

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à
Oftalmologia

Magda Maria Profeta da Luz

**RESULTADOS DO USO DA SOLUÇÃO REVELADORA
DE LINFONODOS NO ESTADIAMENTO PATOLÓGICO
DO CÂNCER COLORRETAL**

BELO HORIZONTE
2014

Magda Maria Profeta da Luz

**RESULTADOS DO USO DA SOLUÇÃO REVELADORA
DE LINFONODOS NO ESTADIAMENTO PATOLÓGICO
DO CÂNCER COLORRETAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Ciências aplicadas em Cirurgia e à Oftalmologia
da Faculdade de Medicina da Universidade Federal
de Minas Gerais, como requisito parcial para
obtenção do grau de Doutor em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Lacerda Filho

Coorientadora: Profa. Dra. Mônica Maria Demas
Álvares Cabral

**BELO HORIZONTE
2014**

Luz, Magda Maria Profeta da.
L979r Resultados do uso da solução reveladora de linfonodos no estadiamento
patológico do câncer colorretal [manuscrito]. Magda Maria Profeta da Luz –
Belo Horizonte: 2014.

82f:il.

Orientador: Antônio Lacerda Filho.

Co-Orientador: Mônica Maria Demas Álvares Cabral.

Área de concentração: Anatomofisiopatogenia Cirurgica.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de
Medicina.

1. Linfonodos. 2. Estadiamento de Neoplasias. 3. Neoplasias Colorretais. 4.
Patologia. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Lacerda Filho, Antônio. II. Cabral,
Mônica Maria Demas Álvares. III. Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina. IV. Título

NLM: WI 529



ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA MAGDA MARIA PROFETA DA LUZ

Realizou-se, no dia 10 de fevereiro de 2014, às 14:00 horas, sala 340 Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada *RESULTADOS DO USO DA SOLUÇÃO REVELADORA DE LINFONODOS NO ESTADIAMENTO PATOLÓGICO DO CÂNCER COLORRETAL*, apresentada por MAGDA MARIA PROFETA DA LUZ, número de registro 2011657398, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Antonio Lacerda Filho - Orientador (UFMG), Prof(a). Monica Maria Demas Alvares Cabral (UFMG), Prof(a). Marco Tulio Costa Diniz (UFMG), Prof(a). João Batista de Sousa (UNB), Prof(a). Carlos Augusto Real Martinez (UNICAMP), Prof(a). Paula Vieira Teixeira Vidigal (UFMG).

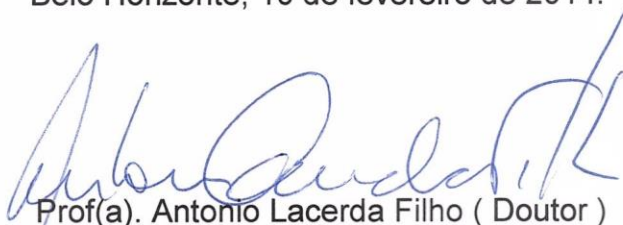
A Comissão considerou a tese:

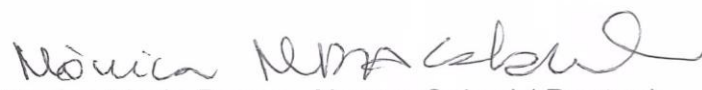
☒ Aprovada

☐ Reprovada

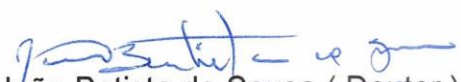
Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 10 de fevereiro de 2014.


Prof(a). Antonio Lacerda Filho (Doutor)


Prof(a). Monica Maria Demas Alvares Cabral (Doutor)


Prof(a). Marco Tulio Costa Diniz (Doutor)


Prof(a). João Batista de Sousa (Doutor)


Prof(a). Carlos Augusto Real Martinez (Doutor)


Prof(a). Paula Vieira Teixeira Vidigal (Doutora)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Dr. Clélio Campolina Diniz

Vice Reitora: Profa. Dra. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof.Dr. Ricardo Santiago Gómez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof.Dr. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade Medicina:Prof. Dr. Francisco José Pena

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Profa. Dra. Tereza Cristina de Abreu Ferrari

Coordenador do Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia: Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Subcoordenadora do Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia: Profa. Dra.Ivana Duval de Araújo

Chefe do Departamento de Cirurgia: Prof. Dr. Marcelo Eller Miranda

Colegiado do Curso de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Prof.Dr. Marcelo Dias Sanches (Coordenador)

Profa. Dra.Ivana Duval de Araújo (Subcoordenadora)

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Prof.Dr. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Dr. Renato Santiago Gómez

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Sumara Marques Barral (Representante Discente Titular)

Aos meus pais,
que são os amores da minha vida e
motivo pelo qual estou aqui.

À minha família; irmãos, cunhada e sobrinhas, que
junto com meus pais são o meu alicerce, pela parceria
e apoio incondicional e a Soraya, minha irmã de
coração, pelo carinho, cuidado e dedicação.

AGRADECIMENTOS

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a execução deste trabalho e para minha formação profissional. Especialmente:

Ao Prof. Dr. Antônio Lacerda Filho , pela orientação neste trabalho, pela confiança, antes de tudo, pela ternura de irmão com a austeridade necessária e por me presentear com a sua amizade sempre.

À Profa. Dra. Mônica Maria Demas Álvares Cabral, pela coorientação deste trabalho e pelo misto de delicadeza e inteligência que nos brinda a cada dia.

À Profa. Ana Margarida M.F. Nogueira (*in memoriam*) , incansável na busca pela qualidade, por ter dado início ao uso desta solução e fomentado em todos o desejo de saber mais sempre.

Ao colega Stanley de Almeida Araújo, por ser um dos idealizadores deste trabalho e pela gentileza e cuidado com as pessoas e com os dados.

Ao colega Leonardo Maciel Fonseca , dono de inteligência privilegiada, pela ajuda incondicional e fundamental neste trabalho.

À Kelly Buzatti, pela ajuda nas referências bibliográficas.

Ao Grupo de Coloproctologia e Intestino Delgado do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, por terem chamado para si nestes últimos meses, toda a carga de trabalho que seria minha, me poupando, me dando apoio e incentivo para o término deste trabalho. Além disso, agradeço a todos por sermos uma família e não apenas um grupo de pessoas.

À Flavia Komatsuzaki, pela análise estatística deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches, Coordenador do Programa de Pós-Graduação pela gentileza e paciência todos estes meses .

À Profa. Dra. Soraya Rodrigues de Almeida Sanches, pela ajuda incondicional na elaboração deste trabalho, com paciência e cuidado sem os quais seria impossível terminar este trabalho.

À Cláudia Maria Profeta da Luz e Zélia Maria Profeta da Luz, queridas irmãs, pelas correções do texto deste trabalho.

Aos Profs. Drs. José Renan da Cunha Melo, Paulo Roberto Savassi Rocha, Sérgio Alexandre da Conceição, Tarcizo Afonso Nunes e Prof. Marcelo Rausch e Antônio Eustáquio de Oliveira pela minha formação como cirurgião e pelo incentivo a minha carreira profissional.

Aos colegas de plantão, especialmente os Profs. Drs. Rafael Calvão Barbuto e Sérgio Alexandre da Conceição, pela paciência e pelas correções no corpo da tese.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Gomes da Silva, Bernardo Hanan e Leonardo Maciel Fonseca, que além de grandes amigos, são os parceiros nas cirurgias colorretais.

Ao Grupo de Coloproctologia da Santa Casa de Belo Horizonte, especialmente ao **Prof. João Carlos Zerbini de Faria (*in memoriam*)** pela minha formação em coloproctologia.

À Evelin Alves Moreira, secretária do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG, pelo apoio, ao longo de anos, na minha carreira profissional.

À Mari Alexandre, secretária do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia da FM/UFMG, pela gentileza, cuidado nas orientações e eficiência durante todo o período de curso.

À todos os Profs. do Programa de Pós-Graduação por me capacitarem para desenvolver este trabalho.

Aos Residentes do Grupo de Coloproctologia e Intestino Delgado do IAG/UFMG, pelo auxílio durante as cirurgias de onde obtivemos material para formar o banco de dados deste trabalho.

