LEONARDO ALFONSO BUSTAMANTE LOPEZ

**Avaliação de variáveis associadas à
redução do número de linfonodos em
espécime cirúrgico de câncer de reto após
quimiorradioterapia neoadjuvante**

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: Dr. Caio Sergio Rizkallah Nahas

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Bustamante Lopez, Leonardo Alfonso

Avaliação de variáveis associadas à redução do número de linfonodos em espécime cirúrgico de câncer de reto após quimiorradioterapia neoadjuvante / Leonardo Alfonso Bustamante Lopez. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Caio Sergio Rizkallah Nahas.

Descritores: 1.Linfonodos 2.Neoplasias retais 3.Terapia neoadjuvante
4.Estadiamento de neoplasias 5.Cirurgia colorretal 6.Laparoscopia

USP/FM/DBD-053/17

DEDICATÓRIA

*Aos meus filhos **Leonardo David** e **Gabriela***

*Á minha esposa **Marianny***

*Aos meus pais: **Egle** e **Leonardo***

AGRADECIMENTOS

A Deus!

Ao Prof Ivan Cecconello por abrir as portas deste centro de excelência em estudos e aprendizado, e permitir-me a oportunidade de trabalhar e frequentar por 4 anos o Serviço de Cirurgia do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ao Prof. Dr. Sergio C. Nahas, que na convivência, muito me ensinou e apoiou contribuindo para meu crescimento científico e intelectual.

Ao Dr. Caio S. R. Nahas, pela atenção e apoio durante o processo de definição e orientação.

Aos assistentes da Unidade de Coloproctologia do Hospital Das Clinicas da USP, Prof. Dr. Jose Marcio N. Jorge, Prof. Dr. Fabio Guilherme Campos, Prof. Dra. Magaly Texeira, Dr. Carlos W. Sobrado, Dr. Afonso Souza, Dr. Carlos Frederico Marques, Dr. Sergio Araujo, Dr. Arceu Scavanni, Dr. Rodrigo Ambar Pinto, Dr. Isaac Neto, Prof. Ulysses Ribeiro Jr, Dr. Rodrigo Perez, Dr. Fabio Atui, Dr. Edesio, Dr. Guilherme Cotti, Dr. Antonio Rocco Imperiale, Dr. Vitor Seid, Dr. Sanzio Amaral, todos os colegas e trabalhadores do Hospital das Clinicas.

À Universidad del Zulia, pelo muito que me ensinou na medicina, na cirurgia e na vida! E ao Hospital Chiquínquira na Venezuela.

Ao meu país, Venezuela.

À Universidade de São Paulo, pela oportunidade de realização do curso de Doutorado.

À minha família, apoio incondicional.

“Nossa recompensa está no esforço, e não no resultado. Esforço total é a vitória completa.”

Mahatma Gandhi

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. 3^a 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

SUMÁRIO

Lista de siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Epidemiologia do câncer colorretal.....	2
1.2	Estadiamento do câncer de reto.....	3
1.3	Tratamento cirúrgico do câncer de reto.....	3
1.4	Papel da quimioirradiação neoadjuvante.....	5
1.5	Importância do número de linfonodos nos espécimes.....	7
2	OBJETIVO	10
3	MÉTODOS.....	12
3.1	Instituição, período e população.....	13
3.2	Critérios de inclusão e exclusão.....	13
3.3	Diagnóstico e estadiamento	14
3.4	Tratamento neoadjuvante.....	15
3.5	Tratamento cirúrgico.....	16
3.6	Estudo anatomopatológico	16
3.7	Número de linfonodos e variáveis estudadas.....	17
3.8	Coleta de dados	18
3.9	Análise estatística.....	19
4	RESULTADOS.....	20
4.1	Linfonodos obtidos	22
4.2	Sexo	24
4.3	Idade	24
4.4	Tipo de cirurgia em relação a preservação esfinteriana	25
4.5	Tipo de acesso cirúrgico.....	25
4.6	Estágio pré-tratamento (inicial).....	26
4.7	Localização anatômica do tumor.....	26
4.8	Linfonodos acometidos.....	26

4.9	Tamanho do tumor	27
4.10	Comprimento do espécime.....	27
4.11	Grau de regressão tumoral.....	27
4.12	Resposta patológica	28
5	DISCUSSÃO.....	32
6	CONCLUSÃO	42
7	ANEXOS	44
	Anexo A - Termo de aprovação da CAPPesq.....	45
	Anexo B - Classificação patológica de Phil Quirke	47
	Anexo C - TNM do cólon e reto.....	48
	Anexo D - Classificação de Mandard. Grau de regressão tumoral (GRT).....	49
8	REFERÊNCIAS	50
	APÊNDICES	59

LISTAS

Lista de Siglas

AAP	Amputação abdomino-perineal
ADC	Adenocarcinoma
AJCC	Comitê Americano sobre câncer (<i>American Joint Comitee on Cancer</i>)
CAPPesq	Comissão de Ética para análise de projetos de pesquisa
CCR	Câncer colorretal
cm	Centímetro
cGy	CentiGray
DP	Desvio padrão
ETM	Excisão total do mesorreto
FU	Fluoracil
GRT	Grau regressão tumoral (<i>Tumor regression grade</i>)
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
LN	Linfonodos
QRN	Quimiorradioterapia neoadjuvante
RM	Ressonância Magnética
RS	Retossigmoidectomia
SPSS	Pacote estatístico de ciências sociais (<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>)
TC	Tomografia computadorizada
TNM	Classificação dos tumores malignos pela União internacional contra o câncer (UICC/AJCC)
UICC	União internacional contra o câncer (<i>Union for international cancer control</i>)
VLP	Videolaparoscopia
ypN+	Linfonodo comprometido na peça pós quimiorradioterapia neoadjuvante

Lista de Figuras

- Figura 1 -** Esquema de tratamento dos pacientes com câncer de reto médio e baixo entre janeiro de 2012 e junho de 2013 no HCFMUSP/ICESP..... 15
- Figura 2 -** Distribuição dos linfonodos dos 95 pacientes tratados por câncer de reto entre janeiro de 2012 e junho de 2013 no HCFMUSP/ICESP..... 22

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Diminuição da quantidade de linfonodos após QRN na literatura	8
Tabela 2 -	Descrição das características dos 95 pacientes tratados com câncer de reto entre janeiro de 2012 e junho de 2013 no ICESP e as variáveis	23
Tabela 3 -	Variáveis estudadas entre o grupo com menos de 12 LN e com 12 ou mais LN, das peças cirúrgicas dos pacientes com câncer de reto tratados no ICESP entre janeiro de 2012 e junho de 2013	29
Tabela 4 -	Regressão logística com as variáveis significativas.....	30
Tabela 5 -	Fatores associados à redução do número de LN em estudos com pacientes com câncer de reto submetidos exclusivamente a QRN e ETM (PUBMED 2007-2015).	38
Tabela 6 -	Fatores associados a redução do número de LN em subgrupos de pacientes com câncer de reto submetidos a QRN e ETM (PUBMED 2007-2015).....	40

RESUMO

Bustamante-Lopez, LA. *Avaliação de variáveis associadas à redução do número de linfonodos em espécime cirúrgico de câncer de reto após quimiorradioterapia neoadjuvante* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: De acordo com a União Internacional Contra o Câncer um mínimo de 12 linfonodos (LN) deve ser obtido no espécime cirúrgico para o estadiamento do câncer colorretal (CCR). Estudos recentes reportaram que o uso da quimiorradioterapia neoadjuvante (QRN) pode resultar na não obtenção do número mínimo de LN na peça em 30-52% dos pacientes. **Objetivo:** Identificar os fatores relacionados à redução do número de LN ressecados em pacientes submetidos à neoadjuvância e a excisão total do mesorreto. **Pacientes e métodos:** De janeiro de 2012 a março de 2013, 160 pacientes com câncer de reto foram submetidos à QRN (5-FU e 5040 Gys) seguida de excisão total de mesorreto com ligadura dos vasos mesentéricos inferiores nas suas raízes. Foram incluídos pacientes com estadiamento T3, T4 e/ou N+ que distavam até 10cm da borda anal e T2N0 que distavam até 7 cm da borda anal. Foram excluídos pacientes cujo tratamento com quimiorradioterapia neoadjuvante foi incompleto, ou que tiveram atrasos significativos para re-estadiamento e/ou realização da cirurgia. Todos foram estadiados através de toque retal, colonoscopia, TC de tórax e de abdome, e RM de pelve e igualmente re-estadiados 8 semanas após o término da neoadjuvância, operados e submetidos a excisão total do mesorreto. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: A) menos de 12 LN, e B) 12 ou mais LN. Foram estudadas as possíveis variáveis relacionadas ao número de LN obtidos: sexo, idade, presença de LN acometidos, tamanho do tumor, localização da altura do tumor no reto, comprimento da peça, preservação esfinteriana, via de acesso, estadiamento inicial, grau de resposta tumoral e resposta patológica à quimiorradioterapia neoadjuvante. **Resultados:** Noventa e cinco pacientes (60 masculinos) preencheram os critérios de inclusão e conseguiram ser tratados, re-estadiados e operados dentro das datas pré-estabelecidas. A média de LN ressecados foi 23,2 (3-67). Resposta patológica completa foi obtida em 18 pacientes (19%). Um mínimo de 12 LN foram obtidos em 81 pacientes (85%). Dentre os 14 doentes que obtiveram menos de 12 LN, 7 (50%) eram respostas patológicas completas. De todas as variáveis estudadas apenas resposta patológica completa na peça foi fator associado à não obtenção do número mínimo de 12 LN ($p=0,002$). **Conclusões:** Em pacientes submetidos à QRN e ETM, a resposta patológica completa foi o único fator associado a não obtenção de um mínimo de 12 de LN na peça.

Descritores: 1.Linfonodos 2.Neoplasias retais 3.Terapia neoadjuvante 4.Estadiamento de neoplasias 5.Cirurgia colorretal 6.Laparoscopia .

