6,8	31	70,5
	$T \geq 2$	5	11,4	8	18,2	13	29,5
	Total	33	75	11	25	44	100

Tabela 9 - Resultado dos cálculos das medidas diagnósticas para o diagnóstico T (0/is ou 1) versus $T \geq 2$ do ultrassom relativamente ao anatomopatológico

Cálculos	Resultados (IC95%)
Kappa	0,54 (0,27-0,82)
Sensibilidade	72,7% (39%-94%)
Especificidade	84,8% (68,1%-94,9%)
Valor Preditivo Positivo (VPP)	61,5% (31,6%-86,1%)
Valor Preditivo Negativo (VPN)	90,3% (74,2%-98%)
Área sobre a Curva (AUC)	0,79 (0,64-0,94)

O índice de subestimação da invasão de lesões na parede retal quando se considerou T negativo versus T positivo foi de 11,4% (5 casos), enquanto a superestimação foi menor, de 6,8% (3 casos), conforme observado na Tabela 6. Já quando foram comparadas lesões T0/is e T1 versus $T \geq 2$ observou-se o inverso, com superestimação de 11,4% e subestimação de 6,8%, conforme a Tabela 8.

O valor de Kappa ponderado de T, considerando todos os níveis de invasão da lesão na parede retal, do USER-3D em relação ao anatomopatológico foi de 0,67 (IC95%: 0,49; 0,85), considerado valor substancial.

4.3 Acometimento Linfonodal (N)

O número de casos com linfonodos avaliáveis neste estudo foi pequeno, como esperado, de apenas 14 casos. O índice global de concordância do USER-3D em relação ao AP para o parâmetro N foi de 9 casos (64,3%). Considerando-se a presença ou não de invasão tumoral linfonodal no mesorreto, parâmetro N, o USER-3D identificou acometimento linfonodal em 2 casos que não foram confirmados pelo AP. Por outro lado, o anatomopatológico identificou positividade linfonodal em outros 3 casos. Apesar de boa concordância dos casos N0 (9 de 12), os achados discrepantes de N positivos levaram a um elevado número de falsos negativos e falsos positivos, o que comprometeu a conformidade entre os métodos diagnósticos. As Tabelas 10 e 11 mostram que não houve concordância no diagnóstico do parâmetro N dado pelo USER-3D com o anatomopatológico ($Kappa = -0,164$). A sensibilidade e o VPP foram zero na determinação desse parâmetro pelo método diagnóstico testado.

Tabela 10 - Descrição do diagnóstico N do ultrassom relativamente ao anatomopatológico em tabela cruzada

		N AP					
		Negativo		Positivo		Total	
		n	%	n	%	n	%
N USER-3D	Negativo	12	70,6	3	17,6	15	88,2
	Positivo	2	11,8	0	0,0	2	11,8
	Total	14	82,4	3	17,6	17	100

Tabela 11 - Resultado dos cálculos das medidas diagnósticas para o diagnóstico N negativo versus N positivo do ultrassom relativamente ao anatomopatológico

Cálculos	Resultados (IC95%)
Kappa	-0,164 (-0,321-0,007)
Sensibilidade	0,0 (0-70,8%)
Especificidade	85,7% (57,2%-98,2%)
Valor Preditivo Positivo (VPP)	0,0 (0-84,2%)
Valor Preditivo Negativo (VPN)	80% (51,9%-95,7%)
Área sobre a Curva (AUC)	0,429 (0,333-0,524)

4.4 Decisão Terapêutica

A conduta tomada pelo cirurgião responsável pelo caso foi independente dos achados do USER-3D, método diagnóstico que foi o objetivo da avaliação desse estudo. A conduta terapêutica adotada, caso baseada no USER-3D, dependeria dos parâmetros de infiltração da lesão na parede retal (T) e da suspeita de invasão linfonodal no mesorreto (N). Considerando-se como condutas ressecção local de um lado e ressecção radical do outro, o USER-3D elegeria para ressecção local lesões T0 ou T1 com N0 e para ressecção radical lesões $T \geq 2$, independentemente da positividade do N. Essa hipotética conduta dada pelo USER-3D foi comparada à conduta terapêutica final tomada pelo cirurgião, tendo como base de comparação a conduta correta que deveria ter sido a opção, baseada no resultado anatomopatológico.

As Tabelas 12 e 13 mostram que tanto a conduta pelo USER-3D como a conduta final apresentaram concordância mediana com a conduta dada pelo AP (Kappa = 0,56 e Kappa = 0,56 respectivamente). Por outro lado, a conduta terapêutica do USER-3D em relação à decisão do cirurgião com base na avaliação de todos os exames diagnósticos e de sua impressão clínica foi praticamente idêntica, sendo os valores de Kappa iguais, de acordo com a Tabela 13.

Tabela 12 - Descrição da conduta segundo o USER-3D e a conduta final relativamente à conduta correta dada pelo anatomopatológico em tabela cruzada

		Conduta AP					
		Ressecção local		Ressecção radical		Total	
		n	%	n	%	n	%
Conduta USER-3D	Ressecção local	27	61,4	3	6,8	30	68,2
	Ressecção radical	5	11,4	9	20,5	14	31,8
Conduta final	Ressecção local	27	61,4	3	6,8	30	68,2
	Ressecção radical	5	11,4	9	20,5	14	31,8
	Total	32	72,7	12	27,3	44	100

Tabela 13 - Resultado dos cálculos das medidas diagnósticas correlacionando os dados do ultrassom e anatomopatológico com a conduta final tomada pelo cirurgião

Cálculos	Resultados (IC95%)	
	Conduta USER-3D	Conduta final
Kappa	0,56 (0,30-0,83)	0,56 (0,30-0,83)
Sensibilidade	75% (42,8%-94,5%)	75% (42,8%-94,5%)
Especificidade	84,4% (67,2%-94,7%)	84,4% (67,2%-94,7%)
Valor Preditivo Positivo (VPP)	64,3% (35,1%-87,2%)	64,3% (35,1%-87,2%)
Valor Preditivo Negativo (VPN)	90% (73,5%-97,9%)	90% (73,5%-97,9%)
Área sobre a Curva (AUC)	0,80 (0,66-0,94)	0,80 (0,66-0,94)

4.5 Extensão e Porcentagem de Acometimento

A avaliação da dimensão da lesão retal, assim como a porcentagem de acometimento da circunferência da parede retal, são outros parâmetros que influenciam na decisão terapêutica. A Tabela 14 mostra que as concordâncias da extensão e circunferência do USER-3D com o anatomopatológico foram moderadas ($CCI \approx 0,5$). Já a concordância para a porcentagem de acometimento da circunferência foi substancial ($CCI \approx 0,66$), sendo o erro de reprodutibilidade de 15,93%.

Tabela 14 - Descrição das medidas de extensão e circunferência pelos métodos diagnósticos e pelo anatomopatológico e o resultado do coeficiente de concordância

Parâmetro	Média	Desvio padrão	N	CCI	IC (95%)	Repetibilidade
Extensão USER-3D (cm)	3,74	1,80	39	0,45	0,16-0,66	1,65
Extensão AP (cm)	4,71	2,70	39			
Circunferência USER-3D (%)	44,43	26,92	14	0,66	0,2-0,87	15,93
Circunferência AP (%)	51,43	28,1	14			

CCI= coeficiente de correlação intraclassa; N = número de pacientes

A Figura 18 mostra que lesões até próximo de 5 cm de extensão apresentam valores bastante próximos entre USER-3D e o anatomopatológico. Entretanto, em lesões acima de 5 cm, observa-se aumento da distância entre o resultado do USER-3D e do anatomopatológico.

Figura 18 - Bland-Altman da extensão dada pelo USER-3D relativamente ao valor do anatomopatológico

Com base na Figura 19, observa-se que a porcentagem de acometimento da circunferência apresenta o mesmo comportamento observado para a extensão. Para valores baixos de porcentagem de acometimento da circunferência (até 50%) o USER-3D apresenta resultados mais próximos ao anatomopatológico; para valores mais altos, a diferença entre os métodos aumenta.

Figura 19 - Bland-Altman da circunferência dada pelo USER-3D relativamente ao valor do anatomopatológico

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Ultrassonografia endorretal (USER) foi inicialmente introduzida para o estudo do câncer de próstata em 1956 por Wild e Reid⁽³¹⁾. Dez anos depois, a técnica passou a ser aplicada também para o estudo do reto^(11, 32). Desde então, o USER tornou-se cada vez mais utilizado para o estadiamento locorregional das neoplasias de reto, devido à sua disponibilidade, ausência de radiação ionizante e risco mínimo ao paciente⁽³³⁾.