Aos Profs. que compuseram a Banca de Qualificação deste trabalho **Profa. Dra. Paula Vidigal, Prof. Dr. José Oyama, e Prof. Dr. Alfredo Barbosa**, pelas correções e sugestões que foram acatadas, contribuindo para o aprimoramento deste trabalho.

Aos pacientes que permitiram que as peças cirúrgicas fossem utilizadas neste trabalho, sem as quais, não seria possível a realização do mesmo.

“As pessoas mais felizes não têm as melhores coisas.

Elas sabem fazer o melhor das oportunidades que aparecem em seus caminhos.”

Clarice Lispector

RESUMO

O correto estadiamento do câncer colorretal é fator crucial no prognóstico, uma vez que determina o manejo mais adequado do paciente, podendo levar a melhora da sobrevida livre de doença. Um dos parâmetros considerados fundamentais no estadiamento patológico é o número de linfonodos dissecados nas peças cirúrgicas, o que varia amplamente, ficando com frequência, em número abaixo de doze, o mínimo a ser obtido nas peças cirúrgicas de CCR. Este estudo foi delineado a fim de avaliar se o uso de uma solução reveladora de linfonodos seria capaz de aumentar, de forma significativa, o número de linfonodos obtidos em peças de CCR e alterar o estadiamento patológico da doença. Foram avaliados os dados referentes a 780 peças cirúrgicas de CCR, divididas em dois grupos, o primeiro com 497 peças examinadas de maneira convencional (GC), sem o uso de solução reveladora e o segundo grupo com 283 peças cirúrgicas tratadas com a solução reveladora de linfonodos (GSRL). No GC obteve-se uma mediana de 15 linfonodos dissecados, enquanto no GSRL, o número obtido de linfonodos foi de 24 ($p < 0,0001$). Observou-se ainda, que a taxa de peças com menos de 12 linfonodos (pNx) diminuiu de 32,6% no grupo convencional para 9,2% no grupo com solução reveladora. Consequentemente, houve aumento do número de peças pN0, pN1, pN2 e pN3 no grupo com uso de solução reveladora, o que reflete melhor estadiamento, com seus possíveis benefícios relacionados à indicação mais adequada de terapia adjuvante e melhor controle da doença. Foi observado também, que em casos de tumores localizados nos cólons ao invés do reto, peças cirúrgicas mais extensas e pacientes com menos de 40 anos de idade é maior a possibilidade de estadiamento linfonodal que não o pNx. Obteve-se ainda nas peças do GSRL, nas quais foi feita dissecação convencional antes da aplicação da solução, um ganho significativo de linfonodos dissecados após a aplicação da solução. Percebeu-se também, que a dissecação convencional neste grupo foi significativamente mais eficiente do que aquela praticada no GC. O uso da solução reveladora de linfonodos é capaz de aumentar o número de linfonodos dissecados nas peças cirúrgicas de CCR, aumentando a acurácia do estadiamento patológico da doença. Seu uso deveria ser introduzido de forma mais ampla nos serviços de patologia gastrointestinal.

[Palavras chave: Câncer colorretal; estadiamento; patologia; linfonodos]

ABSTRACT

The correct staging of colorectal cancer (CRC) has been considered a crucial prognostic feature, since it determines the most appropriate management of the patient and may lead to improved disease-free survival. One of the key parameters considered in the pathological staging is the number of retrieved lymph nodes in surgical specimens. It is known that the more nodes obtained, the greater the chance of being found metastases, changing the staging and promoting the indication of adjuvant therapy. The number of retrieved lymph nodes varies widely, often staying at a number below twelve, the minimum value to be obtained in surgical specimens of CRC. This study was designed to assess whether the use of a lymph node revealing solution would be able to increase significantly the number of nodes retrieved in specimens of CCR and change the pathological staging of the disease. The data from 780 surgical specimens of CRC were divided into two groups, the first with 497 specimens examined in the conventional way and the second group of 283 surgical specimens treated with revealing solution of lymph nodes. A median of 15 nodes retrieved was obtained in the conventional group, whereas in the group treated with the revealing solution, the number of lymph nodes obtained was 24 ($p < 0.0001$). It was also observed that the rate of specimens with less than 12 lymph nodes (pNx) decreased from 32.6 % in the conventional group to 9.2 % in the group with revealing solution. Consequently there was an increase in the number of pN0, pN1, pN2 and pN3 stages in the group using the revealing solution. This fact reflects improvement in pathological staging with its possible benefits related to the most appropriate indication of adjuvant therapy and better disease control. It was also observed that in cases of tumors located in the colon rather than the rectum, with larger surgical specimens and younger patients there is a higher potential for lymph node staging other than pNx. Data were also obtained in specimens of GSRL in which conventional dissection was done before the application of the solution with significant gain of dissected lymph nodes after applying the solution. Conventional dissection in this group was also significantly more efficient than that practiced in the GC. The use of lymph node revealing solution is able to increase the harvest of lymph nodes in surgical specimens of CRC, increasing the accuracy of pathological staging of the disease. Its use should be introduced more widely in the gastrointestinal pathology services.

[Key words: Colorectal cancer, staging, pathology, lymph nodes]

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Processo de revelação utilizando-se a solução reveladora de linfonodos	12
FIGURA 2 - Linfonodo de 1 mm identificado após uso da solução reveladora .	13
FIGURA 3 - Linfonodos de 1 mm a 3mm identificados após uso da solução reveladora	13
FIGURA 4 - Distribuição topográfica dos tumores colorretais em 780 peças cirúrgicas examinadas	18
FIGURA 5 - Distribuição percentual dos tumores de acordo com sua invasão parietal em 780 peças cirúrgicas de CCR(pT).	19
FIGURA 6 - Número de linfonodos dissecados em peças cirúrgicas estudadas pelo método convencional (GC) e por meio da aplicação de solução reveladora de linfonodos (GSRL).....	25

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Número de linfonodos encontrados e recomendado em diversos estudos	6
TABELA 2 - Caracterização da amostra de acordo com o gênero e faixa etária (n = 780).	17
TABELA 3 - Caracterização da amostra de acordo com a localização do tumor, topografia, extensão do espécime e profundidade parietal (pT) (n = 780). 18	
TABELA 4 - Caracterização da amostra de acordo com o uso de solução reveladora de linfonodos, número de linfonodos dissecados, número de linfonodos metastáticos, razão de linfonodos metastáticos e número total de linfonodos, estadiamento linfonododal (pN) e números de peças Nx (n = 780).....	20
TABELA 5 - Análise comparativa entre o número de linfonodos dissecados (mediana) com a localização e a topografia do tumor.	21
TABELA 6 - Caracterização da amostra de acordo com o tipo e grau histológico, presença de invasão vascular, invasão linfática, invasão perineural e grau de resposta linfocítica (n = 780).....	22
TABELA 7 - Associação entre variáveis sócio-demográficas em relação aos grupos convencional (GC) e com solução reveladora de linfonodos (GSRL) (n = 780).	23
TABELA 8 - Associação entre a extensão do cólon, topografia, tipo e grau histológico entre os grupos convencional (GC) e com solução reveladora de linfonodos (GSRL) (n = 780).....	24
TABELA 9 - Associação entre a profundidade parietal do tumor (pT), número total de linfonodos, razão de linfonodos metastáticos, estadiamento linfonodal (pN) e número de peças Nx entre os grupos convencional (GC) e com solução reveladora de linfonodos (GSRL) (n = 780).....	26
TABELA 10 - Associação entre a resposta linfocítica e as invasões linfática, perineural e venosa entre os grupos convencional (GC) e com solução reveladora de linfonodos (GSRL) (n = 780).	27
TABELA 11 - Análise univariada da associação das variáveis sócio-demográficas com a quantidade de linfonodos dissecados em peças cirúrgicas de câncer colorretal (≥ 12 e < 12) (n = 780).	28