ABSTRACT

Bustamante-Lopez, LA. *Evaluation of variables associated to the reduction in the number of lymph nodes in rectal cancer specimen after neoadjuvant chemoradiotherapy* [thesis] Sao Paulo "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

INTRODUCTION: According to the International Union against Cancer a minimum of 12 lymph nodes (LN) must be obtained from the surgical specimen for staging colorectal cancer. However, recent studies reported that neoadjuvant chemoradiation may result in failure to obtain a minimum number of LN in 30-52 % of patients. **OBJECTIVE:** To identify factors associated with decreased number of LN resected in patients undergoing neoadjuvant therapy followed by total mesorectal excision (TME). **METHODS:** From January/2012 to March/2013, 160 patients with rectal cancer underwent CRT (5 - FU and Gys 5040) followed by TME and ligation of inferior mesenteric vessels in the roots. Patients with stage T3, T4 and/or N + within 10cm from anal verge were included. Patients with T2N0 located within 7cm from the anal verge were also included. Patients who were not able to complete the chemoradiation treatment or who presented significant delay on restaging and/or surgery were excluded from analyses. All patients were staged by digital rectal examination, colonoscopy, CT of the abdomen and chest, and MRI of the pelvis. Patients were re-staged 8 weeks after completion of neoadjuvant therapy, and submitted to total mesorectal excision right after that. Patients were stratified according to LN retrieval in two groups: A) less than 12 LN, B) 12 or more LN. Possible factors associated with the decreased number of LN were evaluated: gender, age, presence of metastatic LN, tumor size, tumor location, and length of the specimen, sphincter preservation, surgical access, initial staging, tumor regression grade and pathological response to chemoradiation. **RESULTS:** Ninety-five patients (60 male) met the inclusion criteria and were able to be treated, re-staged and operated within the pre-established intervals. The mean number of resected LN was 23.2 (3-67). Pathological complete response was achieved in 18 patients (19%). A minimum of 12 LN were obtained from 81 patients (85%). Half of the 14 patients with less than 12 LN presented pathologic complete response. Of all the variables studied only pathologic complete response was associated with less than 12 LN yield ($p = 0.002$). **CONCLUSIONS:** In patients submitted to chemoradiation followed by TME the complete pathological response was the only factor associated with failure to obtain a minimum of 12 LN in the specimen.

DESCRIPTORS: 1. Lymph nodes 2. Rectal cancer 3. Neoadjuvant therapy 4. Staging neoplasias 5. Colorectal surgery 6. Laparoscopy.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia do câncer colorretal

O câncer colorretal (CCR) é a neoplasia maligna mais comum do tubo digestivo e sua incidência aumentou nos últimos anos, principalmente em áreas consideradas de baixo risco como os países em desenvolvimento ¹. No Brasil em 2016 a estimativa de novos casos foi de aproximadamente de 34.200, sendo 16.600 homens e 17.600 mulheres segundo os estudos do INCA ². Além disso é o terceiro câncer mais frequente no mundo e no Brasil. Estes números correspondem a um risco estimado de 13 casos novos a cada 100 mil homens e 15 para cada 100 mil mulheres ³.

O CCR é um problema de saúde mundial, com incidência anual de cerca de um milhão quatrocentos mil de casos e uma mortalidade anual de mais de 700.000. A taxa de sobrevida em 5 anos para estádios I, II e III é de aproximadamente 80-90%, 50-60% e 30-40%, respectivamente ⁴. Segundo a Organização Mundial da Gastroenterologia, o número absoluto de casos aumentará nas próximas duas décadas como resultado do envelhecimento e expansão das populações ⁵.

Frequentemente agrupa-se o câncer de cólon com o de reto uma vez que a epidemiologia, etiologia e patogênese são muito semelhantes. Porém algumas características os tornam bastantes diferentes, entre elas, a embriologia, histologia, anatomia regional e topográfica. Por isso, as

doenças malignas destes órgãos têm biologias únicas com vias de disseminação tumorais distintas e relações anatômicas específicas. Seus tratamentos são ímpares e geralmente distintos. Não temos informação específica do câncer do reto no Brasil ², entretanto, o câncer de reto acomete aproximadamente 49 mil pacientes por ano nos Estados Unidos ⁶.

1.2 Estadiamento do câncer de reto

O estadiamento clínico baseia-se no exame físico, e em exames complementares como a colonoscopia, a ressonância magnética da pelve (RM), tomografias de tórax e abdome, e o antígeno carcino-embrionário (ACE). A RM de pelve é o exame padrão para identificar a extensão do tumor (T), o acometimento linfonodal (N), e o comprometimento da fáscia mesorretal ^{7, 8}. A ultrassonografia (US) endorretal também pode ser utilizada no estadiamento por apresentar ótima sensibilidade e especificidade para a avaliação da extensão do tumor (T) ⁹.

1.3 Tratamento cirúrgico do câncer de reto

O tratamento moderno do adenocarcinoma do reto foi influenciado profundamente pela obra de Ernest E. Miles, publicada em 1908 ¹⁰. Miles identificou as vias potenciais para a disseminação linfática dos tumores retais e estabeleceu a base fisiopatológica para a ressecção abdominoperineal (RAP) como abordagem cirúrgica preferida para o tratamento dos pacientes com carcinoma do reto naquela época. A

mortalidade relatada inicialmente de 41% com esse procedimento retardou sua aplicação generalizada; porém, por volta de 1930, a RAP tornou-se tratamento consagrado para estes pacientes. Apesar da declarada preferência pela maioria dos cirurgiões colorretais na época, esse procedimento resultava em uma taxa de sobrevida após cinco anos livre de doença em torno de 50% ¹⁰.

Estudos realizados a partir de 1978 pelo grupo *Basingstoke*, na Inglaterra, capitaneados pelo Prof. Heald, confirmaram a observação clínica de que a disseminação linfática lateral e inferior do carcinoma retal é incomum ¹¹. O acometimento dessas zonas de disseminação linfática ocorre nos pacientes com doença avançada, em geral incurável. Esses conceitos deram nascimento ao que vem sendo aclamada como o mais importante determinante técnico a ser seguido nas operações oncológicas sobre o reto, a Excisão Total do Mesorreto (ETM). A técnica consiste na dissecação precisa e cuidadosa ao redor do reto na pelve objetivando preservar a integridade da fáscia visceral do reto, que representa a camada mais externa do envelope de tecido gorduroso e da fáscia parietal. Através dessa manobra, espera-se que quaisquer micrometástases presentes no tecido linfovascular que compõe o mesorreto juntamente com o tecido gorduroso perirretal sejam removidas em bloco com o tumor primário. Com a remoção completa do mesorreto diminui-se a recidiva local, pois se remove todo o tecido linfovascular à volta do reto que correspondia ao local preferencial para a deposição de micrometástases.

Assim, a adoção universal da ETM como padrão ouro para o tratamento do câncer do reto causou um impacto significativo na diminuição da recidiva local, no aumento da sobrevida e no número de cirurgias com preservação do esfíncter ¹². A sua introdução mudou a abordagem cirúrgica, diminuindo as taxas de recidiva de 30-40% para menos de 10%, aumentando a sobrevida aos 5 anos de 40-45% para cerca de 75%, e reduzindo as frequentes complicações de disfunção genito-urinária para cerca de 20% ¹³.

1.4 Papel da quimioirradioterapia neoadjuvante

O grupo de câncer colorretal da Holanda (*The dutch colorectal cancer group*) concluiu que a radioterapia pré-operatória em curto prazo reduz o risco de recorrência local em pacientes com câncer retal que se submetem a uma ETM ¹⁴. O estudo randomizou 1.861 pacientes e comparou a radioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia com ETM versus cirurgia com ETM exclusiva. A taxa de recorrência local em 2 anos para o grupo de cirurgia exclusiva foi de 8,2% e de 2,4% para o grupo de radioterapia neoadjuvante ($p<0,001$). A sobrevida global em 2 anos (81,8% e 82%), bem como o risco de metástase distante (14,8% e 16,8%), foi semelhante nos braços de neoadjuvância e cirurgia exclusiva, respectivamente.

O emprego da radioterapia está associado ao melhor controle local da doença. A possibilidade de potencializar o efeito da radioterapia bem como melhorar o controle sobre o aparecimento de metástases à distância

decorrente da proliferação de micrometástases representam o racional do tratamento combinado por quimioterapia e radioterapia.

Desde que os primeiros resultados dos grupos de trabalho da Alemanha (CAO/ARO/AIO-94 [*Working Group of Surgical Oncology/Working Group of Radiation Oncology/Working Group of Medical Oncology of the Germany Cancer Society*]), publicados por Sauer em 2004 ¹⁵, a quimioradioterapia pré-operatória (QRN) tem sido estabelecida como o tratamento padrão para o câncer retal localmente avançado, uma vez que mostrou uma melhor taxa de controle local, maior preservação esfinteriana e menores índices de toxicidades relacionadas à quimioradioterapia.

A recidiva local após tratamento curativo representa o maior desafio aos profissionais envolvidos na cura do câncer no reto avançado e pode ser superior a 30% conforme verificado em estudos controlados onde o tratamento cirúrgico exclusivo foi avaliado. A possibilidade de causar a diminuição no tamanho do tumor, ou sua regressão completa por meio de quimioradioterapia, bem como a possibilidade de aumentar a chance de preservação do aparelho esfinteriano para os pacientes portadores de câncer no reto inferior, além da diminuição de risco de recidiva local, são o racional da QRN.

Assim, para obter sucesso no tratamento do câncer do reto exige-se uma equipe multidisciplinar composta por cirurgião, radiologista, radioterapeuta, oncologista e o patologista. O tratamento multimodal do câncer retal, com a combinação QRN e ETM, tornou-se a abordagem

preferida para o câncer retal localmente avançado nas sociedades colorretais nacionais e internacionais ¹⁶.

Os sistemas de classificação de regressão tumoral que propõem categorizar a quantidade de alterações regressivas após tratamento com quimioradioterapia neoadjuvante, referem-se, sobretudo à quantidade de fibrose induzida pela terapia em relação ao tumor residual ou à percentagem estimada de tumor residual em relação ao local do tumor inicial ^{1,8}.

1.5 Importância do número de LN nos espécimes

De acordo com as conclusões do congresso mundial de Gastroenterologia de Sidney em 1990, da União Internacional Contra o Câncer (UICC) ¹⁷ e do Comitê Americano sobre Câncer (AJCC) em 2002 ¹⁸, recomenda-se que um mínimo de 12 LN devem ser obtidos no espécime cirúrgico para o adequado estadiamento do CCR. No câncer retal, a ETM tem uma importância essencial na obtenção de margens livres e do número adequado de 12 ou mais LN. A remoção inadequada do mesorreto pode resultar em subestadiamento, pior sobrevida e maior taxa de recidiva local, sendo que esta última está associada a uma morbi-mortalidade significativa ^{19, 20}.

Alguns estudos demonstraram que o número de LN examinados está independentemente associado à recorrência e sobrevida em doentes ypN0 com câncer retal que receberam QRN ²¹. Outros estudos sugerem que de acordo com a maior quantidade de LN ressecados no espécime cirúrgico,

maior é a incidência de LN positivos para câncer ²². A presença da metástase linfonodal tem um pior prognóstico quanto à recorrência e a mortalidade associada ao câncer, e nesses pacientes estaria indicada a quimioterapia adjuvante ^{23, 24}.