O manejo moderno do câncer do reto passa pelos exames de estadiamento locorregionais, essenciais para definir o tratamento mais adequado para cada paciente, na era da preservação esfinteriana e manutenção do reservatório retal. O estadiamento locorregional correto pode propor o procedimento mais adequado ao paciente, respeitando os princípios oncológicos. A ressecção local permite a preservação esfinteriana e do reservatório retal, que, quando em mãos experientes, apresenta inúmeras vantagens, relacionadas à realização de procedimentos minimamente invasivos com reduzida morbimortalidade. Mesmo a ressecção radical com excisão total do mesorreto para lesões de reto distal apresenta a possibilidade de preservação esfinteriana a partir de anastomoses colorretais baixas ou coloanais, evitando a mutilação esfinteriana gerada pela amputação do reto. A escolha do procedimento mais adequado ajusta o diagnóstico ao tratamento, permitindo a redução da morbidade com a preservação dos mesmos efeitos curativos.

Atualmente, existem dois métodos de avaliação ultrassonográfica de lesões retais, o ultrassom endoscópico e ultrassom endorretal. O ultrassom endoscópico é constituído por um aparelho de ultrassonografia na extremidade distal do colonoscópio flexível, que permite a avaliação de lesões cólicas e retais. As desvantagens desta tecnologia são sua baixa frequência de até 7,5 MHz, que torna mais baixa a eficácia para avaliação de estruturas próximas ao aparelho, além do fato de o ultrassom endoscópico não ser destinado especificamente para a avaliação das lesões retais.

O USER é o único método capaz de diferenciar as cinco camadas da parede retal e assim acessar a profundidade de invasão tumoral^(17, 34, 35). Nas lesões mais precoces, o USER mostrou-se bastante eficaz na distinção entre lesões T1, limitadas à submucosa, e T2, que atingem a muscular própria, localizações onde a RNM da pelve apresenta maior dificuldade de distinção⁽³⁶⁾.

O USER-3D é atualmente o método preferencial para a avaliação da invasão de lesões precoces na parede retal. Suas principais vantagens são: não utiliza radiação ionizante; menor tempo para execução em relação a outros métodos diagnósticos, uma vez que cada cubo de 6 cm leva aproximadamente 60 segundos para ser adquirido; não requer anestesia; não envolve risco de claustrofobia; supostamente apresenta menor custo direto para realização; e possibilidade de deslocamento do aparelho até o alcance do paciente, esteja na unidade de internação, na unidade crítica ou até no centro cirúrgico.

A relação custo-benefício do USER é tópico exíguo na literatura médica. Apenas um estudo explorou a análise de custos do ultrassom endoscópico combinado à TC de abdome versus TC de abdome e pelve apenas versus TC de abdome combinada à RNM de pelve no câncer de reto proximal, com o objetivo de analisar o impacto econômico em saúde do ultrassom endoscópico. A estratégia de avaliação que apresentou maior custo-benefício foi a combinação da TC de abdome com o ultrassom endoscópico, com custo de 24.468 dólares por ano, comparada a 24.870 dólares por ano da TC de abdome com a RNM da pelve e 26.076 dólares da TC de abdome e pelve. Os autores ainda concluem que o ultrassom endoscópico apresenta melhor acurácia para o estadiamento de T, otimizando os benefícios da radioterapia neoadjuvante para as lesões localmente avançadas⁽³⁷⁾.

No HC-FMUSP foram estimados os custos comparativos do USER-3D em relação à RNM da pelve, considerando custo de aquisição do aparelho, gastos com o exame, repasse por exame e déficit em relação ao repasse. Para o cálculo dos gastos com o exame foram considerados o tempo de exame, gastos com insumos e recursos humanos (médico + técnico de enfermagem). O equipamento de RNM da pelve tem custo de R\$ 2.000.000,00 versus R\$ 508.000 do USER-3D, considerando-se valores de pregão atuais. O tempo médio do USER-3D foi aproximadamente a metade da RNM da pelve, com duração de 30 minutos. O custo estimado de cada exame de RNM de pelve para o hospital é de R\$ 600,00 versus R\$ 300,00 do USER-3D. Por outro lado, o repasse do Estado para cada exame de

USER-3D é de apenas R\$37,90, enquanto o da RNM da pelve é de R\$ 268,75. Isto somado ao menor número de exames ultrassonográficos realizados em relação à RNM leva a um déficit em relação ao repasse do USER-3D de 87,4%, em relação a apenas 52,2% da RNM, representando uma desvantagem na amortização do custo do aparelho de ultrassonografia em longo prazo pelo hospital.

Entretanto, existem limitações ao método que podem influenciar nos resultados e devem ser reconhecidas. A ultrassonografia como um todo é bastante criticada e em algumas situações e até evitada em diversas áreas de atuação por ser dependente do operador. Como para a realização de qualquer método diagnóstico, existe uma curva de aprendizado para orientação quanto aos passos durante a realização do exame, identificação de estruturas e interpretação de resultados, que precisam ser concluídas pelo examinador, para tornar-se proficiente na técnica^(38, 39). O posicionamento do transdutor no interior do reto com a correta expansão do balão e acoplamento nas paredes do reto por operador experiente é essencial na obtenção dos resultados. No entanto, lesões estenosantes podem limitar a avaliação das camadas da parede retal e até a transposição com transdutor rígido, assim como o acesso impossibilitado para lesões de reto proximal, devido à curvatura da pelve⁽³⁹⁾. Outra limitação a ser apontada é o limitado campo de visão do ultrassom radial associado à baixa resolução na avaliação de estruturas distantes ao probe, que prejudicam a adequada avaliação da fáscia mesorretal, principalmente linfonodos laterais adjacentes da pelve⁽³⁶⁾. Esta última consideração negativa com relação ao USER tem

sido desafiada por meio de novos estudos que avaliam a fáscia mesorretal com a tecnologia 3D com resultados animadores⁽⁴⁰⁾.

A curva de aprendizado do USER foi pouco explorada na literatura mundial. Morris et al.⁽⁴¹⁾, em 2011, realizaram uma análise dos casos estudados através do USER-2D em período de oito anos, dividindo em três períodos e um total de 272 pacientes examinados. Nos primeiros dois anos de treinamento inicial, o examinador era acompanhado por três cirurgiões colorretais experientes em USER para câncer retal, totalizando 55 exames ao final desse período. Os exames eram comparados ao AP obtido após a ressecção cirúrgica, tendo sido excluídos casos com curso longo de radioterapia. O primeiro período foi o primeiro ano de avaliação e os dois períodos seguintes foram os anos subsequentes divididos igualmente em ciclos de dois a três anos. A acurácia global de T foi de 82% e de N foi de 73%. Para os diferentes períodos de experiência, a acurácia de T foi de 82,1% no primeiro, 82,3% no segundo e 81,6% no terceiro, assim como a acurácia de N que foi de 83,3% no primeiro, 67,9% no segundo e 74,2% no terceiro. Enfim, a análise demonstrou acurácia semelhante tanto para a profundidade de invasão da parede retal (T) quanto para o status linfonodal (N), para os três períodos de avaliação, levando os autores do trabalho à conclusão de que a maior experiência não levou a melhores resultados⁽⁴¹⁾. Novos estudos enfocando o aprendizado do USER parecem necessários para esclarecer melhor esse tópico, pois aparentemente a experiência levaria a melhores resultados e não à manutenção dos obtidos no primeiro ano de avaliação.

Para o presente estudo, tais limitações técnicas previamente descritas foram minimizadas com a utilização de apenas um examinador devidamente treinado, com experiência prévia no USER e treinamento no exterior por um ano e meio nos Estados Unidos em centro de excelência e aprimoramento específico da tecnologia 3D, a partir de especialização durante 1 mês antes do início da nova tecnologia em centro de excelência brasileiro. Além disso, antes do início do estudo, a prática clínica com USER-3D no serviço pelo mesmo examinador foi de pelo menos 1 ano, tendo realizado mais de 100 exames, entre reto e canal anal, neste período.

Revisão recente da literatura mostra resultados conflitantes com relação à acurácia do USER, pelo fato da técnica ser dependente do operador⁽⁴²⁾. Entretanto, a maioria dos estudos ressalta uma alta acurácia diagnóstica da técnica⁽⁴³⁾. Os dois maiores estudos da literatura mundial até o momento em USER são conflitantes entre si. Enquanto a metanálise de Puli et al.⁽⁴³⁾ mostrava alta acurácia diagnóstica, o estudo multicêntrico de Marusch et al.⁽⁴²⁾ apresentou resultados não tão confiantes quanto os previamente descritos com relação ao USER.