TABELA 12 - Análise univariada da associação das variáveis localização do tumor, extensão do espécime, profundidade de invasão parietal (pT) e uso de solução reveladora de linfonodos com a quantidade de linfonodos dissecados em peças cirúrgicas de câncer colorretal (≥ 12 e < 12) (n = 780).....	28
TABELA 13 - Análise univariada da associação das variáveis tipo e grau histológico, invasão linfática, invasão vascular, invasão perineural e resposta linfocítica com a quantidade de linfonodos dissecados em peças cirúrgicas de câncer colorretal (≥ 12 e < 12) (n = 780).....	29
TABELA 14 - Seleção dos modelos das variáveis candidatas à análise multivariada	30
TABELA 15 - Análise multivariada das variáveis faixa etária, localização do tumor, comprimento do espécime e uso de solução reveladora de linfonodos com relação à dissecação de doze linfonodos ou mais na peça cirúrgica. 31	
TABELA 16 - Análise da relação entre as variáveis uso de solução reveladora de linfonodos, gênero, faixa etária, localização do tumor, profundidade parietal (T) e tipo histológico com a extensão do espécime, número de linfonodos na peça, número de linfonodos metastáticos e razão metastática (n = 780). 32	
TABELA 17 - Análise da relação entre as variáveis grau histológico, invasão vascular, invasão linfática e invasão perineural com a extensão do espécime, número de linfonodos na peça, número de linfonodos metastáticos e razão metastática (n = 780).	33
TABELA 18 - Mediana de linfonodos dissecados no GSRL por meio de dissecação convencional e após aplicação da solução reveladora (n = 283).....	34
TABELA 19 - Resultados descritivos do número de linfonodos total obtidos, após dissecação convencional e após uso da solução reveladora.....	34
TABELA 20 - Número percentual de linfonodos obtidos por meio de dissecação convencional e após aplicação da solução reveladora de linfonodos 35	
TABELA 21 - Número de linfonodos obtidos pela dissecação convencional nos grupos GC e GSRL.....	35

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Processo de revelação utilizando-se a solução reveladora de linfonodos	12
FIGURA 2 - Linfonodo de 1 mm identificado após uso da solução reveladora .	13
FIGURA 3 - Linfonodos de 1 mm a 3mm identificados após uso da solução reveladora	13
FIGURA 4 - Distribuição topográfica dos tumores colorretais em 780 peças cirúrgicas examinadas	18
FIGURA 5 - Distribuição percentual dos tumores de acordo com sua invasão parietal em 780 peças cirúrgicas de CCR(pT).	19
FIGURA 6 - Número de linfonodos dissecados em peças cirúrgicas estudadas pelo método convencional (GC) e por meio da aplicação de solução reveladora de linfonodos (GSRL).....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC - American Joint Committee on Cancer

APM/ UFMG - Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Universidade Federal de Minas Gerais

ASCO - American Society of Clinical oncology

CAP - College of American Pathologists

CCR - Câncer Colorretal

GC - Grupo Convencional

GIST - Tumor do estroma gastrointestinal

GSRL - Grupo Solução Reveladora de Linfonodos

IAG – HC/UFMG - Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

NCI - National Cancer Institute

NICE- National Insitute of Clinical Excellence

SR - Solução reveladora (SR)

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNM - Tumor nodes metastases

UICC- International Union Against Cancer

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	18
2- OBJETIVOS.....	27
3- MÉTODO	28
3.1-Análise estatística.....	31
3.2- Aspectos éticos	33
4- RESULTADOS	34
5- DISCUSSÃO	53
6- CONCLUSÕES	65
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	66
8- ANEXOS	73

1- INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) figura entre as neoplasias malignas mais frequentes em todo o mundo, com mais de um milhão de novos casos por ano e altas taxas de morbidade e mortalidade. É responsável por aproximadamente 600.000 mortes anuais, 60% delas ocorrendo em países desenvolvidos⁽¹⁻⁶⁾. É o terceiro tipo de câncer mais comum entre os homens, e a segunda neoplasia mais prevalente entre as mulheres no mundo, ocupando o segundo lugar em mortalidade^(1, 5-8).

No Brasil, a estimativa de incidência para 2014 será de 15.070 casos novos de CCR em homens e 17.530 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 15,44 casos novos a cada 100.000 homens e 17,24 a cada 100.000 mulheres. O CCR é o segundo mais frequente na região sudeste 22,67/100.00 e o terceiro nas regiões Sul 20,43/100.00 e Centro-Oeste 12,22/100.000. Na região Norte ocupa a quarta posição 4,48/100.000, e na nordeste a quinta posição 6,19/100.000 entre os homens⁽⁸⁾. Entre as mulheres, o CCR ocupa o segundo lugar no sudeste e sul em incidência com 24,56/100.00 e 21,85/100.000, respectivamente. Está no terceiro lugar nas regiões nordeste (7,81/100.000) e centro-oeste (14,82/100.000). Na região norte é o quarto tipo de tumor mais frequente (5,30/100.000)⁽⁸⁾.

Na maioria dos casos, os tumores colorretais são esporádicos, oriundos de adenomas displásicos, lesões pré-malignas, que seguem a sequência adenoma-carcinoma, levando cerca de 10 anos para se desenvolver. Mutações no gene APC, são eventos precoces no desenvolvimento do CCR e ocorrem em mais de 70% dos adenomas. A sequência adenoma - carcinoma é ativada também pela mutação do oncogene KRAS e mutações inativando o gene supressor de tumor TP53. Essas mutações genéticas são acompanhadas de alterações no número e na estrutura dos cromossomos, levando a instabilidade cromossômica ⁽⁶⁾. Entretanto 15% dos cânceres

colorretais se desenvolvem por outras vias de eventos moleculares, principalmente aqueles oriundos de adenomas serrilhados⁽⁶⁾.

Os hábitos de vida estão intimamente relacionados ao aparecimento do CCR sendo considerados como fatores de risco a obesidade, o tabagismo, a ingestão de alimentos com alto teor de gordura animal e baixo consumo de fibras, o consumo excessivo de álcool, além do estresse; comportamentos, estes, comuns em regiões industrializadas^(6, 9, 10).

A análise anatomopatológica da extensão anatômica do tumor constitui o sistema de estadiamento TNM, proposta pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) e pela International Against Cancer (UICC). Esta classificação encontra-se bem estabelecida e aceita internacionalmente, permitindo melhor comunicação e interpretação de resultados obtidos com o tratamento e uma melhor interface entre cirurgiões, patologistas, imaginologistas, oncologistas clínicos, radioterapeutas e outros profissionais envolvidos com a doença. Classificações anatomopatológicas anteriores como as de Dukes e aquela modificada por Ástler e Collier não levavam em consideração o número de linfonodos envolvidos, assim como fatores clínicos relacionados, por isso estão praticamente abandonadas ⁽¹¹⁻¹³⁾.

Na classificação TNM são avaliados três componentes, onde T representa as características do tumor primário e a sua profundidade de invasão do tumor na parede (Tis-T4), N o status dos linfonodos regionais (N0-N3) e M a presença ou ausência de metástases a distância (M0-M1). A combinação de T N e M, permite a classificação da doença em um dos quatro estágios, com base na combinação dos achados: estágio 0 é Tis, N0 e M0, estágio I é T1 ou T2,N0,M0, estágio II é T3 ou T4, N0,M0, estágio III é qualquer T, N1 ou N2 e M0, estágio IV é qualquer T, qualquer N e M1 (ANEXO 1)⁽¹¹⁻¹³⁾.

O estadiamento pelo sistema TNM é considerado fundamental para avaliar a evolução dos pacientes após o tratamento cirúrgico do CCR, sendo considerado o único marcador consistente de prognóstico⁽¹¹⁻¹⁶⁾. Foi proposto em 1940 e a partir daí vem sofrendo alterações a cada 6 a 8 anos de acordo com as críticas e as novas questões levantadas em relação ao tema⁽¹⁵⁾.

Com o uso amplo da classificação TNM foi necessária sua particularização de acordo com os pontos de vista dos diversos especialistas envolvidos no manejo do CCR. Assim, atualmente é subclassificada em clínica, baseada nos exames pré-tratamento e exploração cirúrgica (cTNM), patológica, obtida pelos achados do exame anatomopatológico (pTNM), sendo que as duas classificações se complementam. Após tratamento neoadjuvante com radio e quimioterapia utiliza-se a classificação (yTNM). A classificação pode ser adaptada para a recorrência tumoral, sendo portanto (rTNM), para ultrassonografia utilizamos (uTNM) e para ressonância nuclear magnética (rmTNM)⁽¹¹⁻¹³⁾.