No entanto, a literatura mundial demonstra uma diminuição do número de LN quando comparados pacientes com e sem QRN. Miller et al. ²⁵, em uma revisão sistemática da literatura feita em 2012, encontraram uma diferença significativa nas publicações mundiais, comparando pacientes com câncer de reto tratados com QRN associada a cirurgia versus cirurgia exclusiva, com uma diminuição do número de LN de 7 até 53% nos doentes tratados com QRN. (Tabela 1) ²⁶⁻³²,

Tabela 1 - Diminuição da quantidade de linfonodos após quimiorradioterapia neoadjuvante na literatura

Autor, ano	Com QRN		Sem QRN		Diminuição (%)	p
	n	Média LN	n	Média LN		
Wichmann et al, 2002	42	13.6	184	19.1	29	<0.05
De la Fuente et al, 2009	188	14.6	88	17.2	15	<0.0029
Doll et al, 2009	102	12.9	114	21.4	40	<0.0001
Ha et al, 2010	399	14.4	216	21.6	33	<0.001
Klos et al, 2010	221	13	164	14	7	NR
Latkauskas et al, 2010	38	6.3	138	13.5	53	<0.01
Morcos et al, 2010	59	15.8	57	19.2	18	0.004

QRN: Quimiorradioterapia neoadjuvante

LN: Linfonodos

NR: Não reportado

Isto eventualmente pode ser explicado pela resposta ao tratamento neoadjuvante com involução da doença nos LN, determinando diminuição do tamanho e fibrose dos mesmos, tornando-se muito mais difícil sua identificação pelos patologistas ^{27, 33}. No entanto, alguns outros fatores têm sido apontados como responsável pela redução dos LN em pacientes com câncer retal submetidos à QRN, tais como sexo ²⁶, idade ³⁴, uso do acesso videolaparoscópico ^{35, 36}, localização do tumor ²⁶, entre outros ³⁷.

Frente ao exposto, na literatura existem dúvidas quanto aos fatores que possam influenciar na obtenção do número de LN na peça cirúrgica para o adequado estadiamento dos pacientes com câncer de reto submetidos à QRN e ETM.

2 OBJETIVO

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é identificar os possíveis fatores relacionados a redução do número de linfonodos encontrados no espécime cirúrgico em pacientes com câncer do reto submetidos à quimiorradioterapia neoadjuvante seguida da cirurgia com excisão total do mesorreto.

3 MÉTODOS

3. MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq) que considerou desnecessária a obtenção de consentimento informado (Anexo A).

3.1 Instituição, período e população

O presente trabalho é retrospectivo, coletados de um banco de dados prospectivo. O período utilizado foi de janeiro de 2012 a junho de 2013, com uma população de 160 pacientes com câncer de reto médio o distal, operados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICESP/HCFMUSP).

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Idade entre 18 a 75 anos;
- Diagnóstico histológico de adenocarcinoma do reto, estágio T3, T4 e/ou N+, que distasse até 10 cm da borda anal, medido por retoscopia rígida;

- Pacientes com estágio T2N0 com tumor de reto até 7 cm da borda anal, também foram incluídos por causa do risco de amputação.

Os critérios de exclusão foram:

- Pacientes com tumores sincrônicos;
- Doença inflamatória intestinal;
- Metástase à distância;
- Tratamento oncológico prévio;
- Comorbidades que impediam ressecção cirúrgica e/ou a neoadjuvância;
- Tratamento incompleto da QRN;
- Pacientes com resposta clínica completa em observação (*Watch and wait*);
- Intervalo de tempo entre o final da QRN e cirurgia maior de 14 semanas.

3.3 Diagnóstico e estadiamento

Em todos os pacientes foram realizados exame físico geral e exame proctológico. Além disso os doentes foram estudados com colonoscopia com a finalidade de observar e biopsiar a lesão tumoral. A retoscopia rígida foi feita para obter a medida da distância da borda anal ao tumor. A Tomografia Computadorizada (TC) do tórax e abdômen, e ressonância magnética (RM) da pelve foram realizadas para o estadiamento. Além disso, foram colhidos os exames de sangue de rotina e o antígeno carcinoembrionário (ACE).

3.4 Tratamento neoadjuvante

Após o estadiamento foi iniciado o tratamento neoadjuvante. A quimioterapia consistiu de 5-Fluoracil na dose de 350 mg/m^2 em bolus intravenosa nos primeiros e últimos 5 dias concomitantes a radioterapia. A dose total de radiação pélvica foi de 5040 cGys aplicados em 28 sessões consecutivas de 180 cGys cada uma.

Após o término do tratamento neoadjuvante, o re-estadiamento ocorreu entre 8 e 10 semanas, e o tratamento cirúrgico ocorreu entre 12-14 semanas ³⁸.

Fluxograma de tratamento

TC: Tomografia computadorizada; RM: Ressonância magnética; QRT: Quimiorradioterapia; RT: Radioterapia; D: dias; Sem: Semanas

Figura 1 - Esquema de tratamento dos pacientes com câncer de reto médio e baixo entre janeiro de 2012 e junho de 2013 no HCFMUSP/ICESP

3.5 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico consistiu em retossigmoidectomia com ETM e ligadura dos vasos mesentéricos inferiores nas raízes. As opções cirúrgicas incluíram ressecção anterior baixa com preservação do esfíncter ou ressecção abdominoperineal. Os acessos cirúrgicos se deram por via aberta ou videolaparoscópica.

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados na instituição por quatro cirurgiões da equipe fixa do ICESP/HCFMUSP que tiveram treinamento prévio em cirurgia oncológica colorretal. Além disso, as cirurgias foram realizadas seguindo-se os princípios de ressecção radical oncológica, com a dissecação do mesocólon e a excisão total de mesorreto associados à ressecção de órgãos contíguos quando existiam aderências ou invasão tumoral macroscópica. A decisão de realizar uma RAP foi baseada na avaliação de envolvimento esfinteriano durante o re-estadiamento, com a finalidade da obtenção adequada de margens oncológicas distal e circunferencial.

3.6 Estudo anatomopatológico

Todos os espécimes cirúrgicos foram submetidos a exame histopatológico e classificados de acordo com a UICC para o estadiamento TNM ⁶. O exame anatomopatológico foi realizado de forma padronizada segundo a técnica de três níveis descrita por Quirke et al. ³⁹ para avaliar a ETM (Anexo B), e diversas características foram habitualmente descritas tais

como integridade do mesorreto, número de LN encontrados, número de LN comprometidos, grau histológico, invasão linfática, venosa e perineural, tamanho do tumor, tamanho do espécime, avaliação imuno-histoquímica para enzimas de reparo do DNA, margem circunferencial, margem distal, grau de regressão tumoral ao tratamento com QRN, resposta patológica completa, entre outras. O número de LN foi obtido com o método de palpação. Os linfonodos foram incluídos em blocos de parafina cortados com micrótomo com espessura de 2-3 µm, colocados em lâminas, corados com hematoxilina/eosina e examinados à microscopia de luz. Os patologistas que realizaram os exames não conheciam o objetivo do trabalho, porém são especialistas em patologia gastrointestinal.

3.7 Número de Linfonodos e variáveis estudadas

De acordo com o número de LN nas peças, os pacientes foram divididos em dois grupos:

Grupo A: 0-11 LN

Grupo B: 12 ou mais LN

Foram estudados os seguintes fatores que pudessem estar associados ao número de LN inferior a 12 encontrados nos espécimes cirúrgicos:

1. Sexo: masculino e feminino;
2. Idade: os pacientes foram separados em três grupos etários: 18 a 40, 40 aos 60, e mais de 60 anos. Uma segunda análise foi feita estratificando-

se os pacientes em menor de 60 e maior de 60 anos. Também foi calculada a média das idades entre os dois grupos;

3. Localização do tumor: reto médio ou reto baixo;
4. Estádio Pré tratamento: estágio I, II ou III; (Anexo C)
5. Tipo de cirurgia em relação a preservação esfinteriana: amputação abdomino-perineal ou retossigmoidectomia com preservação esfinteriana;
6. Via de acesso cirúrgico: convencional (aberta) ou acesso vídeolaparoscópico;
7. Tamanho da peça: medida em centímetros pelo patologista;
8. Tamanho do tumor: medida em centímetros pelo patologista;
9. Comprometimento linfonodal: positivo versus negativo;
10. Grau de resposta tumoral: boa:1-3 versus ruim: 4-5; (Anexo D)
11. Resposta patológica: incompleta vs completa.

3.8 Coleta de dados

As informações foram coletadas em prontuários eletrônicos, preenchidos pelos médicos prospectivamente durante o tratamento e seguimento dos doentes, conforme o fluxo gerenciado da instituição. Foi utilizada uma tabela realizada no programa *Microsoft Excel* (*Microsoft Corporation, WA, USA*) especialmente criada para coletar estas

informações. A partir desta base, compilaram-se os dados e submeteram-se os resultados a estudo estatístico.

3.9 Análise estatística

O software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 20.0® foi utilizado para a realização das análises das variáveis. Os pacientes foram separados em dois grupos (menos de 12 LN e 12 ou mais LN). Para verificar a associação entre os dois grupos com duas covariáveis, utilizaram-se os testes qui-quadrado e exato de Fisher (adequado para pequenas amostras). Quando a comparação dos dois grupos foi feita com mais de duas covariáveis, foi utilizado o teste da razão de verossimilhanças. Para comparar as médias das variáveis entre os grupos foram empregados os testes t-Student. A análise multivariável foi realizada através de um modelo de regressão logística utilizando como critério de inclusão o valor p menor que 0,150.

Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Dos 160 pacientes operados de Janeiro de 2012 a Junho de 2013 no ICESP/HCFMUSP, 95 preencheram os critérios de inclusão. Sessenta e cinco doentes foram excluídos por retardo no re-estadiamento e/ou impossibilidade de realização da cirurgia em até 14 semanas por causas clínicas ou sociais.

Entre os 95 pacientes incluídos no estudo, 60 (63%) eram do sexo masculino, 52 (54,7%) apresentavam mais de 60 anos, 49 (51,5%) tinham o tumor localizado no reto baixo, 81(85,2%) apresentavam estágio III da doença, 78 (82,1%) foram submetidos a cirurgia com preservação esfinteriana (retossigmoidectomia), e 60 (63%) foram operados pela via de acesso aberta. O tamanho médio da peça foi de 28,5 cm e o comprimento médio do tumor foi de 2,6 cm. Vinte e nove (30,5%) pacientes apresentavam linfonodos comprometidos. Oitenta e quatro (88,4%) pacientes apresentaram um bom GRT, sendo que 18 (19%) pacientes apresentaram resposta patológica completa. (Tabela 2).

4.1 Linfonodos Obtidos

O número médio de LN obtidos foi 23,2 (3 - 67). Sendo que 14 pacientes (14,7 %) tiveram menos de 12 LN ressecados (grupo A) e oitenta e um pacientes (85,3 %) tinham 12 ou mais LN ressecados (grupo B). (Figura 2).