Enfocando essa recente metanálise que incluiu 5.039 pacientes de 42 estudos entre 1984 e 2008 utilizando USER por meio da técnica bidimensional, a eficácia do USER na avaliação da profundidade de invasão na parede retal (T) foi comprovada com índices de sensibilidade variando entre 81%-96% e especificidade entre 91%-98%⁽⁴³⁾. A sensibilidade para a avaliação de lesões T1 foi de 87,8% (95% CI 85.3-90.0%), enquanto a especificidade foi 98,3% (95% CI 97,8-98,7%). Da mesma maneira, a análise

de lesões T2 revelou sensibilidade e especificidade de 80,5% (95% CI 77,9-82,9%) e 95,6% (95% CI 94,9-96,3%), respectivamente. Por outro lado, a sensibilidade aumentou para 96,4% (95% CI 95,4-97,2%), enquanto a especificidade reduziu para 90,6% (95% CI 89,5-91,7%) na avaliação de lesões T3. A análise de lesões T4 apresentou sensibilidade e especificidade altas de respectivamente 95,4% (95% CI 92,4-97,5%) e 98,3% (95% CI 97,8-98,7%). A análise dividida por períodos de tempo e faixas de invasão na parede retal demonstrou queda da sensibilidade das lesões T1 de 96,4% (92,3-98,7%) do período entre 1984 e 1994 para 91,4% (87,7-94,3%) entre 1995 e 2000 e, a seguir, para 79,6% (74,6-84,0%) no terceiro período compreendido entre 2001 e 2008. O mesmo ocorreu para lesões T2, com redução da sensibilidade de 93,8% (90,0-96,5%) no primeiro período para 77,9% (71,9-83,2%) no segundo e 75,3% (71,4-79,0%) no terceiro. Por outro lado, a especificidade do teste foi mantida entre 95,5% e 99,3% ao longo dos três períodos de avaliação. O mesmo fenômeno de redução de sensibilidade do USER não ocorreu ao longo do tempo para lesões T3 e T4, que se mantiveram entre 93,8% e 96,6%, não tendo correlação com o período analisado. Consequentemente, a eficácia do USER pareceu variar de acordo com o estadiamento de T, sendo menor para lesões mais precoces (T1 e T2) em comparação às mais avançadas (T3-T4), dada pela sensibilidade global de 87,8% (85,3-90,0%) para lesões T1 e 80,5% (77,9-82,9%) para T2, versus 96,4% (95,4-97,2%) para T3 e 95,4% (92,4-97,5%) para T4⁽⁴³⁾.

No presente estudo, avaliou-se pacientes com neoplasias pouco avançadas, com o objetivo de analisar a eficácia do USER em comparação

ao AP e observou-se maior sensibilidade para a determinação de não invasão da submucosa (77,3%) em comparação com a invasão da camada muscular própria do reto (72,7%). De maneira semelhante à metanálise previamente citada, a especificidade para determinação de invasão da submucosa foi semelhante, sendo 86,4% para não invasão e 84,8% para invasão da muscular.

Por outro lado, o estudo multicêntrico alemão envolvendo 384 hospitais avaliou a eficácia diagnóstica do USER, com retoscópios rígidos e não rígidos, chegando a resultados desapontadores em comparação com o que o restante da literatura mundial mostrara até então⁽⁴²⁾. A análise envolveu 8.292 pacientes que apresentavam USER e histopatologia para determinação da profundidade de invasão na parede retal (T), durante período de 9 anos (de 2000 a 2008), dos 29.206 pacientes portadores de carcinoma retal diagnosticados. As lesões T1 tiveram maior correspondência com o anatomopatológico, com Kappa moderado de 0,591, o que levou a sensibilidade de 58,2% e especificidade de 95,9%. As lesões T3 ainda tiveram correlação moderada e $k=0,468$, correspondendo a sensibilidade de 71,2% e especificidade de 75,6%. Já as lesões T2 e T4 tiveram apenas correlação regular, com k , respectivamente, de 0,367 e 0,321. Os autores decidiram então observar se havia correlação entre o volume de exames de cada hospital e a eficácia e encontraram que, nos 105 hospitais que realizavam entre 1 e 10 exames/ano, a correspondência entre o USER e o AP foi de 63,2%, enquanto em hospitais com volume de 11 a 30 exames/ano essa correspondência foi de 64,6% e nos 11 hospitais com mais de 30

exames/ano essa correspondência já se elevou para 73,1%. No modelo linear generalizado, o volume hospitalar teve correlação direta com o grau de correspondência entre USER e AP⁽⁴²⁾.

Traçando um paralelo com o presente estudo, cujo volume estaria entre 11 e 30 exames/ano, seria esperada uma correspondência menor do que a encontrada de 68,18%. Considerando-se ainda apenas a avaliação de lesões T1, a sensibilidade do presente estudo foi de 72,7%, tendo sido maior que os 61,2% encontrados em centros de volume maior de 30 exames/ano descritos pelo estudo multicêntrico alemão. Por outro lado, a especificidade para lesões T1 do presente estudo esteve em 84,8% e foi menor que os 95,7% encontrados por Marusch et al.⁽⁴²⁾ para hospitais de volume variando entre 11 e 30 exames/ano.

Os autores deste estudo alemão, em sua conclusão, atribuem os resultados modestos à prática do USER por examinadores menos experientes e com menor volume de exames, mas dizem que os melhores resultados obtidos por outros estudos e até mesmo pela metanálise publicada por Puli et al.⁽⁴³⁾ baseiam-se em séries de exames em hospitais com maior volume de pacientes, portanto maior experiência na realização de exames.

A decisão terapêutica é crucial para o correto tratamento das neoplasias de reto e a melhor abordagem depende de um estadiamento eficaz. Pacientes com fatores desfavoráveis para ressecção local, como neoplasias histologicamente pouco diferenciadas, invasão linfática ou venosa, componente mucinoso e invasão maciça da submucosa, serão mais

bem manejados por meio da ressecção radical em virtude do risco de recorrência local e metástase linfonodal após ressecção local.

Entretanto, estudos recentes já mostraram que o USER exerce pouca influência no manejo cirúrgico do paciente^(44, 45). A presença de outros estudos para estadiamento, como a aparência endoscópica, patologia, RNM e tomografia computadorizada, pode reduzir a influência de um único teste na decisão. Ainda, o USER parece não ser confiável o suficiente para sozinho influenciar na decisão terapêutica, voltando à questão da ultrassonografia ser dependente do examinador. Também, não há consequência irreversível para a ressecção local por TEM para lesão maligna que parecesse benigna nos exames de estadiamento. No entanto, é notório que exista prejuízo oncológico de uma ressecção local insuficiente que posteriormente exija ressecção radical⁽⁴⁶⁾. O presente estudo não teve o objetivo de avaliar a influência do USER-3D na decisão terapêutica; no entanto, pode-se notar que a conduta tomada pelos cirurgiões com base em outros testes diagnósticos e em sua impressão clínica foi praticamente idêntica à conduta que seria dada pelo USER-3D, ou seja, a mudança de conduta baseada em dados do ultrassom seria bastante pequena.

Com relação ao posicionamento da lesão no reto, tanto altura quanto quadrantes acometidos, Sailer et al.⁽⁴⁷⁾ em 1997 já não haviam encontrado diferença estatística na avaliação de 154 pacientes. Neste estudo houve maior prevalência de neoplasias em reto médio (96) em relação ao reto proximal (25) e distal (41). Quanto ao quadrante acometido, a maior parte das lesões encontrava-se anteriormente (47), seguida da lateral esquerda

(42), posterior (33) e lateral direita (31). Houve equivalência estatística na avaliação de todas essas variáveis de posicionamento, sendo a acurácia global do estudo de 78%. No presente estudo, as lesões de reto médio e distal tiveram prevalência equivalente de 47,7% e 52,3%, respectivamente. Já o quadrante mais acometido, considerando-se apenas quatro quadrantes, foi o posterior, com 20 casos (45,5%), seguido do anterior, com 13 (29,6%), e dos laterais, com quatro casos cada (9,1%). Lesões circunferenciais compreenderam 6,8% da casuística, ou seja, 3 casos.

Além disso, USER parece não apresentar boa distinção entre inflamação peritumoral e infiltração tumoral transmural, o que pode levar a supraestadiamento de lesões T2 e T3, provocando tratamento desnecessário para o estadiamento real da doença^(6, 48, 49). Estudos mostram que a sensibilidade para o estadiamento de lesões T3 pode atingir 90%; no entanto, a especificidade pode ser reduzida a 75%, representando sobrestadiamento de lesões T2 que apresentam reação desmoplásica espontânea na gordura perirretal⁽³⁶⁾. O presente estudo, constituído por lesões menos avançadas, apresentou estadiamento correto ao USER-3D para os três casos de lesões T3.