O tratamento do CCR consiste em cirurgia com radicalidade oncológica, ressecção em monobloco e ligadura alta dos vasos nutridores em sua origem⁽¹⁷⁾. O tratamento atual para estágios I e II do câncer de cólon e I de reto é a ressecção cirúrgica exclusiva com margens livres e linfadenectomia ampla. Para estágios II e III de câncer de reto, está indicada quimiorradioterapia, preferencialmente antes do tratamento cirúrgico. Quimioterapia sistêmica adjuvante está indicada em estágios III e IV do CCR^(1, 6, 18-21).

A indicação de tratamento quimioterápico adjuvante em pacientes com tumores de cólon em estágio II é ainda motivo de grande controvérsia. De modo geral está indicada na presença de fatores de mau prognóstico, como tumor pouco diferenciado, presença de infiltração vascular, linfática ou perineural, perfuração, obstrução e pT4 N0. Existem evidências que a quimioterapia adjuvante nestes

pacientes seja capaz de melhorar o prognóstico da doença⁽²²⁻²⁴⁾. Da mesma forma, número reduzido de linfonodos dissecados, isto é, menor do que 12, configurando classificação Nx, também tem sido considerado como indicação de quimioterapia adjuvante, no sentido de melhor tratar pacientes possivelmente subestadiados⁽²²⁻²⁴⁾.

O prognóstico desta neoplasia está diretamente relacionado ao estadiamento patológico acurado. A sobrevida em cinco anos dos estágios I e II do CCR, onde não há acometimento linfonodal, é maior que 75% e com acometimento linfonodal, estágio III leva a uma diminuição da sobrevida entre 30% a 60%⁽²⁵⁾.

Na sexta edição do manual da AJCC houve a expansão do estágio II e do estágio III no CCR em dois e três subestágios respectivamente. Curiosamente observou-se que a sobrevida dos pacientes com CCR no estágio IIIA era superior às aquelas no estágio IIB. Isso poderia ser atribuído a administração de quimioterapia para os pacientes do estágio III e não para os do estágio II, que poderiam ter sido subestadiados por inadequada amostra de linfonodos obtidos. Com isso, houve nova revisão e foi publicada a sétima edição, AJCC-7, que subdividiu o estágio II e reclassificou o estágio III. Dessa forma, o estágio II passou a ter o item IIC T4bN0M0 e no estágio III foram incluídos T1N2aM0 no estágio IIIA, T1N2bM0, T2Na-bM0 e T3N2aM0 no estágio IIIB e T4N1M0 no estágio IIIC⁽¹⁵⁾.

É importante salientar que esta edição descreve sete novos fatores prognósticos incluindo grau de regressão tumoral, margem circunferencial, células tumorais isoladas, invasão perineural, instabilidade de microssatélites, status da mutação KRAS e perda da heterozigotidade de 18q. Estes fatores foram descritos, mas ainda não incorporados na AJCC-7. Apesar de haver a constante intenção de melhorar o estadiamento prognóstico dos pacientes com CCR, mas ainda não se sabe o impacto destas mudanças com relação a este ponto⁽¹⁵⁾.

Baseados no estadiamento AJCC-6 e AJCC-7 tem sido mostrado que o número de linfonodos tem impacto na sobrevida global e na sobrevida livre de doença em 5 anos. Quando menos de 12 linfonodos são examinados, pacientes com CCR estágio I, II, e III têm sobrevida livre de doença em 5 anos de 94.5%, 80.3%, e 64.6% respectivamente, e sobrevida global em 5 anos de 80.4%, 63.5% e 51.7% respectivamente. Porém quando pelo menos 12 linfonodos são examinados, pacientes com CCR estágio I, II, III, têm sobrevida em 5 anos livre de doença de 95.7%, 88.4% e 71.6% respectivamente, e sobrevida global em 5 anos de 85.8%, 76.9% e 63% respectivamente^(15, 24).

A ocorrência de tumores estágio III pode ser maior que aquela relatada por causa da presença de linfonodos metastáticos não identificados, resultando em subestadiamento^(15, 24, 26). Portanto a obtenção de poucos linfonodos está associada a pior prognóstico e o aumento na obtenção de linfonodos tem efeito benéfico em termos de prognóstico^(15, 24, 27). Ainda em relação ao prognóstico, vários trabalhos têm demonstrado que a utilização da razão entre o número de linfonodos metastáticos sobre o número total de linfonodos (razão de linfonodos) seria um melhor preditor de sobrevida em pacientes no estágio III, conseguindo uma melhor estratificação de resultados neste grupo. A razão de linfonodos carece ainda de validação em estudos prospectivos^(1, 2, 16, 28).

A presença de metástases linfonodais norteiam a indicação de terapias adjuvantes, sendo forte fator preditor de sobrevida global e livre de doença. Dado a essa importância, o número de linfonodos tem sido incorporado a todos os sistemas de estadiamento atualmente aceitos^(4, 14, 18).

A identificação, dissecação e recuperação adequadas de linfonodos são, portanto, cruciais na análise anatomopatológica e estadiamento destes tumores, mas, frequentemente, ficam aquém do desejável^(14, 29-35).

As variações entre os números de linfonodos recuperados são grandes (TABELA 1) e as razões para isso são consideradas multifatoriais, incluindo técnica cirúrgica ^(24, 36), o cuidado e o esmero na dissecação linfonodal da peça cirúrgica e variações próprias do número de linfonodos inerentes ao paciente ^(24, 25, 36).

TABELA 1 - Número de linfonodos encontrados e recomendado em diversos estudos

Número de linfonodos dissecados em média/Número recomendado			
Autor	Ano	N	Número médio linfonodos/número recomendado
Scott Grace ⁽³⁷⁾	1989	103	6,1/ = 13 linfonodos
Goldstein ⁽³⁸⁾	2002	2427	18,4/30 tantos quanto possível
Cserni et al ⁽³⁹⁾	2002	123	12,4/ tantos quanto possível
Prandi et al ⁽⁴⁰⁾	2002	3248	*/> 12 linfonodos
Swanson et al ⁽⁴¹⁾	2003	35787	*/> 12 linfonodos
Xavier et al ⁽²⁰⁾	2009	74	24,5/ tantos quanto possível

*número médio total não informado/não avaliável.

Tsai *et al* sugerem que um mínimo de 18 linfonodos seria necessário para a obtenção de um estadiamento adequado⁽⁴²⁾. Choi *et al*, preconizam que o exame de 21 linfonodos ou mais, seria um fator prognóstico independente associado com a sobrevida livre de doença^(42, 43).

Cserni demonstrou que a retirada de 24 linfonodos possibilita identificação de 46,3% - 55% de linfonodos positivos em paciente pT3, sendo que esta taxa aumenta com o número de linfonodos dissecados, chegando a 74% quando este número exceder a 25 linfonodos⁽³⁹⁾.

O estudo de Scott *et al* com 50 casos de tumores no estágio Dukes C estabeleceu a necessidade de se examinar 13 linfonodos para garantir 94% de acerto na avaliação das metástases linfonodais⁽³⁷⁾.

Por outro lado, de forma bastante discrepante, Hernanz *et al*/ demonstraram que se seis linfonodos fossem examinados a probabilidade de se encontrar pelo menos um linfonodo metastático era de 95% e poderia chegar a 99% se 10 linfonodos fossem examinados⁽⁴⁴⁾.

Goldstein demonstrou que a obtenção de 18 linfonodos diminui a chance de subestadiamento propiciando uma sobrevida de 75,8% em 5 anos, quando devidamente tratado. Por outro lado, na dissecação de 7 linfonodos ou menos, esta porcentagem cai para 62,2% o que alerta para o risco da não extirpação, à cirurgia, de linfonodos acometidos⁽³⁸⁾.

Cianchi *et al* sugerem que um mínimo de 9 linfonodos seriam suficientes para predizer a ausência de linfonodos positivos⁽³³⁾.

Swanson *et al* estratificaram pacientes com câncer colônico T3N0 em três grupos de acordo com o número de linfonodos examinados e encontraram que um mínimo de 13 linfonodos deveriam ser examinados para se considerar que o câncer não apresenta metástases linfonodais ⁽⁴¹⁾.