LN: Linfonodos

Figura 2 - Distribuição dos linfonodos dos 95 pacientes tratados por câncer de reto entre janeiro de 2012 e junho de 2013 no ICESP /HCFMUSP

Tabela 2 - Descrição das características dos 95 pacientes tratados por câncer de reto entre janeiro de 2012 e junho de 2013 no ICESP-HCFMUSP e as variáveis

Variável	n	Porcentagem (%)
Sexo		
Feminino	35	36,9
Masculino	60	63,1
Faixa etária (anos)		
18 a 40	9	9,4
41 a 60	34	35,9
61 a 75	52	54,7
Faixa etária (anos)		
18 a 60	43	45,3
61 a 75	52	54,7
Idade (anos)		
média (DP)	60,17 (11,23)	
Tipo cirurgia		
Amputação de reto	17	17,9
Retossigmoidectomia	78	82,1
Tipo acesso		
Aberta	60	63,1
Videolaparoscópica	35	36,9
Estadio pré tratamento		
I	5	5,4
II	9	9,4
III	81	85,2
Resposta patológica		
Incompleta	77	81
Completa	18	19
Localização do tumor		
Reto médio	46	48,5
Reto baixo	49	51,5
Grau de resposta tumoral		
1-3 (boa resposta)	84	88,4
4-5 (pouca resposta)	11	11,6
Comprometimento LN		
Negativo	66	69,5
Positivo	29	30,5
Tamanho do tumor (cm)		
média (DP)	2,64 (1,25)	
Comprimento da peça (cm)		
média (DP)	28,52 (7,76)	
Total	95	100

DP: Desvio padrão; LN: Linfonodos

Os resultados dos fatores avaliados quanto a possibilidade de influenciar no número de LN ressecados foram:

4.2 Sexo

Sessenta pacientes (63,1%) eram do sexo masculino e 35 (36,9%) do sexo feminino. (Tabela 2).

No grupo com menos de 12 LN, 9 eram masculinos e 5 eram femininos. No grupo com mais de 12 LN, 51 eram masculinos e 30 eram femininos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao sexo e número de LN colhidos ($p= 0,925$) como mostra a Tabela 3.

4.3 Idade

A média geral de idade dos pacientes foi de 60,2 (32 a 82 anos). A média de idade foi de 62,4 anos no grupo com menos de 12 LN e 59,7 anos no grupo com 12 ou mais LN. (Tabela 2).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à idade e número de LN obtidos tanto quando estratificados em 3 grupos etários (18 a 40, 40 a 60, e mais de 60 anos) ($p=0,735$).

Quanto estratificados em 2 grupos etários (menos de 60 e mais de 60 anos) ($p=0,437$), também não houve diferença estatística quanto as médias

de idade entre os dois grupos (menos de 12 LN, 12 ou mais LN) ($p= 0,418$). (Tabela 3).

4.4 Tipo de cirurgia em relação a preservação esfinteriana

A retossigmoidectomia (RTS) foi realizada em 78 (82,1%) e a ressecção abdominoperineal (RAP) do reto em 17 (17,9%) pacientes. (Tabela 2).

A preservação esfinteriana foi possível em 11 (78,6%) no grupo com menos de 12 LN, e em 67 (85,9%) no grupo com mais de 12 LN. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao tipo de cirurgia e ao número de LN identificados. ($p= 0,711$). (Tabela 3).

4.5 Tipo de acesso cirúrgico

Sessenta doentes foram submetidos à cirurgia aberta. Nestes encontramos 11 (18,3%) com menos de 12 LN e 49 (81,7%), com 12 ou mais. Os outros 35 pacientes foram submetidos a cirurgia videolaparoscópica, onde constatamos três (8,6%) com menos de 12 LN e 32 (91,4%) mais de 12 LN. (Tabela 2).

O número de LN não foi significativamente diferente entre os grupos de cirurgia aberta e videolaparoscópica. ($p= 0,195$). Os pacientes operados por videolaparoscopia não tinham significativamente maior número de LN identificados em comparação com os pacientes que foram submetidos a ressecções abertas. (Tabela 3).

4.6 Estádio pré tratamento (inicial)

Os pacientes foram classificados de acordo com seu estágio. Estágio I: cinco pacientes (5,4%), estágio II: 9 (9,4%) pacientes, estágio III: 81 (85,2%) pacientes. (Tabela 2).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao número de LN colhidos ($p=0,761$). (Tabela 3).

4.7 Localização anatômica do tumor

Quanto a localização anatômica do tumor, 46 pacientes tinham seus tumores localizados em reto médio, enquanto que 49 eram situados em reto baixo. (Tabela 2).

A diferença entre o número de LN encontrados não foi estatisticamente significativo entre os dois grupos (Tabela 3). Porém, devido a uma possível tendência a menor número de LN encontrados nos pacientes com tumor em reto baixo ($p=0,108$) foi optado por realizar uma análise multivariada. (Tabela 4).

4.8 Linfonodos acometidos

O exame anatomo-patológico resultou em 66 (69,5%) pacientes com linfonodos negativos e 29 (30,5%) com linfonodos acometidos. (Tabela 2).

A positividade dos LN não se correlacionou de forma independente com o número de LN ressecados. ($p=0,214$). (Tabela 3).

4.9 Tamanho do tumor

A média do tamanho do tumor foi 2,6 cm nos 95 doentes. Os doentes com menos de 12 LN tiveram uma média de 2,3 cm no tamanho, enquanto os pacientes com 12 ou mais LN tiveram uma média de 2,6 cm. (Tabela 2).

Não houve relação significativa entre o tamanho do tumor e número de LN obtidos ($p = 0,37$). (Tabela 3).

4.10 Comprimento do espécime

O comprimento do espécime ressecado foi registrado em todos os casos. A média da amostra foi de 28,5 cm, sendo de 26,5 cm no grupo com menos de 12 LN e 28,8 cm no grupo de 12 ou mais LN. (Tabela 2).

Não houve relação significativa entre o comprimento do espécime e o número de LN obtidos ($p = 0,295$). (Tabela 3).

4.11 Grau de regressão tumoral

Oitenta e quatro (88,4%) pacientes tiveram uma regressão tumoral classificada como boa (GRT 1-3) e 11 (11,6%) como pouca resposta (GRT 4 e 5). (Tabela 2). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao número de LN colhidos ($p = 0,999$). (Tabela 3).

4.12 Resposta Patológica

Obteve-se 18 (19%) pacientes com resposta patológica completa pós QRN, e 77 (81%) apresentaram resposta incompleta. (Tabela 2).

O número de LN no grupo de pacientes com resposta completa foi significativamente menor em relação ao grupo de pacientes com resposta patológica incompleta (**p= 0,004**). (Tabela 3).

Tabela 3 - Variáveis estudadas entre o grupo com menos de 12 LN e com 12 ou mais LN, das peças cirúrgicas dos pacientes com câncer de reto tratados no ICESP-HCFMUSP entre janeiro de 2012 e junho de 2013

Variável	0-11 LINFONODOS		≥ 12 LINFONODOS		total	p
	N	%	N	%		
Sexo						
Feminino	5	35,7	30	37	35	0,925
Masculino	9	64,3	51	63	60	
Faixa etária (anos)						
0 a 40	1	7,1	8	9,9	9	0,735#
41 a 60	4	28,6	30	37	34	
61 a 100	9	64,3	43	53,1	52	
Idade (anos)						0,418**
média (DP)	62,43 (10,7)		59,78 (11,43)		60,17 (11,23)	
Tipo cirurgia						
Amputação de reto	3	21,4	14	17,3	17	0,711*
Retossigmoidectomia	11	78,6	67	82,7	78	
Tipo acesso						
Aberta	11	78,6	49	60,5	60	0,195
Videolaparoscópica	3	21,4	32	39,5	35	
Estadio pré tratamento						0,761#
I	1	7,1	4	4,9	5	
II	2	14,3	7	8,7	9	
III	11	78,6	70	86,4	81	
Localização do tumor						
Reto médio	4	28,6	42	51,8	46	0,108
Reto baixo	10	71,4	39	48,2	49	
Comprometimento LN						0,214*
Negativo	12	18,2	54	81,8	66	
Positivo	2	6,9	27	93,1	29	
Tamanho do tumor (cm)						
média (DP)	2,36 (0,4-6)		2,68 (0,8-6)		2,64	0,370**
Medida da peça (cm)						
média (DP)	26,5 (12-40)		28,86 (10-48)		28,52	0,295**
Grau de resposta tumoral						
1-3	13	92,9	71	87,6	84	>0,999*
4-5	1	7,1	10	12,4	11	
Resposta patológica						0,004*
Incompleta	7	50	70	86,4	77	
Completa (T0N0)	7	50	11	13,6	18	
Total	14	14,7%	81	85,3%	95	

DP: desvio padrão. LN: linfonodos. QRN: quimiorradiação neoadjuvante. cm: centímetros. T0N0: Resposta patológica completa.

*Resultado do teste qui-quadrado; * Resultado do teste exato de Fisher; # Resultado do teste da razão de verossimilhanças; ** Resultado do teste t-Student.

Apenas a resposta patológica completa comprovou estar estatisticamente associada a identificação de menos de 12 LN ($p = 0,004$) na análise univariada. As demais variáveis não demonstram diferença significativa. Tabela 3.

Com base nesses dados apresentados até o momento, foi realizada uma análise multivariada incluindo-se as variáveis significativas (localização do tumor e resposta patológica) (Tabela 4).

Tabela 4 - Regressão logística com as variáveis significativas

Variável	OR	IC (95%)		p
		Inferior	Superior	
Localização do tumor				
Reto médio	1,00			
Reto baixo	0,27	0,07	1,06	0,061
Resposta patológica				
Incompleta	1,00			
Completa	0,12	0,03	0,47	0,002

Resultado da regressão logística

A análise multivariada confirmou que apenas a resposta patológica completa foi significativa, independentemente das outras variáveis ($p=0,002$), estando portanto associada a menor número de linfonodos na peça cirúrgica de doentes com câncer de reto submetidos à neoadjuvância e excisão total de mesorreto.

De acordo com a regressão logística, pacientes com resposta patológica completa ($ypT0N0$) apresentaram 88% menos chance de obter 12

ou mais LN e a localização do tumor no reto baixo **sugeriu** uma redução de 73% na chance de obtenção de 12 ou mais LN ressecados. (Tabela 4).

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

As recomendações para o número ideal de LN nas peças cirúrgicas dos pacientes com CCR foram descritas na literatura mundial há muito tempo. O grupo de estudo do Congresso Mundial de Gastroenterologia em Sidney no ano 1990 recomendou um mínimo de 12 LN para o estadiamento do CCR. Atualmente a proposta de classificação mais utilizada para o estadiamento do CCR preconizada pela AJCC e UICC, baseia-se no sistema TNM (tumor-linfonodo-metástase), reconhecendo o impacto destes três fatores na sobrevida dos doentes com CCR. Vários estudos têm dado ênfase à importância do estágio dos LN como variável determinante do prognóstico do CCR ^{40, 41, 42}. Embora ainda existam pontos de vista contraditórios em relação ao papel desempenhado pela linfadenectomia na sobrevida ^{40, 43, 44}, questiona-se se a linfadenectomia produziria efeito benéfico na sobrevida ou simplesmente seria procedimento que resultaria em estadiamento mais acurado da neoplasia ^{40, 43, 44}.

A presença de envolvimento linfonodal é indubitavelmente o fator prognóstico mais importante e um dos mais bem estudados.

Enquanto ao adequado estadiamento do CCR, a importância do número de LN ressecados tem sido exaustivamente estudada ^{43, 44}. Estudos analisando a sobrevida do doente em relação ao número de LN obtidos demonstram que a ressecção linfonodal incompleta encontra-se relacionada

a um pior prognóstico da doença^{40, 43}. Todavia, o número ideal de LN a ser ressecado ainda apresenta controvérsias, variando entre 10 e 17^{41, 44}.