O estadiamento de lesões volumosas, distais e/ou estenosantes através do USER pode também ser bastante desafiador, devido ao limitado campo de visão e à inabilidade dos transdutores rígidos em atravessar essas lesões^(50, 51). No presente estudo, houve dificuldade técnica em transpor duas lesões subestenotantes, sendo estes pacientes excluídos da

casuística atual, o que representa, no entanto, menos de 5% da amostra de pacientes estudados.

A radioterapia neoadjuvante sabidamente altera o julgamento através dos métodos locorregionais, seja pela ressonância nuclear magnética (RNM) da pelve, pela ultrassonografia endorretal ou por outras técnicas de estadiamento. A fibrose provocada na lesão e também no reto pode gerar alterações nas camadas da parede retal que modificam o estadiamento locorregional, reduzindo a eficácia dos métodos diagnósticos. Gavioli et al.⁵², em 2006, propuseram uma avaliação da fibrose provocada pela radioterapia durante o exame pós-neoadjuvância e não mais das paredes do reto individualmente. Dessa forma, estudos mais recentes da literatura sugerem avaliação locorregional de resposta à radioterapia e não a tentativa de acertar o exato estadiamento, propondo dessa forma graus de regressão tumoral, que podem variar desde ausente até regressão completa⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. No presente estudo, com o objetivo de propiciar a melhor análise da invasão de lesões na parede do reto sem a influência de fatores que pudessem gerar viés para a avaliação, optou-se por incluir apenas pacientes que não realizaram terapia neoadjuvante. Consequentemente, houve seleção involuntária dos casos menos avançados.

A invasão linfonodal significa espraio local regional tumoral, sendo ponto importante na sobrevida e planejamento do tratamento. A avaliação linfonodal ao USER permanece desafiadora, tendo eficácia inferior ao estadiamento de T. A acurácia reportada na literatura varia entre 59%-82%^(55, 56). Apesar do ultrassom ser capaz de determinar características

sugestivas de malignidade, como formato arredondado, localização peritumoral, tamanho (> 5 mm) e hipoecogenicidade heterogênea, esses fatores parecem não ser suficientemente sensíveis ou específicos para o diagnóstico correlato de malignidade com o espécime cirúrgico^(50, 57, 58). Além disso, USER é limitado à avaliação dos linfonodos perirretais e mesorretais devido ao campo de visão que o método possibilita. Ao contrário, outros métodos diagnósticos, como a tomografia computadorizada (TC), a ressonância nuclear magnética (RNM) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET/TC), têm alcance suficiente para visualizar linfonodos ilíacos, mesentéricos e retroperitoneais, permitindo uma avaliação linfonodal mais ampla.

Puli et al.⁽⁵⁹⁾, em 2009, realizaram metanálise incluindo 35 estudos e 2.732 pacientes na tentativa de eximir as dúvidas quanto à capacidade do USER em realizar um estadiamento linfonodal adequado. Com baixa chance de erro diagnóstico, o USER mostrou-se um método relativamente eficaz na determinação de invasão linfonodal, com sensibilidade de 73,2% e especificidade de 75,8%. Estudos incluídos nesta mesma metanálise, por outro lado, apresentaram sensibilidade do exame tão baixa quanto 17% e especificidade de até 14%, o que reforça a dificuldade na avaliação linfonodal. Os resultados foram considerados moderados pelos autores; no entanto, a partir da comparação com a acurácia da tomografia computadorizada, que varia entre 55% e 65%, e com a RNM, que varia de 60% a 65%, temos de admiti-los como bons. Ao longo do período de 24 anos desta metanálise, houve declínio da sensibilidade de 79,7% para

70,9%, apesar de um aumento progressivo do número de estudos e de pacientes nos diferentes períodos de avaliação. Por outro lado, a especificidade do método para o estadiamento linfonodal ascendeu de 62,9% para 78,6%. A análise global do estadiamento linfonodal ao longo do estudo demonstrou área sobre a curva de 0,79. A mais baixa razão de verossimilhança negativa ao longo do estudo demonstrou que o USER foi melhor para excluir invasão linfonodal por câncer de reto quando comparado à confirmação de invasão. O presente estudo também mostrou-se mais efetivo nos casos de linfonodos negativos, com apenas 3 casos discordantes do AP.

Mais recentemente, Zhang et al.⁽⁶⁰⁾ avaliaram o status linfonodal de 53 pacientes e encontraram uma correlação ruim entre o USER e o AP (Kappa = 0,228), considerando positivos apenas os linfonodos maiores que 5 mm, independentemente de outras características. A sensibilidade, especificidade e acurácia foram baixas, estando respectivamente em 80%, 41,67% e 65,63%.

No presente estudo, o USER apresentou baixa capacidade em determinar invasão linfonodal. Apesar de apresentar limitados casos para avaliação linfonodal comparativa, o que limita conclusões mais profundas, os 14 casos analisados ao USER-3D seguindo as regras de avaliação linfonodal descritas anteriormente para linfonodos mesorretais não apresentaram correlação histopatológica fidedigna. Dos casos analisados, os estudos divergiram em cinco, o que gerou concordância de 64,28%. Entretanto, os poucos linfonodos positivos ao AP não foram determinados

com precisão ao USER-3D. A avaliação posterior do AP demonstrou positividade de apenas um linfonodo em cada um dos casos N positivos. A especificidade foi relativamente alta, de 85,7%, que consiste na confirmação de positividade quando os linfonodos são realmente positivos. Entretanto, a sensibilidade aproximou-se de zero, o que baixou a área sob a curva para 0,43 e negativou o valor de Kappa.

As expectativas criadas após o surgimento do USER a partir de 1985 para avaliação das neoplasias de reto foram muito elevadas, levando à falsa impressão de ser um exame perfeito para a análise locorregional. Entretanto, Harewood et al.⁽⁶¹⁾, em 2005, demonstraram a realidade a esse respeito a partir da primeira metanálise de USER publicada, reunindo 41 publicações abordando profundidade de invasão (T) e invasão linfonodal (N), envolvendo um total de 4.118 pacientes avaliados. Dentre os 40 estudos envolvidos, a acurácia média de T foi de 85,2% (mediana de 87,5%). Já a acurácia de N foi de 75% (mediana de 76%) entre 27 estudos incluídos nessa análise. Outro dado importante, que corrobora com esta teoria, foi o declínio da acurácia de ambos ao longo do tempo, sendo menor nos estudos mais recentes, no período analisado. Isso reflete a falsa impressão no início das pesquisas envolvendo USER, que levou a vieses de bons resultados, desmistificados a partir dessa metanálise.

A mais recente metanálise envolvendo eficácia diagnóstica do USER, de 2014, envolvendo 17 estudos e 1.583 pacientes, confirmou os achados dos estudos anteriores. A sensibilidade obtida para o parâmetro T foi de 0,95, enquanto a especificidade foi de 0,80 a partir da análise de 5 estudos.

Dos 12 estudos que avaliaram acometimento linfonodal, a sensibilidade obtida para N foi de 0,58 e a especificidade foi 0,80. Da mesma forma, os autores concluem que o USER foi mais apropriado para a invasão parietal do reto em relação ao comprometimento linfonodal ⁽⁶²⁾.

Estudos envolvendo a tecnologia do USER-3D ainda são a minoria na literatura e parecem demonstrar um refinamento técnico no estadiamento de T em comparação à metodologia 2D. As principais vantagens da nova tecnologia são a melhor definição das imagens por meio de maior frequência das ondas de até 16 MHz, que no 2D era de apenas 10 MHz, e a formação das imagens tridimensionais em formato de cubos que permitem a avaliação volumétrica das lesões, além de armazenar os dados completos para análises futuras. Já em 2003 as vantagens do USER-3D foram demonstradas em estudo com 86 pacientes que realizaram USER-3D, USER-2D e tomografia computadorizada de quatro canais, com acurácia de 78%, 69% e 57%, respectivamente⁽⁶³⁾. Após a análise de erro do examinador, a acurácia do USER-3D foi para 91% e a do USER-2D para 88%, notando-se uma diferença entre os dois métodos avaliados de apenas 3%. Ren et al.⁽⁶⁴⁾, em 2012, demonstraram concordância 88,6% (39 de 44) entre USER e AP e índice de $k=0,73$. Recentemente, Mondal et al.⁽⁴⁸⁾ completaram USER-3D em 48 pacientes e apresentaram concordância de 90% com o AP, além de modificar o manejo do paciente em cerca de 10% dos pacientes. Os resultados mais importantes da literatura envolvendo USER-3D em moldes semelhantes aos apresentados no presente estudo, comparando os resultados do USER-3D com o AP em pacientes operados

sem terapia neoadjuvante, encontram-se na Tabela 15. Pode-se observar, segundo a Tabela 15, acurácia da profundidade de invasão na parede retal (T) para a tecnologia tridimensional variando de 69% a 95%, estando o presente estudo dentro da média encontrada na literatura mundial. Já a acurácia de invasão linfonodal variou de 64% a 100%, posicionando a acurácia do presente estudo abaixo do esperado, o que pode ser explicado pela característica da amostragem apresentada, conforme descrito anteriormente. Por outro lado, dos 12 estudos presentes na Tabela 15, 4 sequer incluíram em suas análises a acurácia do estadiamento linfonodal.