É notória a variabilidade do número de linfonodos obtidos em espécimes de CCR nos diversos estudos, assim como as recomendações do número mínimo de linfonodos a serem dissecados^(33, 37-39, 41, 42, 44, 45).

Não existe, portanto, consenso sobre o número mínimo necessário de linfonodos que deveriam ser avaliados para a obtenção de estadiamento adequado do CCR. O American Joint Committee on Cancer (AJCC), American Society of Clinical Oncology (ASCO), College of American Pathologists (CAP) e a UICC consideram doze, como o número mínimo de linfonodos a serem dissecados em peças cirúrgicas de CCR, principalmente na ausência de metástases^(18, 24, 34, 37, 38, 45, 46). Em 2004 o Instituto Nacional de Excelência Clínica (NICE) do Reino Unido, reviu as evidências da

necessidade de 12 linfonodos e recomendou este número de linfonodos como o mínimo a ser examinado em peças cirúrgicas de CCR^(36, 47).

Por outro lado, alguns autores acreditam que não deveria ser estipulado um número mínimo de linfonodos a ser obtido^(18, 33, 38, 43, 48). Outros grupos de pesquisa sugerem ainda que seria necessário um número médio muito maior de linfonodos, em torno de 40, para se estadiar adequadamente o CCR, notadamente, em seus estágios iniciais^(20, 43, 48).

A probabilidade de se encontrar metástases linfonodais aumenta com o número de linfonodos dissecados^(24, 38, 48, 49). Portanto, todos os esforços se justificam a fim de se aprimorar a qualidade do exame anatomopatológico das peças cirúrgicas de CCR, com dissecação do maior número possível, senão de todos os linfonodos presentes^(19-21, 33, 34, 50).

A qualidade do exame anatomopatológico, no entanto, requer do patologista dedicação e tempo. A laboriosa tarefa de dissecação pelo método convencional se baseia na pesquisa visual e tátil dos linfonodos de permeio ao tecido adiposo do mesocólon, inclusive dos linfonodos com até 1 a 2 mm de diâmetro, que também podem ser acometidos por metástases^(14, 20, 34, 43, 51, 52).

A ampla variação no número de linfonodos dissecados, em diferentes serviços de patologia cirúrgica, registrada na literatura, assim como sua baixa média falam a favor da necessidade da promoção de métodos que incrementem o número desses linfonodos, com destaque para os métodos químicos que empregam soluções reveladoras de linfonodos (SR). Estas têm o intuito de facilitar o trabalho do patologista, assim como fazê-lo encontrar diminutos linfonodos que não seriam facilmente encontrados na dissecação convencional^(19, 20, 29, 37-41, 50, 52-55).

Hida *et al* adicionaram azul de metileno ao formaldeído, seguido por uma prolongada imersão em álcool e acetona para revelar pequenos linfonodos por

transiluminação. Herrera-Ornelas *et al* usaram concentrações progressivas de álcool. Schmitz-Moormam e colegas usaram acetona e xilol, enquanto Koren *et al* desenvolveram uma solução que consistia na associação de vários fixantes e solventes de gordura tradicionais de fácil execução e sem custo adicional elevado^(51, 54, 56, 57).

Em estudo anterior, o Grupo de Patologia do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (IAG/HC-UFMG) avaliou a experiência inicial com um método alternativo para tornar mais fácil e eficaz a análise de linfonodos no CCR. Empregando-se solução reveladora de linfonodos, modificada da técnica proposta por Koren *et al*, para evidenciar mais facilmente os linfonodos, obteve-se, significativamente, maior número de gânglios dissecados, quando comparados aos resultados do método de dissecação convencional.^(20, 54, 58)

Por estes motivos, a avaliação do número de linfonodos obtidos em peças cirúrgicas de CCR antes e após a utilização rotineira deste tipo de solução reveladora deve ser estudada, no sentido de se avaliar seu resultado no estadiamento patológico do CCR.

2- OBJETIVOS

Avaliar o número de linfonodos dissecados em peças cirúrgicas de câncer colorretal (CCR) pelo método convencional e com a utilização da solução reveladora de linfonodos;

Comparar o estadiamento patológico do CCR em peças cirúrgicas examinadas pelos método convencional e com a utilização de solução reveladora de linfonodos;

Avaliar outros possíveis fatores preditores, clínicos e patológicos, para a obtenção de número igual ou maior a doze linfonodos em peças cirúrgicas de CCR.

Comparar o número de linfonodos dissecados antes e após a aplicação da solução reveladora de linfonodos nas mesmas peças cirúrgicas.

3- MÉTODO

Este é um estudo retrospectivo comparativo realizado a partir da análise de um banco de dados prospectivo, desenvolvido no Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (IAG/HC-UFMG) e no Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG (APM/UFMG), no período de janeiro de 2000 a julho de 2012.

A partir de janeiro de 2000, todas as peças cirúrgicas de CCR passaram a ser analisadas de forma sistematizada, mediante a utilização de protocolo padronizado do APM/UFMG e processadas sob supervisão de docentes especialistas em patologia do trato gastrointestinal (APÊNDICE 2).

A partir de agosto de 2007, o tecido adiposo mesocólico de todas estas peças cirúrgicas passou a ser submetido a tratamento com solução reveladora de linfonodos, composta por 65% de álcool etílico a 95%, 20% de éter dietílico, 5% de ácido acético glacial e 10% de formaldeído a 10% em três banhos de doze horas cada, com volume suficiente para cobrir todo o espécime. A partir do isolamento e identificação dos linfonodos, os mesmos foram processados, fatiados e examinados individualmente, independente de seu tamanho (FIGURAS 1, 2 e 3). Esta solução foi adaptada da fórmula proposta por Koren et al⁽⁵⁴⁾ com alguns ajustes para adequação à rotina do APM (APÊNDICE 1).

Foram estudadas 780 peças cirúrgicas de pacientes de ambos os sexos com CCR, submetidos a tratamento cirúrgico pelo Grupo de Coloproctologia e Intestino Delgado do IAG/HC-UFMG. Destas, 497 peças que compuseram o Grupo Convencional (CG), foram tratadas pelo método tradicional, isto é, com a palpação da gordura mesocólica para identificação dos linfonodos, sem utilização da solução reveladora de linfonodos (janeiro de 2000 a julho de 2007). Todas as demais 283 peças

foram tratadas com a solução reveladora de linfonodos, após dissecação convencional (n= 188) ou diretamente, isto é, sem a realização da dissecação manual prévia de linfonodos (agosto de 2007 a julho de 2012), correspondendo ao grupo solução reveladora (GSRL).

Desta forma, das 283 peças cirúrgicas nas quais utilizou-se a solução reveladora de linfonodos, foi possível a obtenção do número de linfonodos dissecados pelo método convencional e, na sequência, com a utilização da solução reveladora no mesmo espécime, em 188 peças.

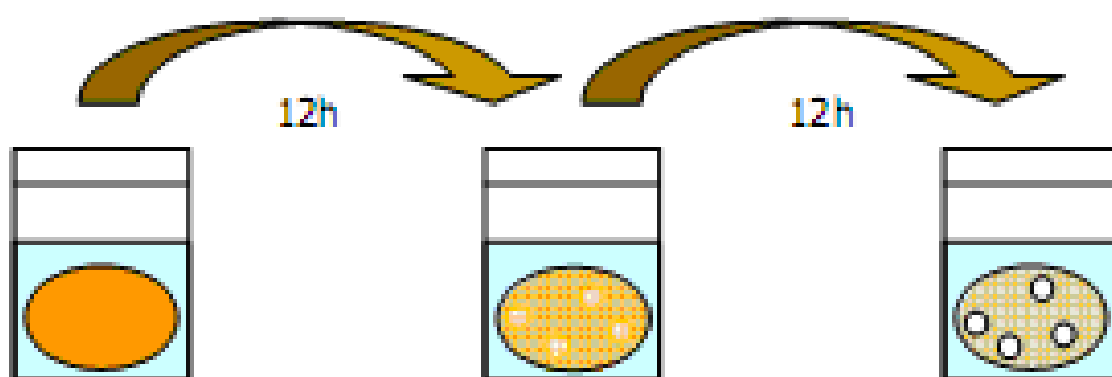


FIGURA 1 - Processo de revelação utilizando-se a solução reveladora de linfonodos