Baseados nas recomendações do AJCC¹⁸ foram selecionados para o presente estudo os dois grupos: o grupo A com menos de 11 LN e ou grupo B com os doentes que apresentavam 12 ou mais LN retirados, o que asseguraria maior fidedignidade na avaliação da importância das variáveis como fator independente na obtenção de um estágio adequado.

Da mesma forma, a identificação de todos os LN extirpados no espécime cirúrgico também depende da experiência do patologista e da técnica empregada na sua recuperação⁴⁰. No presente estudo todos os espécimes foram estudados por patologistas com experiência em neoplasias do trato digestivo.

Com relação à qualidade do espécime ressecado, a cirurgia realizada para este trabalho foi aquela com remoção adequada em monobloco do reto contendo margens proximal, circunferencial e distal livres da doença associada à remoção completa do mesorreto. Um trabalho nacional em cadáveres frescos sugere que a maioria dos linfonodos perirretais são pequenos, e que a maioria dos linfonodos estão localizados nos dois terços proximais da porção posterior do mesentério, e que a remoção desses linfonodos seja responsável por um resultado oncológico satisfatório. Um fato de grande importância confirmado pelo mesmo estudo é a presença também de linfonodos no terço distal do mesorreto, reforçando a necessidade da remoção completa do mesorreto⁴⁵.

O tratamento do câncer retal localmente avançado com a QRN e ETM tornou-se o tratamento de padrão e traz uma nova proposta para a classificação dos LN.

Baxter et al.²¹ concluem que nos doentes com câncer retal localmente avançado, os espécimes cirúrgicos dos pacientes submetidos a QRN, muitas vezes não contêm linfonodos suficientes para alcançar o padrão recomendado.

Atualmente é conhecido que a QRN é um fator de risco independente para a obtenção do número apropriado de LN, quando comparado com pacientes tratados com cirurgia exclusiva²⁶⁻³². Além disso, o número de linfonodos obtidos também pode estar diminuído devido ao efeito terapêutico da irradiação, resultando na esterilização de células e a fibrose nos LN. Se fosse esse o caso, então a redução do número de LN examinados seria causada pelo efeito terapêutico da radioquimioterapia pré-operatório e não haveria qualquer efeito sobre a sobrevivência dos pacientes. No entanto, o impacto clínico de LN reduzidos após quimiorradioterapia pré-operatória ainda está sendo debatido e deve ser esclarecido com um estudo mais aprofundado. A capacidade de encontrar mais linfonodos na amostra não afeta a chance de classificar um doente como ypN+. Essas observações têm uma concordância com o conceito de positividade constante do LN, o que significa que o câncer é uma doença metastática a partir do seu início, mas ele irá se manifestar com LN metastáticos evidentes (independentemente do tratamento de escolha) em um percentual fixo dos pacientes que são incapazes de proporcionar uma resposta imune eficaz para limitar o tumor.

Esta é a razão pela qual a presença de um LN comprometido é o indicador de mais forte prognóstico na sobrevida e recorrência, enquanto que a simples contagem de LN pode ser considerada um indicador do estado imunológico ou de resposta ao tratamento, não importando qual o valor do número de LN ⁴⁶. A diminuição do número de LN na peça dos pacientes com QRN é muito aceita nas publicações da literatura. Assim sendo, uma ressecção que contenha menos de 12 LN pode ser inadequada fazendo com que o estadiamento linfonodal não possa ser estabelecido com segurança e melhor classificado como **Nx**.

No entanto, a avaliação do estadiamento linfonodal em pacientes com câncer retal tratados com QRN é crucial, porque o envolvimento tem sido amplamente revelado como um dos determinantes da sobrevida. Alguns autores ^{47, 48} têm questionado o papel da quimioterapia adjuvante de rotina em pacientes com câncer retal sem envolvimento de gânglios linfáticos. Uma contagem menor de LN pode ser esperada em pacientes que receberam QRN, sem necessariamente traduzir um resultado pior para o paciente, levantando a questão de que o número apropriado de LN de ser examinado para o estadiamento correto do câncer retal.

Tal fato tem importância ao se considerar que o exame anatomopatológico com número insuficiente de LN ressecados pode levar ao subestadiamento e, conseqüentemente, à não indicação de tratamento adjuvante ^{23, 24}. Além disso, De Campos-Lobato et al. ⁴⁹ demonstraram que um número menor de 12 LN no espécime cirúrgico do paciente com câncer retal, submetido a QRN e ETM, não estaria associado a pior prognóstico, o

que levaria a repensar sobre a importância do número 12 como limite de LN obtidos na peça cirúrgica destes pacientes. Alguns autores ⁵⁰ demonstraram que a diminuição do número está associada a uma melhor resposta do tumor a QRN, em vez de inadequada radicalidade oncológica ou falha no exame patológico, o que deixa de lado as críticas à radicalidade da cirurgia e ao trabalho do patologista, sendo que houve maior efeito do tratamento e com melhor grau de regressão tumoral, o que apoia a nosso resultado.

Segundo Thorn et al. ⁵¹, em estudos com pacientes com câncer de reto, o grupo de pacientes com menos de 12 LN teve menor média de idade em comparação ao grupo de pacientes com mais de 12 LN. No presente estudo, a estratificação dos pacientes em 3 grupos de idade (18-40, 41-60 e 61 ou mais) não apresentou alteração significativa quanto ao número de LN entre os grupos etários. Também no estudo de Thorn et al., o tamanho do tumor (menos de 4 cm) e comprometimento linfonodal foram associadas a um menor número de LN na peça. No entanto, o estudo incluiu pacientes com diferentes formas de tratamento neoadjuvante (curso curto, longo e sem tratamento neoadjuvante) ⁵¹.

Os trabalhos com metodologia semelhante ao presente estudo, com variáveis na literatura que avaliaram o número de LN em pacientes com câncer de reto submetidos à QRN e ETM, são poucos e estão representados na Tabela 5. Kim et al. ⁵² concluem que um tamanho menor do tumor (menos de 4 cm) foi a variável significativa para a não obtenção do número mínimo de LN e a diminuição não teve impacto na sobrevida. Marks et al. ⁵³, que compararam 10 variáveis e não encontraram nenhuma que influenciou

no número de LN obtidos. Os autores alertaram que mesmo com uma técnica cirúrgica e avaliação patológica padronizada, o número de LN presentes após QRN e ETM para o câncer retal pode variar muito.

No trabalho de Campos-Lobato ⁴⁹, observou-se uma importante redução do número de LN nos pacientes com bom GRT. Além disso, os autores acreditam que a resposta patológica completa também poderia ter sido associada ao menor número de LN, porém o mesmo não foi observado por uma amostra insuficiente, o que concorda com nossos resultados. (Tabela 5).

Tabela 5 - Estudos que avaliaram o número de LN em pacientes com câncer de reto submetidos a QRN e ETM (PUBMED 2007-2016)

Variáveis \ Autor	Kim et al. ⁵²	Marks et al. ⁵³	De Campos Lobato et al. ⁴⁹	Presente estudo
Ano	2009	2010	2013	2015
Média Linfonodos	19,5	10,1	15	23
Sexo	NS	NS	NS	NS
Idade	NS	NS	S	NS
Localização do tumor	NS	NR	NS	NS
Estadio pré-tratamento	NS	NS	NS	NS
Comprometimento linfonodal	NS	NR	NS	NS
Tipo de cirurgia	NS	NS	NS	NS
Acesso na cirurgia	NR	NR	NS	NS
Tamanho da peça	NR	NR	NR	NS
Tamanho do tumor	S	NR	NR	NS
Grau regressão tumoral	NR	NS	S	NS
Resposta patológica	NR	NS	NR	S

NR: não reportado; NS: não significativo; S: significativo

Outros trabalhos que compararam pacientes com câncer de reto submetidos à QRN e ETM com pacientes tratados só com cirurgia, apresentavam uma sub análise sobre os fatores associados a diminuição do número dos LN em pacientes submetidos a QRN e ETM. Caricato et al.⁵⁴, em 2007, estudando exclusivamente os graus de regressão tumoral com o número de LN na peça, encontraram menor número de LN nos pacientes com boa GRT. Ha et al.²⁷, identificaram que a idade (maior que 70 anos) foi fator significativo para a diminuição do número de LN e propuseram um ajuste na classificação para os LN colhidos nos pacientes com câncer de reto submetidos a QRN. Damin et al.⁵⁵ também demonstraram que um excelente grau de regressão tumoral foi responsável pela não obtenção dos 12 LN na peça cirúrgica destes doentes. Persiani et al.⁴⁶, numa análise multivariável, concluíram que a localização do tumor em reto baixo, o comprometimento linfonodal e o bom GRT, são determinantes na redução do número de LN. Os pacientes com um ótimo GRT apresentaram menores contagens dos LN e uma menor taxa de comprometimento linfonodal, sugerindo que nestes pacientes o tratamento pré-operatório induziu a regressão do tumor primário, bem como dos LN metastáticos. De acordo com estes resultados, a menor contagem de LN pode ser considerada um marcador de capacidade de resposta do tumor ao tratamento pré-operatório. É importante ressaltar que este estudo utilizou os critérios de Mandard⁵⁶ para a classificação do GRT, o mesmo utilizado em nosso estudo. Finalmente, Ahn et al.⁵⁷ identificaram o envolvimento linfonodal associado ao menor número de LN na peça cirúrgica. (Tabela 6).

Tabela 6 - Fatores associados a diminuição de LN em subgrupos de pacientes com câncer de reto submetidos a QRN e ETM (PUBMED 2007-2016)

Autor	Variáveis significativas
Caricato et al., 2007 ⁵⁴	GRT (boa)
Ha et al., 2010 ²⁷	Idade (mais 70 anos)
Damin et al., 2012 ⁵⁵	GRT (boa)
Ahn et al., 2013 ⁵⁷	Comprometimento LN
Persiani et al., 2014 ⁴⁶	GRT (boa) Reto baixo Comprometimento LN

GRT: grau regressão tumoral; LN: linfonodos; QRN: Quimiorradioterapia neoadjuvante; ETM: excisão total de mesorreto

A nosso entender, o presente estudo é o primeiro na literatura que cita a resposta patológica completa como fator independente da redução do número de LN na peça cirúrgica de pacientes com QRN e ETM. Nossos resultados são apoiados por outros trabalhos que identificaram um bom grau de regressão tumoral, como fator responsável pela diminuição do número de LN, sendo a resposta patológica completa o melhor grau de regressão tumoral.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Uma delas é o fato de ter sido realizado de maneira retrospectiva, assim como todos os outros trabalhos disponíveis na literatura sobre esse assunto. Outra limitação já esperada é a desproporção entre o número de pacientes entre os dois

grupos comparados (15% com menos de 12 LN versus 85% com 12 ou mais LN) que pode ter alguma influência na análise estatística.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Com o objetivo de identificar os fatores relacionados a redução do número de linfonodos encontrados no espécime cirúrgico de pacientes submetidos à neoadjuvância e a excisão total do mesorreto dentro dos princípios oncológicos podemos concluir que:

A resposta patológica completa foi o único fator relacionado a não obtenção do número mínimo de 12 LN.