Tabela 15 - Resultados da literatura mundial envolvendo USER-3D

Autor	Ano	Número de pacientes	Acurácia de T (%)	Acurácia de N (%)
Hünerbein M. ⁽²⁶⁾	2000	30	88	100
Garcia Aguilar J. ⁽⁶⁾	2002	545	69	64
Kim J.C. ⁽²⁵⁾	2002	33	90,9 (T2) 84,8 (T3)	84,8
Liersch T. ⁽⁶³⁾	2003	86	78	-
Manger T. ⁽²⁴⁾	2004	357	77,3	74,9
Kim J.C. ⁽²³⁾	2006	86	78	65
Santoro G.A. ⁽²²⁾	2007	173	78,2-80,9*	78,5-85,7*
Vyslouzil K. ⁽²¹⁾	2007	78	100 (T1) 72 (T2) 92 (T3/T4)	-
Santoro G.A. ⁽⁶⁴⁾	2009	126	95,2	-
Ren J. ⁽⁶⁵⁾	2012	44	88,6	75
Mondal D. ⁽⁴⁵⁾	2014	48	90	-
Kolev N. ⁽⁶⁶⁾	2014	71	92,9	87,3
Presente Estudo	2015	44	81,8	42,9

* a depender da altura da lesão no reto.

No presente estudo, o índice global de acertos na avaliação da profundidade de invasão da lesão na parede retal (T) foi de 68,2%. Dentre os 14 casos nos quais houve divergência entre o USER-3D e o AP, em apenas um caso (2,3%) de subestadiamento a conduta tomada seria insuficiente para o adequado tratamento oncológico. Em 4 casos (9,1%) de supraestadiamento ultrassonográfico, a conduta ditada pelo USER-3D, a ressecção anterior com excisão total do mesorreto, seria além do necessário, mas trataria adequadamente os casos em questão. Nos demais casos (20,45%) de divergência não haveria modificação da conduta indicada pelo USER-3D em relação ao AP. Dos estudos da tabela, três demonstram coeficiente de concordância de Kappa de $T^{(58, 59, 60)}$, sendo dois deles 0,73^(58, 60) semelhantes ao valor ponderado encontrado no presente estudo de 0,67, considerados valores substanciais. Apenas um estudo indicou valor de Kappa 0,81⁽⁵⁹⁾, indicando concordância do USER-3D com o AP próxima da perfeição.

Como perspectivas de futuras linhas de pesquisa ao presente estudo teremos:

- Ampliação do número de pacientes com a inclusão do USER-3D na rotina do Serviço de Coloproctologia em neoplasias de reto, para análises comparativas entre USER-3D e AP.
- Estudo comparativo entre USER-3D e:
 - Colonoscopia com magnificação de imagens para profundidade de invasão na parede retal.
 - RNM da pelve.

- Avaliação de resposta à radioterapia (pré e pós-neoadjuvância).

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

A ultrassonografia endorretal tridimensional:

- a) Mostrou-se eficaz para a determinação da invasão da parede retal.
- b) Apresentou maior segurança e confiabilidade para a avaliação da extensão de lesões até 5 cm e acometendo até 50% da circunferência do reto.
- c) Apresentou correlação equivalente à conduta final, não oferecendo riscos de prejuízo oncológico.
- d) Apresentou baixa eficácia na avaliação linfonodal de pacientes com lesões menos avançadas e limitada amostra linfonodal.

7 Anexos

7 ANEXOS

Anexo A – Termo de Aprovação da CAPPesq

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: EFICÁCIA DA ULTRASSONOGRAFIA ENDORRETAL TRIDIMENSIONAL EM RELAÇÃO AO RESULTADO DO EXAME ANATOMOPATOLÓGICO NAS NEOPLASIAS DE RETO EXTRAPERITONEAL

Pesquisador Responsável: Sérgio Carlos Nahas

Versão: 1

Pesquisador Executante: Rodrigo Ambar Pinto

CAAE: 23352213.0.0000.006

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Instituição: HCFMUSP

Departamento: GASTROENTEROLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 11542

Número do Parecer: 488.752

Data da Relatoria: 11/12/13

Apresentação do Projeto: Este é um protocolo voltado para o câncer de reto.

Objetivo da Pesquisa: Visa comparar os achados de estadiamento por ultrassom endorretal com a anatomia patológica e outros achados clínicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Os exames contemplados são bem conhecidos e seguros para uso rotineiro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O projeto é atual e poderá contribuir para o avanço dos conhecimentos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Em se tratando de estudo retrospectivo, o TCLE fica dispensado.

Recomendações: Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Não há pendências

Situação do Parecer: Aprovado.

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 11 de Dezembro de 2013

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Vice-Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Anexo B – Estadiamento do câncer de reto por TNM conforme UICC/AJCC.

Definitions

Primary Tumor (T)

- TX** Primary tumor cannot be assessed
- T0** No evidence of primary tumor
- Tis** Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria¹
- T1** Tumor invades submucosa
- T2** Tumor invades muscularis propria
- T3** Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues
- T4a** Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum²
- T4b** Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures^{2,3}

Regional Lymph Nodes (N)⁴

- NX** Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0** No regional lymph node metastasis
- N1** Metastasis in 1–3 regional lymph nodes
- N1a** Metastasis in one regional lymph node
- N1b** Metastasis in two regional lymph nodes
- N1c** Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis
- N2** Metastasis in 4 or more regional lymph nodes
- N2a** Metastasis in 4–6 regional lymph nodes
- N2b** Metastasis in 7 or more regional lymph nodes

Distant Metastasis (M)

- M0** No distant metastasis
- M1** Distant metastasis
- M1a** Metastasis confined to one organ or site (for example, liver, lung, ovary, nonregional node)
- M1b** Metastases in more than one organ/site or the peritoneum

ANATOMICAL STAGE/PROGNOSTIC GROUPS					
Stage	T	N	M	Dukes*	MAC*
0	Tis	N0	M0	—	—
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1–T2	N1/M1c	M0	C	C1
	T3	N2a	M0	C	C1
IIB	T3–T4a	N1/M1c	M0	C	C2
	T2–T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1–T2	N2b	M0	C	C1
IIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3–T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1–N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	—	—
IVB	Any T	Any N	M1b	—	—

NOTE: cTNM is the clinical classification, pTNM is the pathologic classification. The y prefix is used for those cancers that are classified after neoadjuvant pretreatment (for example, ypT1NM). Patients who have a complete pathologic response are ypT0N0cM0 that may be similar to Stage Group 0 or I. The r prefix is to be used for those cancers that have recurred after a disease-free interval (rTNM).
 * Dukes B is a composite of better (T3 N0 M0) and worse (T4 N0 M0) prognostic groups, as is Dukes C (any T N1 M0 and Any T N2 M0). MAC is the modified Astler-Coller classification.

Financial support for AJCC
 7th Edition Staging Posters
 provided by the American Cancer Society

Notes

- ¹ Tis includes cancer cells confined within the glandular basement membrane (intraepithelial) or mucosal lamina propria (intramucosa) with no extension through the muscularis mucosae into the submucosa.
- ² Direct invasion in T4 includes invasion of other organs or other segments of the colorectum as a result of direct extension through the serosa, as confirmed on microscopic examination (for example, invasion of the sigmoid colon by a carcinoma of the cecum) or, for cancers in a retroperitoneal or subperitoneal location, direct invasion of other organs or structures by virtue of extension beyond the muscularis propria (that is, a tumor on the posterior wall of the descending colon invading the left kidney or lateral abdominal wall; or a mid or distal rectal cancer with invasion of prostate, seminal vesicles, cervix, or vagina).
- ³ Tumor that is adherent to other organs or structures, grossly, is classified cT4b. However, if no tumor is present in the adhesion, microscopically, the classification should be pT1–T4a depending on the anatomical depth of wall invasion. The V and L classification categories should be used to identify the presence or absence of vascular or lymphatic invasion, whereas the PN site-specific factor should be used for perineural invasion.
- ⁴ A satellite peritumoral nodule in the pericolorectal adipose tissue of a primary carcinoma without histologic evidence of residual lymph node in the nodule may represent discontinuous spread, venous invasion with extravascular spread (V1/2), or a totally replaced lymph node (N1/2). Replaced nodes should be counted separately as positive nodes in the N category, whereas discontinuous spread or venous invasion should be classified and counted in the Site-Specific Factor category Tumor Deposits (TD).