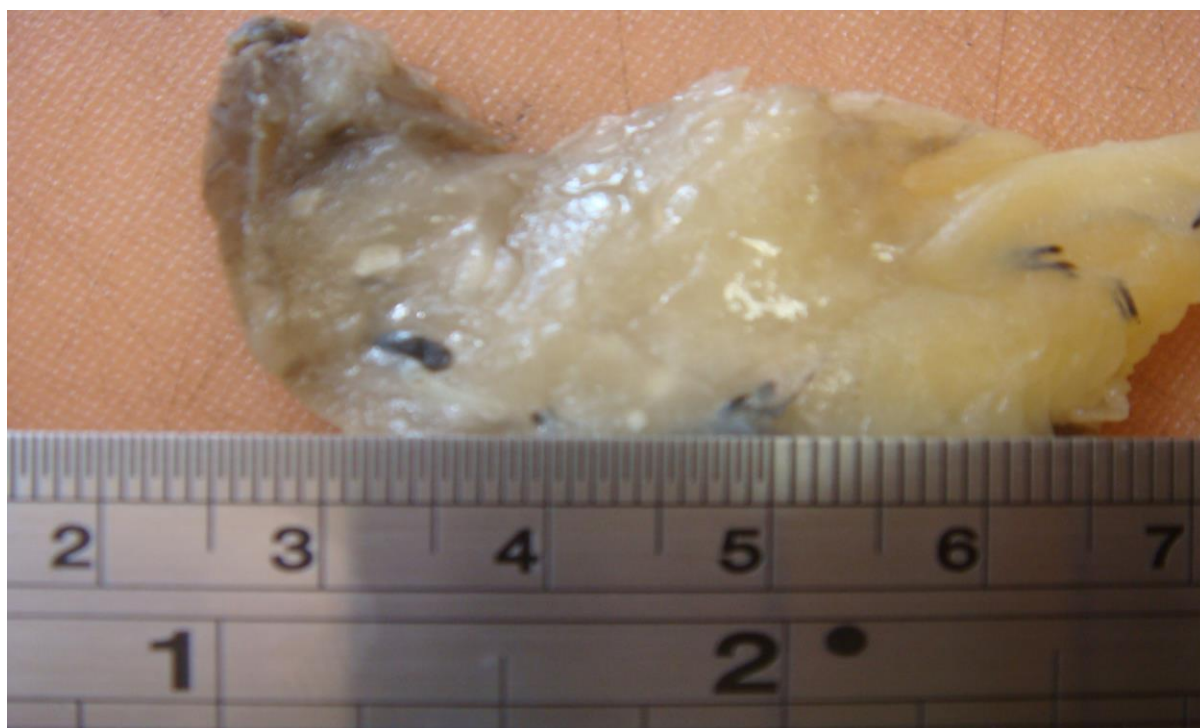


FIGURA 2 - Linfonodo de 1 mm identificado após uso da solução reveladora

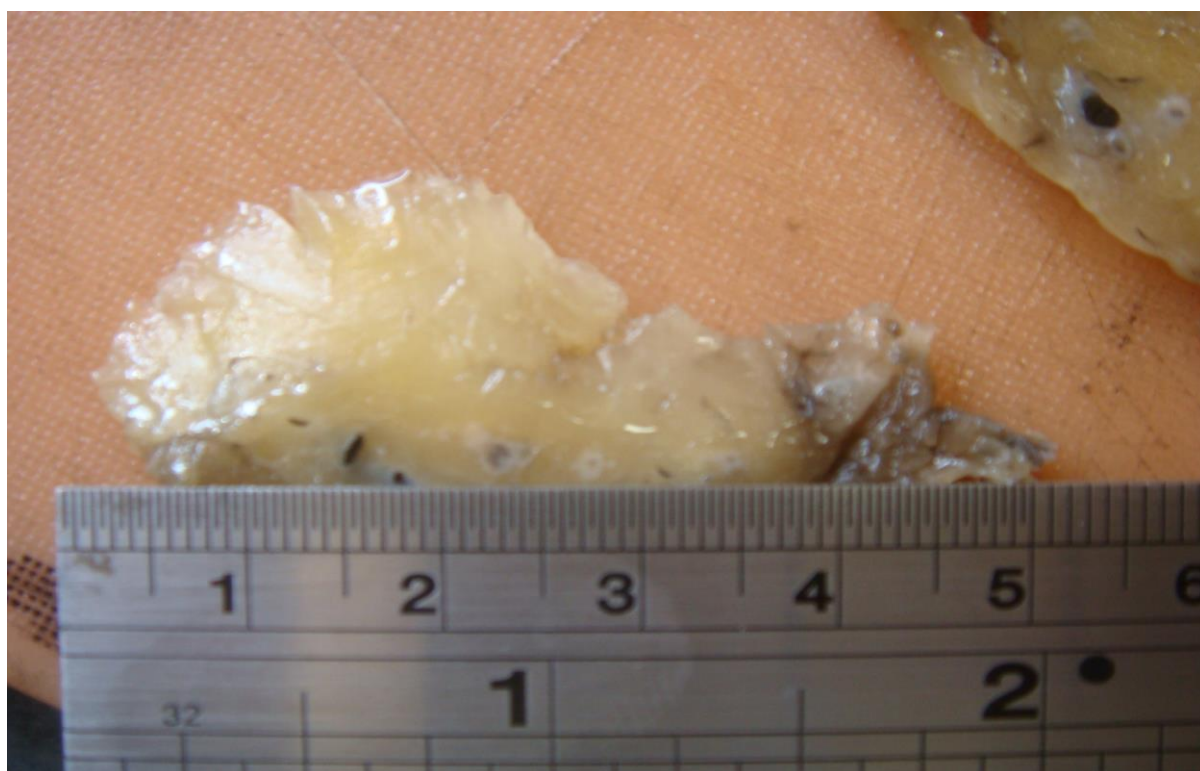


FIGURA 3 - Linfonodos de 1 mm a 3mm identificados após uso da solução reveladora

Foram incluídos pacientes com câncer colorretal com 18 anos ou mais, representado em suas variantes: adenocarcinoma sem outra especificação, mucinoso, anel de sinete, adenoescamoso, escamoso e indiferenciado. Peças cirúrgicas de pacientes com tumores carcinoides, linfomas, tumores derivados do estroma (GIST) e sarcomas foram excluídas, assim como aqueles casos nos quais os dados no exame anatomopatológico foram considerados insuficientes.

Foram analisados dados referentes ao gênero e idade dos pacientes, a localização topográfica dos tumores (cólon direito considerado como até a flexura esplênica, cólon esquerdo distalmente a flexura esplênica e reto) e àqueles relacionados ao estudo anatomopatológico. Deste último foram considerados o tipo histológico, o grau de diferenciação tumoral, a profundidade da invasão tumoral, a presença de resposta linfocitária, a invasão vascular, linfática e perineural, o número de linfonodos total e de linfonodos acometidos por metástases, assim como a razão de linfonodos metastáticos

Todos os dados foram coletados e armazenados em banco de dados do programa de computador : SPSS versão 20.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

3.1-Análise estatística

Os dados foram caracterizados através das frequências absolutas e porcentagens para as variáveis categóricas. Para as variáveis quantitativas, que não tinham distribuição normal, foram calculadas medianas e intervalo interquartil (IQR). Para se testar a normalidade da amostra foi utilizado o Teste de Shapiro Wilk. Para a análise de associação das variáveis qualitativas do estudo, e solução reveladora de linfonodos, foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson assintótico, sendo o teste de

Mann-Whitney utilizado quando as variáveis quantitativas não tinham distribuição normal.

Para variáveis qualitativas com mais do que duas categorias que tiveram associação com a solução reveladora foi acrescentada a análise de resíduos. O valor do resíduo foi considerado como sendo de baixa frequência para valores <

-1,96 enquanto valores > +1,96 foram considerados como alta frequência, já os valores no intervalo > -1,96 e < +1,96 não tiveram frequências relevantes.