Anexo A – Termo de Aprovação da CAPPesq

São Paulo, 06 de dezembro de 2013.

Ilmos. Srs.
Dr. Caio Sergio Rizkallah Nahas
Dr. Leonardo Alfonso Bustamante

Prezados pesquisadores,

Atendendo á solicitação V.Sa., a Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP, em sua 186ª Reunião Ordinária de 05 de dezembro de 2013, analisou o seu projeto de pesquisa, intitulado: AVALIAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS A NÃO OBTENÇÃO DO NÚMERO MÍNIMO DE 12 LINFONODOS NO ESPÉCIME DE PACIENTES COM CÂNCER DE RETO SUBMETIDOS À NEOADJUVÂNCIA SEGUIDA DE EXCISÃO TOTAL DO MESORRETO. – On line: 11461

Co-autores: Sergio Carlos Nahas, Ivan Cecconello.

Situação: Aprovado e ciente que a pesquisa terá o Instituto do Câncer do Estado de São Paulo como primeiro Centro.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Paulo Herman
Presidente da Comissão Ético-Científica do
Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

CIÊNCIA

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 16 de Abril de 2014, **TOMOU CIÊNCIA do(s) documento(s)** abaixo mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº 029/14, intitulado: "AVALIAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS A NÃO OBTENÇÃO DO NÚMERO MÍNIMO DE 12 LINFONODOS NO ESPÉCIME DE PACIENTES COM CÂNCER DE RETO SUBMETIDOS À NEOADJUVÂNCIA SEGUIDA DE EXCIÇÃO TOTAL DO MESORRETO," apresentado pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo "Octávio Frias de Oliveira".

•MM 224/14-Alteração de investigador principal para Prof. Dr. Sérgio Carlos Nahas e finalidade acadêmica para Doutorado

CEP-FMUSP, 22 de Abril de 2014.

Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori
Vice-Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo B – Classificação patológica de Phil Quirke³⁹**Plano mesorretal**

Plano Mesorretal: (plano ótimo de cirurgia alcançada): Mesorreto intacto com irregularidades só menores. Superfície lisa do mesorreto; nenhum defeito mais profundo do que 5 mm; margem de ressecção circunferencial livre.

Plano Intramesorectal (plano moderado de cirurgia alcançada): Mesorreto moderado, com irregularidades na superfície; muscularis própria não visível, com exceção da inserção do músculo elevador; irregularidades moderadas da margem de ressecção circunferencial.

Plano muscular própria (plano ruim da cirurgia alcançada): Pequeno volume para mesorreto com defeitos na muscular própria; margem ressecção circunferencial muito irregular.

Anexo C – TNM do cólon e reto⁶**TNM CÓLON E RETO (CID-O C18-C20)****T - Tumor Primário**

- TX: O tumor primário não pode ser avaliado.
 T0: Não há evidência de tumor primário.
 Tis: Carcinoma *in situ*: intra-epitelial ou invasão da lâmina própria.
 T1: Tumor que invade a submucosa.
 T2: Tumor que invade a muscular própria.
 T3: Tumor que invade além da muscular própria, alcançando a subserosa ou os tecidos peri-cólicos ou peri-retais, não peritonizados.
 T4: Tumor que invade diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou que perfura o peritônio visceral.

N - Linfonodos Regionais

- NX: Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
 N0: Ausência de metástase em linfonodos regionais.
 N1: Metástase em 1 a 3 linfonodos regionais.
 N2: Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais.

M - Metástase à distância

- MX: A presença de metástase à distância não pode ser avaliada.
 M0: Ausência de metástase à distância.
 M1: Metástase à distância.

- Notas:** Tis inclui as células neoplásicas confinadas à membrana basal glandular (intra-epitelial) ou à lâmina própria (intramucoso), sem extensão pela muscularis mucosae e sem alcançar a submucosa.
- No T4, a invasão direta inclui a invasão de outros segmentos do cólon e reto através da serosa.
 - O tumor que é aderente a outros órgãos ou estruturas, macroscopicamente, é classificado como T4. Entretanto, não existe tumor na aderência, microscopicamente, a classificação deve ser pT3.

GRUPAMENTO POR ESTÁDIOS

Estádio 0	Tis N0 M0
Estádio I	T1-2 N0 M0
Estádio IIA	T3 N0 M0
IIB	T4 N0 M0
Estádio IIIA	T1-2 N1 M0
IIIB	T3-T4 N1 M0
IIIC	Qualquer T N2 M0
Estádio IV	Qualquer T Qualquer N M1

Anexo D- Classificação de Mandard ⁵⁶. Grau de regressão tumoral (GRT)

Grau	Avaliação histológica
1	Ausência de células tumorais, visualizando-se apenas uma massa fibrotica (regressão completa ou total)
2	Tecido fibrotico com ou sem substancia mucosa, com muito poucas células tumorais (difíceis de localizar)
3	Alterações fibroticas dominantes com algumas células tumorais ou grupos (fáceis de localizar)
4	Massa tumoral dominante com fibrose evidente e/ou vasculopatia
5	Ausência de regressão

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. American Joint Committee. 6th ed. New York, NY: Springer; 2006. p. 127-138.
2. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014. 124p.
3. Sobin LH, Greene FL. TNM classification: clarification of number of regional lymph nodes for pN0. *Cancer*. 2001;92(2):452.
4. Anthony T, Simmang C, Hyman N, Buie D, Kim D, Cataldo P, et al. Practice parameters for the surveillance and follow-up of patients with colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(6):807-17.
5. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):9-29.
6. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti I. AJCC—Cancer staging manual. 7 ed. New York: Springer; 2010. p.648.
7. Pocard M, Panis Y, Malassagne B, Nemeth J, Hautefeuille P, Valleur P. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(7):839-45.

8. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Blomqvist L, Swift IR, Sebag-Montefiore D, Tekkis P, Brown G; Magnetic Resonance Imaging in Rectal Cancer European Equivalence Study Study Group. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol*. 2014;32(1):34-43.
9. 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):10-5.
10. Miles WE. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon (1908). *CA Cancer J Clin*. 1971;21:361-4.
11. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 1982;69(10):613-6.
12. Bretagnol F, Lelong B, Laurent C, Moutardier V, Rullier A, Monges G, Delpero JR, Rullier E. The oncological safety of laparoscopic total mesorectal excision with sphincter preservation for rectal carcinoma. *Surg Endosc*. 2005;19(7):892-6.
13. Alberda WJ, Verhoef C, Nuyttens JJ, Rothbarth J, van Meerten E, de Wilt JH, Burger JW. Outcome in patients with resectable locally recurrent rectal cancer after total mesorectal excision with and without previous neoadjuvant radiotherapy for the primary rectal tumor. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):520-6.
14. Kapiteijn E, Marijnen C, Nagtegaal I, Puffer H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(9):638-46.

15. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731-40.
16. Weber GF, Rosenberg R, Murphy JE, Meyer zum Büschenfelde C, Friess H. Multimodal treatment strategies for locally advanced rectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12(4):481-94.
17. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6(4):325-44.
18. Greene FL, American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. New York, NY: Springer; 2002.
19. Goldstein NS. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(2):179-89.
20. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson AB 3rd, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):157-63.
21. Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61(2):426-31.

22. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3570-5.
23. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, Skibber JM. Lymph node status after neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer is a biologic predictor of outcome. *Cancer*. 2009;115(23):5432-40.
24. Hernandez JM, Clark W, Weber J, Fulp WJ, Lange L, Shibata D. The impact of pathologic nodal status on survival following neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(9):1061-8.
25. Miller ED, Robb BW, Cummings OW, Johnstone PA. The effects of preoperative chemoradiotherapy on lymph node sampling in rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(9):1002-7.
26. Morcos B, Baker B, Al Masri M, Haddad H, Hashem S. Lymph node yield in rectal cancer surgery: effect of preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(4):345-9.
27. Ha YH, Jeong SY, Lim SB, Choi HS, Hong YS, Chang HJ, et al. Influence of preoperative chemoradiotherapy on the number of lymph nodes retrieved in rectal cancer. *Ann Surg*. 2010;252(2):336-40.
28. De la Fuente SG, Manson RJ, Ludwig KA, Mantyh CR. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer reduces lymph node harvest in proctectomy specimens. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(2):269-74.
29. Wichmann MW, Muller C, Meyer G, Strauss T, Hornung HM, Lau-Werner U, et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg*. 2002;137(2):206-10.

30. Doll D, Gertler R, Maak M, Frieferichs J, Becker K, Geinitz H, et al. Reduced lymph node yield in rectal carcinoma specimen after neoadjuvant radiochemotherapy has no prognostic relevance. *World J Surg.* 2009; 33(2):340-7.
31. Klos CL, Shellito PC, Rattner DW, Hodin RA, Cusack JC, Bordeianou L, et al. The effect of neoadjuvant chemoradiation therapy on the prognostic value of lymph nodes after rectal cancer surgery. *Am J Surg.* 2010; 200(4):440-5.
32. Latkauskas T, Lizdenis P, Janciauskiene R, Pranys D, Tamelis A, Pavalkis D. Lymph node retrieval after resection of rectal cancer following preoperative chemoradiotherapy. *Medicina (Kaunas).* 2010;46(5):299-304.
33. Fajardo LF. Effects of ionizing radiation on lymph nodes: a review. *Front Radiat Ther Oncol.* 1994;28:37-45.
34. Amajoyi R, Lee Y, Recio PJ, Kondylis PD. Neoadjuvant therapy for rectal cancer decreases the number of lymph nodes harvested in operative specimens. *Am J Surg.* 2013 Mar;205(3):289-92; discussion 292.
35. Boutros M, Hippalgaonkar N, Silva E, Allende D, Wexner SD, Berho M. Laparoscopic resection of rectal cancer results in higher lymph node yield and better short-term outcomes than open surgery: a large single-center comparative study. *Dis Colon Rectum.* 2013 Jun;56(6):679-88.
36. Lujan J, Valero G, Hernandez Q, Sanchez A, Frutos MD, Parrilla P. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *Br J Surg.* 2009;96(9):982-9.
37. Awwad GE, Tou SI, Rieger NA. Prognostic significance of lymph node yield after long-course preoperative radiotherapy in patients with rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2013;15(4):394-403.

38. Foster JD, Jones EL, Falk S, Cooper EJ, Francis NK. Timing of surgery after long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(7):921-30.
39. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*. 2009;373(9666): 821-8.
40. LeVoyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AR, Mayer RJ, Madonald JS, Catalano PJ, Haller DG. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2912-9.
41. Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma: Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol*. 1996;106(2):209-16.
42. Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg*. 2006;244(4):602-10.
43. Sigurdson ER: Lymph node dissection: Is it diagnostic or therapeutic? *J Clin Oncol*. 2003;21(6):965-7.
44. Wong JH, Severino R, Honnebier MB, Tom P, Namiki TS. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2896-900.