Anexo C – Variação do índice de concordância Kappa (Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977;33:159-174).

Kappa	Interpretação
-1 – 0	Concordância pobre
0,01 – 0,20	Alguma concordância
0,21 – 0,40	Concordância fraca
0,41 – 0,60	Concordância moderada
0,61 – 0,80	Concordância substancial
0,81 – 1,00	Concordância quase perfeita

8 Referências

8 REFERÊNCIAS

1. INCA 2012 – Estimativa de Cânceres no Brasil. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/>.
2. National Cancer Institute. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>. Acessado em: 23/05/2015.
3. Kim CK, Kim SH, Chun HK, Lee WY, Yun SH, Song SY, Choi D, Lim HK, Kim MJ, Lee J, Lee SJ. Preoperative staging of rectal cancer: accuracy of Tesla magnetic resonance imaging. Eur Radiol. 2006; 16(5):972-80.
4. Karantanas AH, Yarmenitis S, Papanikolaou N, Gourtsoyiannis N. Preoperative imaging staging of rectal cancer. Dig Dis. 2007;25(1):20-32.
5. Wolberink SV, Beets-Tan RG, Nagtegaal ID, Wiggers T. Preoperative assessment of the circumferential margin in rectal cancer is more informative in treatment planning than the T stage. Techn Coloproctol. 2006;10(3):171-6.
6. Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, Hernandez de Anda E, Mellgren A, Wong WD, Finne CO, Rothenberger DA, Madoff RD. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. Dis Colon Rectum. 2002;45(1):10-15.

7. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro Jr. U, Sousa Jr. AHS, Campos FGCM, Kiss DR, Gama-Rodrigues JJ. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal câncer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004;240(4):711-18.
8. Rafaelsen SR, Kronborg O, Fenger C. Digital rectal examination and transrectal ultrasonography in staging of rectal cancer. *Acta Radiol.* 1994;35(3):300-4.
9. Kwok H, Bisset IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2000;15(1):9-20.
10. Meterissian S, Skibber J, Rich T, Rouben L, Ajani J, Cleary K, Ota DM. Patterns of residual disease after preoperative chemoradiation in ultrasound T3 rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 1994;1(2):111-6.
11. Dragsted J, Gammelgaard J. Endoluminal ultrasonic scanning in the evaluation of rectal cancer: a preliminary report of 13 cases. *Gastrointest Radiol.* 1983;8(4):367-9.
12. Hildrebrandt U, Fiefel G. Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. *Dis Colon Rectum.* 1985;28(1):42-6.
13. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471-4.
14. Harewood GC, Wiersema MJ, Nelson H, Maccarty RL, Olson JE, Clain JE, Ahlquist DA, Jondal ML. A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology* 2002;123(1):24-32.

15. Catalano MF, Sivak Jr MV, Rice T, Gragg LA, Van Dam J. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc.* 1994;40(4):442-6.
16. Adams DR, Blatchford GJ, Lin KM, Ternent CA, Thorson AG, Christensen MA. Use of preoperative ultrasound staging for treatment of rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1999;42(2):159-166.
17. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology.* 2004;232(3):773-783.
18. Kumar A, Scholefield JH. Endosonography of the anal canal and rectum. *World J Surg.* 2000;24(2):208-215.
19. Massari M, De Simone M, Cioffi U, Rosso L, Chiarelli M, Gabrielli F. Value and limits of endorectal ultrasonography for preoperative staging of rectal carcinoma. *Surg Laparosc Endosc.* 1998;8(6):438-444.
20. Solomon MJ, McLeod RS. Endoluminal transrectal ultrasonography: accuracy, reliability, and validity. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(2):200-205.
21. Vyslouzil K, Cwiertka K, Zboril P, Kucerova L, Starý L, Klementa I, Skalický P, Duda M. Endorectal sonography in rectal cancer staging and indication for local surgery. *Hepatogastroenterology.* 2007;54(76):1102-6.
22. Santoro GA, D'Elia A, Battistella G, Di Falco G. The use of a dedicated rectosigmoidoscope for ultrasound staging of tumours of the upper and middle third of the rectum. *Colorectal Dis.* 2007;9(1):61-6.

23. Kim JC, Kim HC, Yu CS, Han KR, Kim JR, Lee KH, Jang SJ, Lee SS, Ha HK. Efficacy of 3-dimensional endorectal ultrasonography compared with conventional ultrasonography and computed tomography in preoperative rectal cancer staging. *Am J Surg*. 2006;192(1):89-97.
24. Manger T, Stroh C. Accuracy of endorectal ultrasonography in the preoperative staging of rectal cancer. *Tech Coloproctol*. 2004;8 Suppl 1:s14-5.
25. Kim JC, Cho YK, Kim SY, Park SK, Lee MG. Comparative study of three-dimensional and conventional endorectal ultrasonography used in rectal cancer staging. *Surg Endosc*. 2002;16(9):1280-5.
26. Hünnerbein M, Pegios W, Rau B, Vogl TJ, Felix R, Schlag PM. Prospective comparison of endorectal ultrasound, three-dimensional endorectal ultrasound, and endorectal MRI in the preoperative evaluation of rectal tumors. Preliminary results. *Surg Endosc*. 2000;14(11):1005-9.
27. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics*. 2nd ed. Massachusetts, USA: Blackwell Science; 2006. p.502.
28. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-174.
29. Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments*. New York: Wiley; 1986. 432p.
30. Altman DG, Bland JM. Measurement in Medicine: the analysis of method comparison studies. *The Statistician*. 1983;32(3):307-317.
31. Watanabe H, Igari D, Tanahashi Y, Harada K, Saitoh M. Transrectal ultrasonotomography of the prostate. *J Urol*. 1975;114(5):734-739.

32. Alzin HH, Kohlberger E, Schwaiger R, Alloussi S. Valeur de l'echographic endorectal dans la chirurgie du rectum. *Ann Radiol (Paris)*. 1983;26(4):334-336.
33. Amato B, Sivero L, Vigliotti G, Rispoli C, Rocco N, Iannone L, Testa S, Salvati V, Compagna R, Gentile M, Donisi M. Surgery for cancer in the elderly: state of the art. *Chirurgia (Turin)*. 2013;26(4):313-315.
34. Akasu T, Kondo H, Moriya Y, Sugihara K, Gotoda T, Fujita S, Muto T, Kakizoe T. et al. Endorectal ultrasonography and treatment of early stage rectal cancer. *World J Surg*. 2000;24(9):1061-1068.
35. Sartor MA. Valor da ultrassonografia intra-retal no estadiamento do câncer de reto comparada com o toque retal (Dissertação). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 1994. 84p.
36. Beets-Tan RG, Beets GL. Local staging of rectal cancer: a review of imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(5):1012-1019.
37. Harewood GC, Wiersema MJ. Cost-effectiveness of endoscopic ultrasonography in the evaluation of proximal rectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(4):874-82.
38. Rouse HC, Godoy MC, Lee WK, Phang PT, Brown CJ, Brown JA. Imaging findings of unusual anorectal and perirectal pathology: a multi-modality approach. *Clin Radiol*. 2008;63(12):1350-1360.
39. Saranovic D, Barisic G, Krivokapic Z, Masulovic D, Djuric-Stefanovic A. Endoanal ultrasound evaluation of anorectal diseases and disorders: technique, indications, results and limitations. *Eur J Radiol*. 2007;61(3):480-489.

40. Granero-Castro P, Muñoz E, Frasson M, García-Granero A, Esclapez P, Campos S, Flor-Lorente B, Garcia-Granero E. Evaluation of mesorectal fascia in mid and low anterior rectal cancer using endorectal ultrasound is feasible and reliable: a comparison with MRI findings. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(6):709-14.
41. Morris OJ, Draganic B, Smith S. Does a learning curve exist in endorectal two-dimensional ultrasound accuracy? *Tech Coloproctol*. 2011;15(3):301-11.
42. Marusch F, Ptak H, Sahm M, Schmidt U, Ridwelski K, Gastinger I, Lippert H. Endorectal ultrasound in rectal carcinoma: do the literature results really correspond to the realities of routine clinical care? *Endoscopy*. 2011;43(5):425-431.
43. Puli SR, Bechtold ML, Reddy JB, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(2):254-265.
44. Ashraf S, Hompes R, Slater A, Lindsey I, Bach S, Mortensen NJ, Cunningham C; Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) Collaboration. A critical appraisal of endorectal ultrasound and transanal endoscopic microsurgery and decision-making in early rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2012;14(7):821–826.
45. Mondal D, Betts M, Cunningham C, Mortensen NJ, Lindsey I, Slater A. How useful is endorectal ultrasound in the management of early rectal carcinoma? *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(9):1101-04.