Na análise de associação das variáveis do estudo com o número total de linfonodos categorizada por ≥ 12 e < 12 utilizou-se o modelo de regressão logística multivariado. Iniciou-se pelo ajuste do modelo de regressão logística univariado com as variáveis de interesse, todos os resultados do modelo univariado que tiveram valores-p menores que 0,20 foram considerados como variáveis candidatas ao modelo multivariado. Ajustou-se o modelo completo com todas as variáveis candidatas e passo-a-passo foram retiradas as variáveis com maiores valores-p até o modelo final onde todas as variáveis foram significativas ao nível de 0,05. O modelo foi considerado adequado pelo teste de Hosmer & Lemeshow.

As variáveis extensão da peça cirúrgica, número total de linfonodos, linfonodos acometidos e razão de linfonodos, foram comparadas em relação a algumas variáveis qualitativas do estudo utilizando-se os testes Mann Whitney e Kruskal-Wallis, uma vez que as mesmas não apresentaram distribuição normal.

Para as variáveis que foram significativas na comparação pelo Kruskal-Wallis foram realizadas comparações múltiplas 2 a 2 através da correção de Bonferroni (nível de significância = $0,05 / \text{número de comparações}$), juntamente com o teste de Mann-Whitney. O nível de significância utilizado foi de 0,05.

A comparação dos linfonodos dissecados de forma convencional e com solução reveladora nas mesmas peças foi realizada por meio do teste de Wilcoxon,

uma vez que foi constatada distribuição não normal, pelo teste Shapiro Wilk. Na comparação da dissecação convencional nos GC e GSRL, previamente a aplicação da solução reveladora foi utilizado o teste Mann Whitney pois também não foi observada distribuição normal.

A análise estatística foi realizada pelo software SPSS versão 20.0, (SPSS Inc.Chicago, IL, EUA).

3.2- Aspectos éticos

O projeto inicial relacionado ao estudo sobre a utilização de solução reveladora de linfonodos (Xavier, RGR & Nogueira AMMF) foi aprovado pelo COEP/UFMG (parecer 449/05) e pela Diretoria de Ensino, pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas da UFMG (parecer 108/05) (ANEXOS 2 e 3). O presente estudo seguiu a mesma linha de pesquisa, utilizando o mesmo parecer.

Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes de se submeterem ao tratamento cirúrgico, concordando com a liberação do espécime ressecado para estudo anatomopatológico (APÊNDICE 3 letra E, item 2) e uso de todos os dados referentes a seu tratamento em pesquisas e publicações científicas (APÊNDICE 3; item 7).

4- RESULTADOS

A maioria dos 780 pacientes era do sexo feminino (57,4%) com a idade variando de 20 a 100 anos (mediana = 62), com 80,3% dos pacientes pertencentes à faixa etária entre 40 e 79 anos (TABELA 2).

A localização topográfica mostrou predomínio das lesões no cólon esquerdo (337 ou 43,2%) (FIGURA 4). Em relação a extensão da peça cirúrgica, a média foi de 25 cm.

Em relação à profundidade do tumor, a maioria dos espécimes apresentava tumores do tipo T3, atingindo a túnica externa (61,4%), como demonstrado na (TABELA 3) e (FIGURA 5).

TABELA 2 - Caracterização da amostra de acordo com o gênero e faixa etária (n = 780).

VARIÁVEIS	n (%)
Gênero	
Masculino	332 (42,6)
Feminino	448 (57,4)
Idade (anos)	
Mediana (IQR)	62 (23)
Faixa etária (anos)	
≤ 39	52 (6,7)
≥ 40 e ≤ 79	626 (80,3)
≥ 80	87 (11,2)
Sem informação	15 (1,9)

TABELA 3 - Caracterização da amostra de acordo com a localização do tumor, topografia, extensão do espécime e profundidade parietal (pT) (n = 780).

VARIÁVEIS	n (%)
Localização do Tumor	
Ceco	88 (11,3)
Cólon ascendente	86 (11,0)
Flexura hepática	24 (3,1)
Cólon Transverso	49 (6,3)
Flexura esplênica	17 (2,2)
Cólon descendente	53 (6,8)
Sigmoide	184 (23,6)
Reto sigmoide	83 (10,6)
Reto	196 (25,1)
Topografia	
Esquerda	337 (43,2)
Direita	246 (31,7)
Reto	196 (25,1)
Extensão do espécime (cm)	
Mediana (IQR)	25 (14)
pT	
T1	42 (5,4)
T2	149 (19,1)
T3	479 (61,4)
T4	109 (14,0)
Tis	1 (0,1)

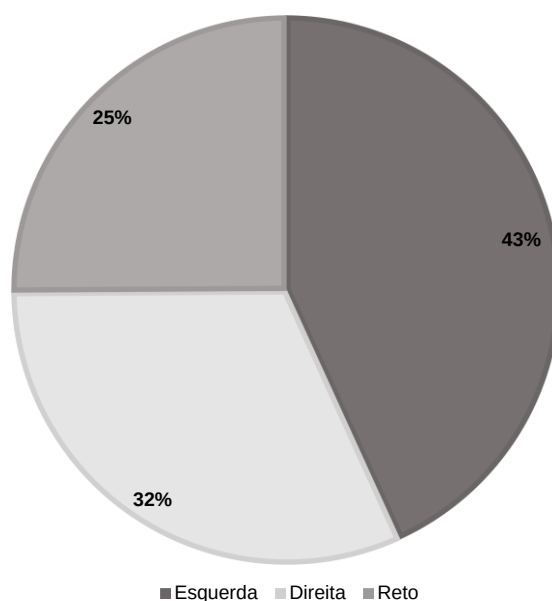


FIGURA 4 - Distribuição topográfica dos tumores colorretais em 780 peças cirúrgicas examinadas

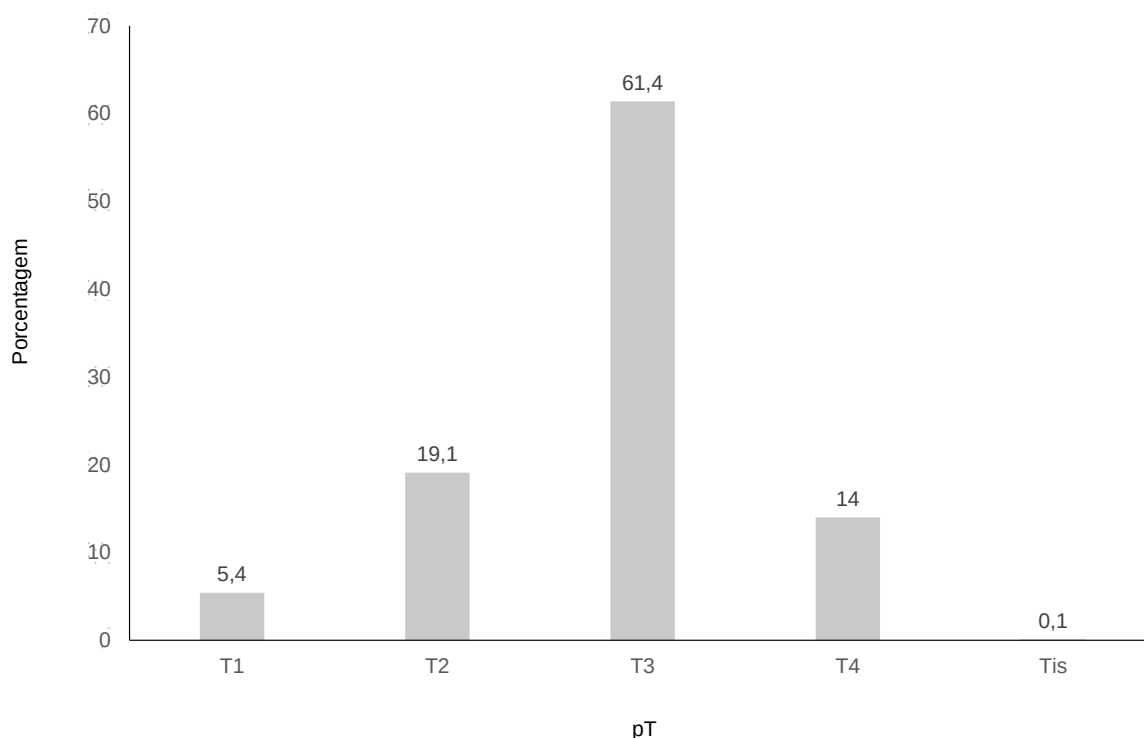


FIGURA 5 - Distribuição percentual dos tumores de acordo com sua invasão parietal em 780 peças cirúrgicas de CCR(pT).