45. Perez RO, Seid VE, Bresciani EH, Proscurshim I, Pereira DD, Kruglensky D, et al. Distribution of lymph nodes in the mesorectum: how deep is TME necessary?. *Tech Coloproctol*. 2008;12(1):39-43.
46. Persiani R, Biondi A, Gambacorta MA, Bertucci Zoccali M, Vecchio FM, et al. Prognostic implications of the lymph node count after neoadjuvant treatment for rectal cancer. *Br J Surg*. 2014;101(2):133-42.
47. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114-23.
48. Quasar Collaborative G, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007;370(9604):2020-209.
49. De Campos-Lobato LF, Stocchi L, de Sousa JB, Buta M, Lavery IC, Fazio VW, et al. Less than 12 nodes in the surgical specimen after total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiation: it means more than you think! *Ann Surg Oncol*. 2013;20(11):3398-406.
50. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Rawet V, Pereira DD, Sousa AH, et al. Absence of lymph nodes in the resected specimen after radical surgery for distal rectal cancer and neoadjuvant chemoradiation therapy: what does it mean? *Dis Colon Rectum*. 2008;51(3):277-83.
51. Thorn CC, Woodcock NP, Scott N, Verbeke C, Scott SB, Ambrose NS. What factors affect lymph node yield in surgery for rectal cancer? *Colorectal Dis*. 2004;6(5):356-61.

52. Kim YW, Kim NK, Min BS, Lee KY, Sohn SK, Cho CH. The influence of the number of retrieved lymph nodes on staging and survival in patients with stage II and III rectal cancer undergoing tumor-specific mesorectal excision. *Ann Surg.* 2009;249(6):965-72.
53. Marks JH, Valsdottir EB, Rather AA, Nweze IC, Newman DA, Chernick MR. Fewer than 12 lymph nodes can be expected in a surgical specimen after high-dose chemoradiation therapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(7):1023-9.
54. Caricato M, Ausania F, De Dominicis E, Vincenzi B, Rabitti C, Tonini G, et al. Tumor regression in mesorectal lymphnodes after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(6):724-8.
55. Damin DC, Rosito MA, Contu PC, Tarta C, Ferreira PR, Kliemann LM, Schwartzmann G. Lymph node retrieval after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(8):1573-80.
56. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer.* 1994;73(11):2680-6.
57. Ahn YJ, Kwon HY, Park YA, Sohn SK, Lee KY. Contributing factors on lymph node yield after surgery for mid-low rectal cancer. *Yonsei Med J.* 2013;54(2):389-95.

9 APÊNDICES

APÊNDICE 1

Int J Colorectal Dis
DOI 10.1007/s00384-016-2747-7

RAPID COMMUNICATION

Understanding the factors associated with reduction in the number of lymph nodes in rectal cancer patients treated by neoadjuvant treatment

L. Bustamante-Lopez¹ · C. S. Nahas¹ · S. C. Nahas¹ · U. Ribeiro Jr¹ · C. F. Marques¹ · G. Cotti¹ · A. Rocco¹ · I. Ceconello¹

Accepted: 19 December 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Abstract

Introduction Rectal cancer patients frequently present with locally advanced disease for which the standard of care includes neoadjuvant chemoradiotherapy followed by total mesorectal excision. Positive lymph nodes are one of the most powerful risk factors for recurrence and survival in colorectal cancer. In the absence of specific rectal guidelines, the literature recommends to the pathologist to optimize the number of rectal lymph nodes (LN) retrieved. We made a literature review in order to identify factors that could potentially affect the number of LN retrieved in specimens of patients with rectal cancer treated by chemoradiotherapy (CRT) followed by total mesorectal excision (TME).

Results Age did not have a significant effect on LN yield. The effect of sex on LN number is not consistent in the literature. Most of the papers did not find a relationship between lower LN obtained and gender. Laparoscopy for primary rectal cancer is associated with a greater number of LN as well as short-term benefits. Tumors in the upper rectum are associated with a higher number of LN than those in the mid and lower rectum. The type of surgery had no effect on lymph node yield either. Tumors with complete or almost complete pathologic regression were exactly the ones with lower number of lymph nodes detected. Approximately one-third of patients with neoadjuvant treatment had less than 12 LN yield.

Conclusion The tumor regression grade is the most important factor for the decrease in the number of lymph nodes.

Keywords Rectal cancer · Neoadjuvant chemoradiotherapy · Lymph nodes

Introduction

A substantial proportion of rectal cancer patients present with locally advanced disease for which the standard of care includes neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) followed by total mesorectal excision (TME). The importance of surgical technique in rectal cancer treatment was shown by many multi-institutional studies [1].

Neoadjuvant chemoradiation is the standard therapy for locally advanced rectal tumor, providing better local control of disease and potentially increasing sphincter preservation [1].

As previously reported, positive lymph nodes (LN) are one of the most powerful risk factors for recurrence and survival in colorectal cancer [2]. Retrieval of fewer nodes during surgery is associated with an increased chance of stage migration. To avoid understaging and stage migration, the American Joint Committee on Cancer (AJCC) recommends harvesting a minimum of 12 LN in the surgical colorectal cancer specimens to achieve adequate staging in colorectal cancer although the literature lacks consensus specifically for rectal cancer [3].

In addition, LN status is the strongest predictor of long-term outcome in patients with colorectal cancer who do not have metastatic disease. The presence of positive LN is used to determine the need for adjuvant chemotherapy for patients with colon cancer and is associated with increased use of adjuvant radiation and chemotherapy for patients with rectal cancer [4].

In the absence of specific rectal guidelines, the literature recommends to the pathologist to optimize the number of rectal LN retrieved. When less than 12 LN are retrieved, a second look at the specimen is therefore indicated as quality

✉ L. Bustamante-Lopez
leonardoabustamante@gmail.com

¹ Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Instituto de Câncer do Estado de São Paulo, São Paulo, Brazil

control. Only after such further specimen examination, the total number of LN retrieved, even less than 12, can be considered as accurate [5].

Nevertheless, it is already known that when compared with surgery alone, long-course preoperative CRT decreases significantly both the number of lymph nodes retrieved and the number of positive LN in rectal cancer specimen [2].

After preoperative CRT, the number of LN retrieved also is decreased from the therapeutic effect of radiation, resulted in the sterilization of cancer cell and fibrosis in the LN. If that was the case, then the reduced number of examined LN is caused by therapeutic effect of preoperative CRT, and there would be no effect on patients' survival. On the other hand, the clinical impact of reduced LN after preoperative CRT is still being debated and should be clarified with further study [4].

When compared with surgery alone, long-course preoperative CRT decreased significantly both the number of LN retrieved and the number of positive LN in rectal cancer specimen. Rectal cancer staging after preoperative CRT is a relative new topic, and a lot of papers have tried to identify the minimum number of LN involved in the treatment of this pathology. A proper oncologic curative resection of rectal cancer requires the adequate resection of regional LN. The evaluation of at least 12 LN for colorectal cancer is widely cited; however, several authors have suggested other thresholds. Some papers found that preoperative long-course CRT independently influenced the number of LN retrieved. The decrease of LN may reflect improved response to neoadjuvant CRT rather than inadequate pathologic examination or oncologic surgery resection [2].

Though the number of harvested LN varies across individuals and is influenced by several factors, we made a literature review in order to identify factors that could potentially affect the number of LN retrieved in specimens of patients with rectal cancer treated by CRT followed by TME.

Age

Age did not have a significant effect on LN yield. In our revision, we find a study which concluded that younger patients had a greater reduction in LN harvest after CRT compared with senior patients. It was suggested that this may reflect the response to CRT rather than a suboptimal oncologic technique or pathologic examination [6].

Gender

The effect of sex on LN number is not consistent in the literature. Most of the papers did not find a relationship between lower LN obtained and gender. However, Morcos et al. [7] found out that preoperative CRT for rectal cancer results in

reduction in LN yield and their multivariate analysis showed that female gender was significantly associated with retrieval of fewer LN.

Previous studies have demonstrated that adequate lymphadenectomy is easier in female patients. A possible explanation of this finding is anatomic differences in the pelvis between the genders.

Access to surgery (surgical approach)

Laparoscopy for primary rectal cancer is associated with a greater number of LN as well as short-term benefits. Two studies reported greater LN harvest with a laparoscopic approach in comparison with open TME. In a randomized trial including 204 patients, Lujan et al. [8] also observed significantly greater LN harvest with a laparoscopic versus open approach. Boutros et al. [9] observed a high, above-average LN harvest in the laparoscopic groups following TME and neoadjuvant CRT.

Rectal location of the tumor

Tumors in the upper rectum are associated with a higher number of LN than those in the mid and lower rectum. Morcos [7] found a higher number of LN in mid rectal tumors when compare with distal rectal cancer. Additionally, mid and lower rectal cancers had fewer nodes identified than upper rectal cancers.

Type of surgery

The type of surgery (abdominal perineal resection vs. low anterior resection) had no effect on lymph node yield either. This is expected since the mesorectum and inferior mesenteric artery are similarly removed in both operations.

Tumor regression grade

Tumors with complete or almost complete pathologic regression were exactly the ones with lower number of lymph nodes detected. At this moment, it is not clear what exactly causes the depletion of mesorectal LN in patients submitted to preoperative CRT. However, reduction of lymphatic tissue after irradiation is well documented in different malignancies such as carcinomas of the breast, carcinomas of the uterine cervix, and head and neck tumors [10].

In a recent study, Berho et al. investigated 85 rectal cancer patients treated by preoperative CRT reporting a correlation

APÊNDICE 2

The American Society of Colon and Rectal Surgeons

Annual Meeting Abstracts

- General Surgery Residents' Forum
- Research Forum
- Podium
- Posters

May 17–21, 2014
Hollywood, FL

e332

POSTER ABSTRACTS

RECTAL CANCER IN PATIENTS UP TO AGE OF 40.

(P355)

G. Melich, N. Mantilla, M. Hurtuk, J. Blumetti, J. Harrison, V. Chaudhry, J. Cintron, H. Abcarian
Chicago, IL

Purpose: To assess pattern of disease in those who develop rectal adenocarcinoma early in life.

Methods: All patients diagnosed with rectal adenocarcinoma during their initial four decades of life and were treated at the Chicago Cook County Hospital from 2002 to 2012 were identified. The diagnosis was established by tissue biopsy of a lesion less than 15cm from anal verge which was simultaneously below the sacral promontory on preoperative imaging. Staging was established by CT scan combined with transrectal sonography and/or MRI. Records were retrospectively reviewed for demographic data, presenting symptoms, tumor location, staging, treatment received as well as disease free status and overall survival. MedCalc software was used for statistical analysis and to generate disease free and survival plots.