46. Zorcolo L, Fantola G, Cabras F, Marongiu L, D'Alia G, Casula G. Preoperative staging of patients with rectal tumors suitable for transanal endoscopic microsurgery (TEM): comparison of endorectal ultrasound and histopathologic findings. *Surg Endosc.* 2009;23(6):1384-9.
47. Sailer M, Leppert R, Bussen D, Fuchs K H, Thiede A. Influence of tumor position on accuracy of endorectal ultrasound staging. *Dis Colon Rectum.* 1997;40(10):1180-86.
48. Hulsmans FJ, Tio TL, Fockens P, Bosma A, Tytgat GN. Assessment of tumor infiltration depth in rectal cancer with transrectal sonography: caution is necessary. *Radiology.* 1994;190(3):715-720.
49. Maier AG, Barton PP, Neuhold NR, Herbst F, Teleky BK, Lechner GL. Peritumoral tissue reaction at transrectal US as a possible cause of overstaging in rectal cancer: histo- pathologic correlation. *Radiology.* 1997;203(3):785-789.
50. Krajewski KM, Kane RA. Ultrasound staging of rectal cancer. *Semin Ultrasound CT MR.* 2008;29(6):427-432.
51. Lin S, Luo G, Gao X, Shan H, Li Y, Zhang R, Li J, He L, Wang G, Xu G. Application of endoscopic sonography in preoperative staging of rectal cancer: six-year experience. *J Ultrasound Med.* 2011;30(8):1051-1057.
52. Gavioli M, Bagni A, Piccagli I, Fundaro S, Natalini G. Usefulness of endorectal ultrasound after preoperative radiotherapy in rectal cancer: comparison between sonographic and histopathology changes. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(8):1075-83.

53. Mezzi G, Arcidiacono PG, Carrara S, Perri F, Petrone MC, De Cobelli F, Gusmini S, Staudacher C, Del Maschio A, Testoni PA. Endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging for re-staging rectal cancer after radiotherapy. *World J Gastroenterol*. 2009;15(44):5563-7.
54. Murad-Regadas SM, Regadas FS, Rodrigues LV, Crispin FJ, Kenmoti VT, Fernandes GO, Buchen G, Monteiro FC. Criteria for three-dimensional ultrasound assessment of response to chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Colorectal Dis*. 2011; 13(12):1344-50.
55. Herzog U, von Flüe M, Tondelli P, Schuppisser JP. How accurate is endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal cancer? *Dis Colon Rectum*. 1993;36(2):127-134.
56. Beynon J, Mortensen NJ, Foy DM, Channer JL, Rigby H, Virjee J. Preoperative assessment of mesorectal lymph node involvement in rectal cancer. *Br J Surg*. 1989;76(3):276-279.
57. Muthusamy VR, Chang KJ. Optimal methods for staging rectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(22 Pt 2):6877-84s.
58. Hulsmans FH, Bosma A, Mulder PJ, Reeders JW, Tytgat GN. Perirectal lymph nodes in rectal cancer: in vitro correlation of sonographic parameters and histopathologic findings. *Radiology*. 1992;184(2):553-560.
59. Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, Choudhary A, Antillon MR, Brugge MR. Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(5):1255-1265.

60. Zhang CS, Xiang YP, Wang L. Endorectal ultrasound in preoperative evaluation on perirectal lymph node involvement in patients with rectal carcinoma. *Chin J Med Im Technol*. 2013;29(2):247-50.
61. Harewood, GC. Assessment of publication bias in the reporting of EUS performance in staging rectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(4): 808–816.
62. Zhou Y, Shao W, Lu W. Diagnostic value of endorectal ultrasonography for the rectal carcinoma: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2014;10 Suppl:319-22.
63. Liersch T, Langer C, Jakob C, Müller D, Ghadimi BM, Siemer A, Markus PM, Füzesi L, Becker H. Preoperative diagnostic procedures in locally advanced rectal carcinoma. What does endoluminal ultrasound achieve at staging and restaging in contrast to computed tomography? *Chirurg*. 2003;74(3):224-234.
64. Ren J, Guo F, Dai W, Han XJ, Ma N. Study of endorectal ultrasonography in the staging of rectal cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(20):3740-3743.
65. Santoro GA, Gizzi G, Pellegrini, L, Battistella G, Di Falco G. The value of high-resolution three-dimensional endorectal ultrasonography in the management of submucosal invasive rectal tumors. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(11):1837-43.
66. Kolev NY, Tonev AY, Ignatov VL, Zlatarov AK, Bojkov VM, Kirilova TD, Encheva E, Ivanov K. The role of 3-D endorectal ultrasound in rectal cancer: our experience. *Int Surg*. 2014;99(2):106-111.

Apêndices

APÊNDICES

The American Society of Colon and Rectal Surgeons

2015 ASCRS Annual Scientific Meeting

Boston, MA

May 30 – June 3, 2015

Dear Dr. Rodrigo Pinto,

Presentation Category: Neoplastic Disease

E-Poster#: P-1354

Title: Efficacy of tridimensional endorectal ultrasound in comparison to histopathology for evaluation extra peritoneal rectal neoplasms

Congratulations! On behalf of the American Society of Colon and Rectal Surgeons, we wish to inform you that the abstract listed above has been selected for an E-poster Presentation.

Please email Lorrie, lorriecooper@fascrs.org with acceptance of your presentation by February 16th, please include your poster number when accepting.

To respond, please click the link below.

https://ascrs2015.abstractcentral.com/login?URL_MASK=WMIZg_8TxRw

Important Reminder Regarding ASCRS Policy:

- All accepted presentations must be presented.
- Withdrawals of accepted podium abstracts/videos from the Annual Meeting will result in probation of presentation for ALL authors for the next ASCRS Annual Meeting as well as publication in DC&R for the next 12 months.
- Presenters are responsible for all registration, and travel arrangements and expenses. Registration will open the end of February, www.ascrs.org.
- All presentations become the property of ASCRS and must be original and previously unpublished articles.
- It is very important that you prepare your poster as a 1920x1080 horizontal file and save it to the system in a high-resolution PDF or PNG format with the file size of 100MB or less, by the Friday, May 15th deadline date.
- If you are building in PPT make sure that it is 16x9 horizontal

Sincerely,

David A. Margolin MD

David A. Margolin, MD

Program Chair

2015 ASCRS Annual Scientific Meeting

H. David Vargas MD

H. David Vargas, MD

Program Vice-Chair

2015 ASCRS Annual Scientific Meeting

Executive Council

Terry C. Hicks, MD
President

Charles E. Littlejohn, MD
President Elect

Michael J. Stamos, MD
Past President

Gerald A. Isenberg, MD
Vice President

Tracy L. Hull, MD
Secretary

Patricia L. Roberts, MD
Treasurer

Steven D. Wexner, MD, PhD (Hon)
Research Foundation President

Elisa H. Birnbaum, MD
Council Member ('13-'16)

John E. Garry, MD
Council Member ('12-'15)

David A. Margolin, MD
Council Member ('13-'16)

John R. T. Monson, MD
Council Member ('14-'17)

Deborah A. Nagle, MD
Council Member ('12-'15)

Heidi Nelson, MD
Council Member ('14-'17)

Bruce A. Orkin, MD
Council Member ('14-'17)

Harry T. Papaconstantinou, MD
Council Member ('12-'15)

Thomas E. Read, MD
Council Member ('13-'16)

May, 2015

TO WHOM IT MAY CONCERN:

This letter will verify that **Rodrigo Ambar Pinto, MD** attended the 2015 Annual Scientific Meeting of the American Society of Colon and Rectal Surgeons, May 30 - June 3, 2015, at the Hynes Convention Center and the Sheraton Boston Hotel, Boston, MA.

If you require any additional information, please feel free to contact me.

Thank you.

Truman Adcock
Director of Registration

Tabela de dados

paciente	RGHC	idade	data nascimento	sexo	US_ Data do exame	Altura no reto (médio 0/ distal 1)	Tumor local (A/P/LE/LD)
1	60003562K	67	11/07/1943	2	07/05/2010	1	P
2	13916704J	68	22/11/1941	1	21/05/2010	0	P
3	13918180D	74	29/01/1936	2	21/05/2010	1	C
4	13916674D	59	04/06/1951	2	14/05/2010	1	LD
5	60003800H	46	04/08/1963	2	12/05/2010	1	A
6	60003847K	70	10/08/1939	2	05/05/2010	0	LE
7	13933122K	59	20/04/1952	1	05/11/2010	1	A
8	60004190D	79	08/08/1931	1	18/06/2010	0	A
9	3005651J	88	07/11/1922	1	08/09/2010	0	ALD
10	60009114J	45	30/03/1966	2	17/06/2011	0	PLD
11	13968150E	63	30/05/1948	1	24/05/2011	0	PLE
12	13953823C	58	18/04/1953	2	27/05/2011	0	ALD
13	13857149F	55	21/05/1956	2	22/06/2011	0	PLD
14	13932362G	91	18/02/1920	2	22/12/2010	1	LE
15	2435596C	65	21/07/1946	2	26/11/2010	0	A
16	60006962B	64	16/03/1947	2	20/04/2011	1	PLE
17	60008779A	70	31/05/1941	2	25/05/2011	1	ALD
18	13935644F	58	25/07/1953	2	03/11/2010	0	PLD
19	60007115H	80	23/12/1930	2	29/04/2011	0	P
20	13904429E	62	14/09/1948	1	11/02/2011	0	PLE
21	2183769B	59	06/06/1952	1	07/06/2011	1	LD
22	2363285G	77	30/09/1933	2	22/06/2011	0	ALE
23	13951530C	53	10/06/1958	2	18/03/2011	0	C
24	14018622K	68	08/08/2012	2	14/09/2012	1	P
25	14019359B	70	22/01/1942	1	10/05/2012	0	LD
26	60014289J	52	06/11/1959	1	18/05/2012	1	PLD
27	60013973G	73	22/03/1939	1	25/05/2012	1	LE
28	13993083D	66	21/04/1946	1	01/08/2012	0	P
29	60015353E	83	03/05/1929	2	08/08/2012	1	LE
30	60016048J	59	18/10/1953	2	18/01/2013	1	ALE
31	13997717F	61	18/10/1951	2	26/10/2012	1	PLD
32	13999646C	35	10/01/1978	2	28/06/2013	1	ALE
33	14043602B	49	10/08/1964	2	12/07/2013	0	A
34	14017261J	69	29/10/1943	2	29/07/2013	1	LD
35	14029066H	55	04/12/1957	1	16/08/2013	0	PLE
36	13491606B	61	12/03/1952	2	23/08/2013	0	PLD
37	14038249B	84	08/12/1928	2	23/08/2013	1	PLE
38	14013818C	62	31/10/1950	1	30/08/2013	1	P
39	14054766I	46	01/01/1967	1	30/08/2013	1	ALD
40	60021742G	67	01/04/1946	1	20/09/2013	0	P
41	13963376J	62	06/05/1949	1	23/07/2011	0	C
42	60022293F	69	29/06/1944	2	25/10/2013	1	PLD
43	60023944I	42	18/04/1971	1	10/01/2014	1	P
44	60028351H	52	28/07/1961	2	11/07/2014	1	ALD

Sexo: Masculino 1; Feminino 2; Altura no reto: Médio 0; Distal 1; Tumor: Anterior A; Posterior P; Lateral direito LD; Lateral esquerdo LE; Circunferencial C; Antero lateral direito ALD; Antero lateral esquerdo ALE; Postero lateral direito PLD; Postero lateral esquerdo PLE

continua

Tabela de dados (continuação)

paciente	Extensão crânio caudal (cm)_US	Distância da borda anal (cm)_US	Distância do aparelho esfincteriano (cm)	% circun- ferência_ US	T_ US	N_ US	Conduta_ US
1	4,5	4	0,6	50	0	0	0
2	4,5	5,5	1,2	33	2	0	1
3				100	0	0	0
4	2,5	3,5	0	33	0	0	0
5	6	3,5	0	66	0	0	0
6	3,5			66	2	0	1
7	1,9	5	0,8	25	0	0	0
8	3	6	1,8	33	3	1	1
9	3,1	6	2	33	1	0	0
10	4	5,8	1	50	1	0	0
11	2,4	7	2,1	25	1	0	0
12				25	0	0	0
13	2,5	5,7	1,5	25	0	0	0
14	3,5	3	0	33	2	0	1
15	2	7,3	3,8	25	3	0	1
16	1,9	4,3	0,8	25	0	0	0
17	4,5	3	0	75	4	0	1
18	4,5	5,7	2,7	75	0	0	0
19	6	5	1,5	75	2	0	1
20	2,5	8		33	2	0	1
21	4,5	4	0	50	0	0	0
22	3	6	2,3	33	1	0	1
23		15		100	3	1	1
24	2,2	5,5	2,2	25	0	0	0
25	2,5			50	2	0	1
26	3,5	6,1	2,3	33	0	0	0
27	5,5	4,1	1,3	50	0	0	0
28	5,2	6,1	1,3	50	0	0	0
29	3,3	5	1,5	33	0	0	0
30	4,5	5	1,5	50	0	0	0
31		5	1,5	30	0	0	0
32	3,8	3,8	1	30	2	0	1
33	2,6			30	2	0	1
34	0,72	4,5	1	20	1	0	0
35	5,8	5	1	30	1	0	0
36	2,8	5,5	2,1	25	0	0	0
37	8,6	3,5	0	75	0	0	0
38	9,1	4,1	0,8	30	0	0	0
39	4,06	2,7	0	40	0	0	0
40	1,3	7,5	3,2	25	2	0	1
41	6	6	2,2	100	0	0	0
42	3,5	5	1,1	30	1	0	0
43	1,7	4	0	25	0	0	0
44	3,5	3	0	30	0	0	0

T: 0, 1, 2, 3, 4; Conduta_US: ressecção local 0; ressecção radical 1; Conduta_AP: ressecção local 0; ressecção radical 1; N: 0, 1, em branco desconhecido.

continua

Apêndices

Tabela de dados (conclusão)

paciente	Data AP	AP_ Adenoma/ adenoca (0/1)	Conduta_ final	% da circun- ferência_ AP	T_ AP	N_ AP	Conduta_ AP	Extensão_ AP
1	27/09/2010	0	0		0		0	4,9
2	06/07/2010	1	1	30	1	0	0	2
3	14/09/2010	0	0		0		0	3,2
4	16/07/2010	1	0		2		1	3
5	06/08/2010	0	0		0		0	12
6	08/06/2010	1	0		2		1	5,5
7	08/12/2010	1	0		0		0	10
8	04/05/2011	1	1	40	3	0	1	3,6
9	22/12/2010	1	0		1		0	6,5
10	30/08/2011	1	0		0		0	4,1
11	13/06/2011	1	0		1	0	0	1,7
12	20/09/2011	0	0		0		0	3,8
13	13/07/2011	0	0		0		0	2,5
14	26/10/2011	1	1	50	1	0	0	2,8
15	16/02/2012	1	1	100	3	1	1	8,5
16	25/05/2011	0	0		0	0	0	3,5
17	28/06/2011	1	1	50	4	0	1	4,5
18	08/06/2011	1	0		0		0	
19	04/11/2011	1	0		2		1	7,5
20	01/04/2011	1	1	25	2	0	1	2,5
21	03/08/2011	1	0		0		0	4,2
22	27/09/2011	0	0		0		0	3,2
23	25/03/2011	1	1	100	3	0	1	7
24	18/10/2012	1	1	25	2	0	1	2,5
25	14/11/2012	1	1	50	1	0	0	2,5
26	25/07/2012	1	0		0		0	3,5
27	01/08/2012	0	0		0		0	6
28	15/08/2012	1	0		1	0	0	6,5
29	19/09/2012	1	0		0		0	6,5
30	30/01/2013	1	0		0		0	7,4
31	08/05/2013	1	0		0		0	9,3
32	03/09/2013	1	1	50	2	1	1	3
33	15/07/2013	1	1	45	1	0	0	2,5
34	29/07/2013	2	0		1		0	0,7
35	13/11/2013	0	0		0		0	6,2
36	03/10/2013	0	0		0		0	2
37	04/10/2013	0	0		0		0	8
38	18/12/2013	0	0		0		0	5,5
39	29/10/2012	1	0		1		0	3,9
40	10/09/2013	1	1	25	1	1	1	1,5
41	23/09/2011	1	1	100	0	0	0	10
42	31/10/2013	1	1	30	2	0	1	3
43	09/02/2014	1	0		1		0	2
44	19/08/2014	1	0		0		0	8