Results: 32 patients up to the age of 40 were identified out of all 461 patients treated for rectal adenocarcinoma (6.9%). 88% of these patients were men. African Americans, Caucasians, Hispanics and Asians were represented in percentage proportion of 41, 28, 22 and 9% respectively. Average age was 34years (range 25-40). Average BMI was 28.2 (range 21-41). No patient presented in extremis with complete obstruction or life-threatening hemorrhage. Bleeding, pain and change in bowel habits as the primary concern was reported in 75, 16 and 6% of cases. One patient was asymptomatic, being screened for significant family history. Average distance from anal verge was 6.5cm (range 2-14). 72% had a palpable lesion. Stages I-IV were represented in respective percentages of 16, 34, 28 and 22%. 87.5% received neoadjuvant chemoradiation. 81.3% received a potentially curative surgery – 40.6% LAR, 31.2% APR and 9.4% total proctocolectomy as their cancer was associated with a polyposis syndrome. Mean (95% confidence interval) of disease free and overall survival were 6.6 (4.3-8.9) and 9.8 (7.2-12.3) years respectively.

Conclusions: In our study, nearly 7% of all rectal adenocarcinomas occur in patients during their first 40 years. Survival data indicate that rectal cancer continues to confer high degree of aggressiveness. Majority of these patients are men presenting with bright red blood per rectum. A lesion can be palpated using digital rectal examination in most of them.

Figure 1: Kaplan-Meier overall survival and disease free survival plots with respective 5-year survival data

COMPLETE PATHOLOGIC RESPONSE IS ASSOCIATED WITH LESS THAN 12 LYMPH NODES IN THE SPECIMEN OF PATIENTS WITH RECTAL CANCER UNDERGOING NEOADJUVANT THERAPY FOLLOWED BY TOTAL MESORECTAL EXCISION.

(P356)

C. Nahas, S. Nahas, L. Bustamante, C. Marques, G. Corti, U. Ribeiro Junior, P. Hoff, I. Cecconello, R. Salles, R. Pinto, A. Imperiale
Sao Paulo, Brazil

Purpose: To evaluate the possible factors associated with less than 12 lymph nodes (LN) harvest on patients with rectal cancer treated by neoadjuvant chemoradiation (CRT) and total mesorectal excision (TME).

Methods: In one year period, 134 consecutive patients with low or mid rectal cancer stage T2N0 under risk of sphincter resection, T3, T4, or N+ underwent CRT followed by TME. Chemotherapy consisted of 5-FU and leucovorin IV bolus on days 1 to 5 concomitant to radiation in weeks 1 and 5. Total dose of pelvic radiation was 5040 Gys given in 28 sessions. All patients were staged by digital rectal examination, proctoscopy, colonoscopy, CT of abdomen and chest, and MRI of the pelvis. All patients had curative or potentially curative TME. Specimens were subjected to histopathological examination. Patients were divided in two groups: ≥ 12 and < 12 LN retrieved. The possible related variables affecting number of LN were analyzed: gender, age (< 60 versus > 60 years old), presence of LN involvement, tumor size, tumor location (low versus mid rectum), tumor stage (I versus II versus III), length of specimen, sphincter preservation, surgical access (open versus laparoscopy), and pathologic response to CRT.

Results: 95 patients met the inclusion criteria and could be treated, re-staged and operated within the pre-

established time intervals. Mean interval time for re-staging was 8.3 (5.9-10.6) weeks. Mean LN harvest was 23.2 (3-67). 81 patients (85%) had ≥ 12 LN and 14 (15%) had < 12 LN retrieved. There was no difference in tumor size, tumor stage, and length of specimen between the two groups. Gender, age, presence of LN involvement, tumor location, sphincter preservation, and surgical access showed no association with number of LN retrieved. Only pathological complete response showed a statistically significant association with < 12 LN ($p=0.002$). Patients with pT0N0 had 88% less chance of obtaining ≥ 12 LN.

Conclusions: Complete pathologic response is associated with < 12 LN harvest. Thus, the number of lymph nodes should not be used as a surrogate for oncologic adequacy of resection in patients with pathologic complete response.

THE IMPORTANCE OF CIRCUMFERENTIAL RESECTION MARGIN OF 1MM AS THE PROGNOSTIC FACTOR IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER.

(P357)

J. Park, J. Huh, W. Lee, H. Kim, S. Yun, Y. Cho, Y. Park
Seoul, Republic of Korea

Purpose: The aim of this study was to determine the importance of the circumferential resection margin (CRM) on the outcomes of patients with rectal cancer undergoing total mesorectal excision with or without neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT).

Methods: 750 patients from 2004 to 2009 with rectal cancer who underwent radical surgery were reviewed. Of 599 patients (79.9%) who didn't receive nCRT (non-nCRT), 43 patients (7.2%) were positive CRM. Of 151 patients (25.2%) who received nCRT, 13 patients (8.6%) were positive CRM. The influence of the circumferential resection margin on local recurrence, distant metastasis, 5-year disease free survival (DFS) and 5-year overall survival (OS) were assessed according to the criteria of CRM (0.5mm, 1mm, 2mm and 3mm).

Results: When the criteria of CRM was 1mm, the hazard ratio in relation with CRM and DFS was 2.33 ($p = 0.018$) and 3.41 ($p = 0.033$) in non-nCRT and nCRT group, respectively and was the highest among the criteria

0.5mm, 1mm, 2mm and 3mm. At 0.5mm, HR in non-nCRT and nCRT group were 0.71 ($p = 0.648$) and 3.15 ($p = 0.123$), respectively. At 2mm, HR were 1.78 ($p = 0.043$) and 2.13 ($p = 0.135$), respectively. At 3mm, HR were 1.92 ($p = 0.013$) and 2.04 ($p = 0.116$), respectively. With median follow-up of 54 months (0-112) after resection, local and distant relapse were noted in 44 (5.9%) and 139 (18.5%) patients, respectively. In multivariable analysis, CRM, lymphatic invasion, histology, T category, N category, preoperative CEA and adjuvant chemotherapy were associated with DFS in non-nCRT group. Moreover in patients with nCRT, CRM and histology were worse independent factor in DFS.

Conclusions: A circumferential resection margin of 1mm was worse independent factor in patients with non-nCRT and nCRT.

OUTCOMES OF RADICAL RESECTION OF ADENOCARCINOMA OF THE RECTUM FOLLOWING NEOADJUVANT THERAPY IN AN 'ELDERLY' PATIENT POPULATION: CAN PATIENTS BE TOO OLD FOR A NEOADJUVANT APPROACH TO RECTAL CANCER?

(P358)

W. Cirocco
Columbus, OH

Purpose: Neoadjuvant therapy has increased anal sphincter preservation (SP) and decreased local recurrence (LR) of resected adenocarcinoma of the rectum, however, there is little published data regarding outcomes in an 'elderly' patient population.

Methods: A retrospective review of a prospective database of 109 patients, 74 patients < 70 years of age (Group 1) vs 35 patients > 70 years of age (Group 2), who underwent neoadjuvant therapy followed by open radical resection between 1999 and 2010.

Results: Neoadjuvant therapy was completed by 103/109 patients: Group 1- 73/74 patients (99%), Group 2- 30/35 patients (86%). Group 1 patients had a lower ASA classification (Group 1- 60% ASA I/II, Group 2- 75% ASA III/IV), an increased rate of pathologic complete response or ypT0N0M0 (Group 1- 27% vs Group 2- 6%), increased SP (Group 1- 64%, Group 2- 40%) and

P357 Multivariable analysis of CRM according to criteria of CRM involvement and Disease Free Survival

		nCRT(-)			nCRT(+)		
		HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
CRM	0.5mm	0.71	0.17-3.07	0.648	3.15*	0.73-13.50	0.123
	1mm	2.33	1.16-4.70	0.018	3.41	1.11-10.51	0.033
	2mm	1.78	1.02-3.10	0.043	2.13*	0.79-5.74	0.135
	3mm	1.92	1.15-3.22	0.013	2.04*	0.84-4.96	0.116

* The results were univariable analysis.

APÊNDICE 3

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS A NÃO OBTENÇÃO DO NÚMERO MÍNIMO DE 12 LINFONODOS NO ESPÉCIME DE PACIENTES COM CÂNCER DE RETO SUBMETIDOS À NEOADJUVÂNCIA SEGUIDA DE EXCIÇÃO TOTAL DO

Pesquisador: Sergio Carlos Nahas

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 22971314.2.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 992.174

Data da Relatoria: 18/03/2015

Apresentação do Projeto:

Projeto baseado em análise de prontuários que terá por finalidade identificar os fatores relacionados à redução do número de LN ressecados em pacientes submetidos à neoadjuvancia e excisão total do mesorreto em 100 indivíduos esta apresentado de forma clara e compreensível. O projeto já foi aprovado por este CEP. Os responsáveis pelo projeto solicitam alteração do pesquisador principal, que passa a ser o Dr. Caio Sérgio Rizkallah Nahas (memorando datado de 03/12/2015) e a alteração da finalidade acadêmica do projeto que passa a ser de Mestrado para Doutorado.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do atual projeto será identificar os fatores relacionados à redução do número de LN ressecados em pacientes submetidos à neoadjuvancia e excisão total do mesorreto (ETM)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por ser um projeto retrospectivo, onde serão apenas analisados prontuários, não há riscos diretos ao participante de pesquisa.

Benefícios:

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

Continuação do Parecer: 992.174

Por ser um projeto retrospectivo, onde serão apenas analisados prontuários, não há benefícios diretos ao participante de pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O Protocolo de Pesquisa poderá contribuir para a determinação de fatores que possam estar relacionados a redução do número de LN ressecados em pacientes submetidos à neoadjuvância e excisão total do mesorreto (ETM). A alteração do Pesquisador Principal e a finalidade acadêmica não interferem no curso do andamento do projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

não se aplica.

Recomendações:

não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto sem pendências éticas.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 19 de Março de 2015

Assinado por:
Roger Chammas
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br

APÊNDICE 4

Fwd: TCOL-D-16-00385: Submission Confirmation for Complete pathologic response implies a smaller number of lymph nodes in specimen of rectal cancer patients treated by neoadjuvant therapy and total mesorectal excision

1 mensagem

From: **Editorial Office TCOL** <em@editorialmanager.com>

Date: 2016-11-20 14:26 GMT-02:00

Subject: TCOL-D-16-00385: Submission Confirmation for Complete pathologic response implies a smaller number of lymph nodes in specimen of rectal cancer patients treated by neoadjuvant therapy and total mesorectal excision

To: Leonardo Alfonso Bustamante-Lopez <leonardoabustamante@gmail.com>

Dear Dr. Bustamante-Lopez,

Your submission entitled "Complete pathologic response implies a smaller number of lymph nodes in specimen of rectal cancer patients treated by neoadjuvant therapy and total mesorectal excision" has been received by journal Techniques in Coloproctology

The submission id is: TCOL-D-16-00385

Please refer to this number in any future correspondence.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is <http://tcol.edmgr.com/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Editorial Office

Techniques in Coloproctology

Now that your article will undergo the editorial and peer review process, it is the right time to think about publishing your article as open access. With open access your article will become freely available to anyone worldwide and you will easily comply with open access mandates. Springer's open access offering for this journal is called Open Choice (find more information on www.springer.com/openchoice). Once your article is accepted, you will be offered the option to publish through open access. So you might want to talk to your institution and funder now to see how payment could be organized; for an overview of available open access funding please go to www.springer.com/oa/funding.

Although for now you don't have to do anything, we would like to let you know about your upcoming options.