A mediana do número de linfonodos dissecados, considerando-se o total de peças de ambos os grupos (GC e GSRL) foi 18, com 75,9% das peças com 12 ou mais linfonodos. A presença de linfonodos metastáticos foi verificada em 334 peças cirúrgicas (42,8%), sendo que 57,4% dos espécimes tinham uma razão de linfonodos $<0,05$. A maior parte das peças (39,7%) encontravam-se livres de metástases linfonodais (pN0), sendo que até 3 linfonodos metastáticos foram encontrados em 19%. Em 188 peças (24%) foram encontrados menos do que 12 linfonodos

(TABELA 4).

Com relação à distribuição linfonodal de acordo com a topografia do tumor, observou-se um número significativamente maior de linfonodos nos cólons ascendente e descendente, quando comparados ao reto. Como um todo, observa-se também maior

número de linfonodos nos cólons direito e esquerdo, quando comparados com o reto (TABELA 5).

TABELA 4 - Caracterização da amostra de acordo com o uso de solução reveladora de linfonodos, número de linfonodos dissecados, número de linfonodos metastáticos, razão de linfonodos metastáticos e número total de linfonodos, estadiamento linfonododal (pN) e números de peças Nx (n = 780).

VARIÁVEIS	n (%)
Solução reveladora	
Sim	283 (36,3)
Não	497 (63,7)
Número de linfonodos	780
Mediana (IQR)	18 (15)
Número de linfonodos	
<12	188 (24,1)
≥12	592 (75,9)
Linfonodo positivo	
Sim	334 (42,8)
Não	445 (57,1)
Sem informação	1 (0,1)
Quantidade linfonodos positivos	0 (3)
Mediana (IQR)	
Razão de linfonodos metastáticos e linfonodos total	
Mediana (IQR)	0 (0,15)
Faixa da razão de linfonodos metastáticos	
< 0,05	448 (57,4)
0,05 e 0,19	135 (17,3)
0,2 e 0,39	84 (10,8)
0,4 e 1,0	77 (9,9)
Sem informação	36 (4,6)
pN	
PN1	148 (19,0)
PN2	127 (16,3)
PN3	7 (0,9)
PNX	188 (24,1)
PN0	310 (39,7)

TABELA 5 - Análise comparativa entre o número de linfonodos dissecados (mediana) com a localização e a topografia do tumor.

VARIÁVEIS	MEDIANA (IQR)	p
Topografia		
Esquerda	19 (16)	<0,0001 ¹
Direita	20 (16)	
Reto	15 (13)	

¹ Teste Kruskal Wallis; Direito x Esquerdo p=0,053; Direito x Reto p<0,0001 e Esquerdo x Reto p<0,0001.

O tipo histológico mais comum foi o adenocarcinoma (90,4%), sendo que o grau histológico moderadamente diferenciado foi o mais prevalente. A resposta linfocítica foi considerada discreta na maior parte das peças examinadas (51,2%). Invasão linfática ocorreu em 52,7% das peças cirúrgicas, enquanto as invasões vascular e perineural ocorreram em cerca de 25% dos casos, como demonstrando na TABELA 6.

TABELA 6 - Caracterização da amostra de acordo com o tipo e grau histológico, presença de invasão vascular, invasão linfática, invasão perineural e grau de resposta linfocítica (n = 780).

VARIÁVEIS	n (%)
Grau Histológico	
Bem diferenciado	124 (15,9)
Moderadamente diferenciado	612 (78,5)
Pobrememente diferenciado	42 (5,4)
Indiferenciado	2 (0,3)
Tipo histológico	
Adenocarcinoma	705 (90,4)
Mucinoso	66 (8,5)
Célula em sinete	8 (1,0)
Adenoescamoso	1 (0,1)
Grau de resposta linfocítica	
Ausente	218 (27,9)
Discreta	399 (51,2)
Moderada	131 (16,8)
Acentuada	28 (3,6)
Invasão Vascular	
Sim	199 (25,5)
Não	580 (74,4)
Sem informação	1 (0,1)
Invasão Linfática	
Sim	411 (52,7)
Não	368 (47,2)
Sem informação	1 (0,1)
Invasão Neural	
Sim	206 (26,4)
Não	573 (73,5)
Sem informação	1 (0,1)

Com relação às análises comparativas entre as variáveis do estudo e os grupos GC e GSRL, descritas nas TABELAS 7 a 10, observou-se diferença significativa nas medianas de extensão do espécime, tendo sido maior aquele obtido no GSRL (26cm) do que no CG (24cm), com $p=0,025$. Também foi observada diferença entre os

grupos em termos de grau histológico. Observou-se a ocorrência de mais pacientes com tumores moderadamente diferenciados no GSRL e tumores mais bem diferenciados no GC.

TABELA 7 - Associação entre variáveis sócio-demográficas em relação aos grupos convencional (GC) e com solução reveladora de linfonodos (GSRL) (n = 780).

VARIÁVEIS	GC (n=497)	GSRL (n=283)	TOTAL	p
Faixa etária (anos)				
<= 39	35 (7,0)	17 (6,3)	52 (6,8)	0,886 ¹
>=40 e <= 79	407 (81,9)	219 (81,7)	626 (81,8)	
>= 80	55 (11,1)	32 (11,9)	87 (11,4)	
Total	497	268	765	
Gênero				
Feminino	288 (57,9)	160 (56,5)	448 (57,4)	0,702 ¹
Masculino	209 (42,1)	123 (43,5)	332 (42,6)	
Total	497	283	780	

1 Teste Qui-quadrado Assintótico

Não houve diferença significativa dos grupos com solução e sem solução entre gênero e idade.

TABELA 8 - Associação entre a extensão do cólon, topografia, tipo e grau histológico entre os grupos convencional (GC) e com solução reveladora de linfonodos (GSRL) (n = 780).

VARIÁVEIS	GC (n=497)	GSRL (n=283)	TOTAL	p
Topografia				
Esquerda	215 (43,3)	122 (43,1)	337 (43,2)	0,988 ¹
Direita	158 (31,8)	89 (31,4)	247 (31,7)	
Reto	124 (24,9)	72 (25,4)	196 (25,1)	
Tipo histológico				
Adenocarcinoma	443 (89,1)	262 (92,6)	705 (90,4)	0,135 ¹
Mucinoso	47 (9,5)	19 (6,7)	66 (8,5)	
Célula em sinete	7 (1,4)	1 (0,4)	8 (1,0)	
Adenoescamoso	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,1)	
Extensão da peça (cm)				
	24 (15)	26 (11)	-	0,025 ²
Grau histológico				
Indiferenciado	1 (0,2)	1 (0,4)	2 (0,3)	<0,0001 ¹
Pouco dif.	24 (4,8)	18 (6,4)	42 (5,4)	
Moderado dif.	366 (73,6)*	246 (86,9)**	612 (78,5)	
Bem dif.	106 (21,3)**	18 (6,4)*	124 (15,9)	

1 Teste Qui-quadrado Assintótico; 2 Teste Mann Whitney

* Mais casos de tumores moderadamente diferenciados no grupo com solução reveladora

** Mais casos de tumores bem diferenciados no grupo sem solução

Em relação ao estadiamento linfonodal foram encontradas diferenças significativas entre os grupos. A mediana de linfonodos dissecados foi significativamente maior no GSRL (24) do que no GC (15) com $p < 0,0001$ (FIGURA 6). Maior número de casos N0 foi observado no GSRL. Por sua vez, o número de casos NX foi significativamente maior no GC (TABELA 9).

Não houve diferença significativa no número de linfonodos acometidos. Porém observa-se nítido aumento percentual de todas as categorias de pN no GSRL, associada à diminuição do número de peças Nx neste grupo, ou seja 9,2% contra 32,6% no GC (TABELA 9).

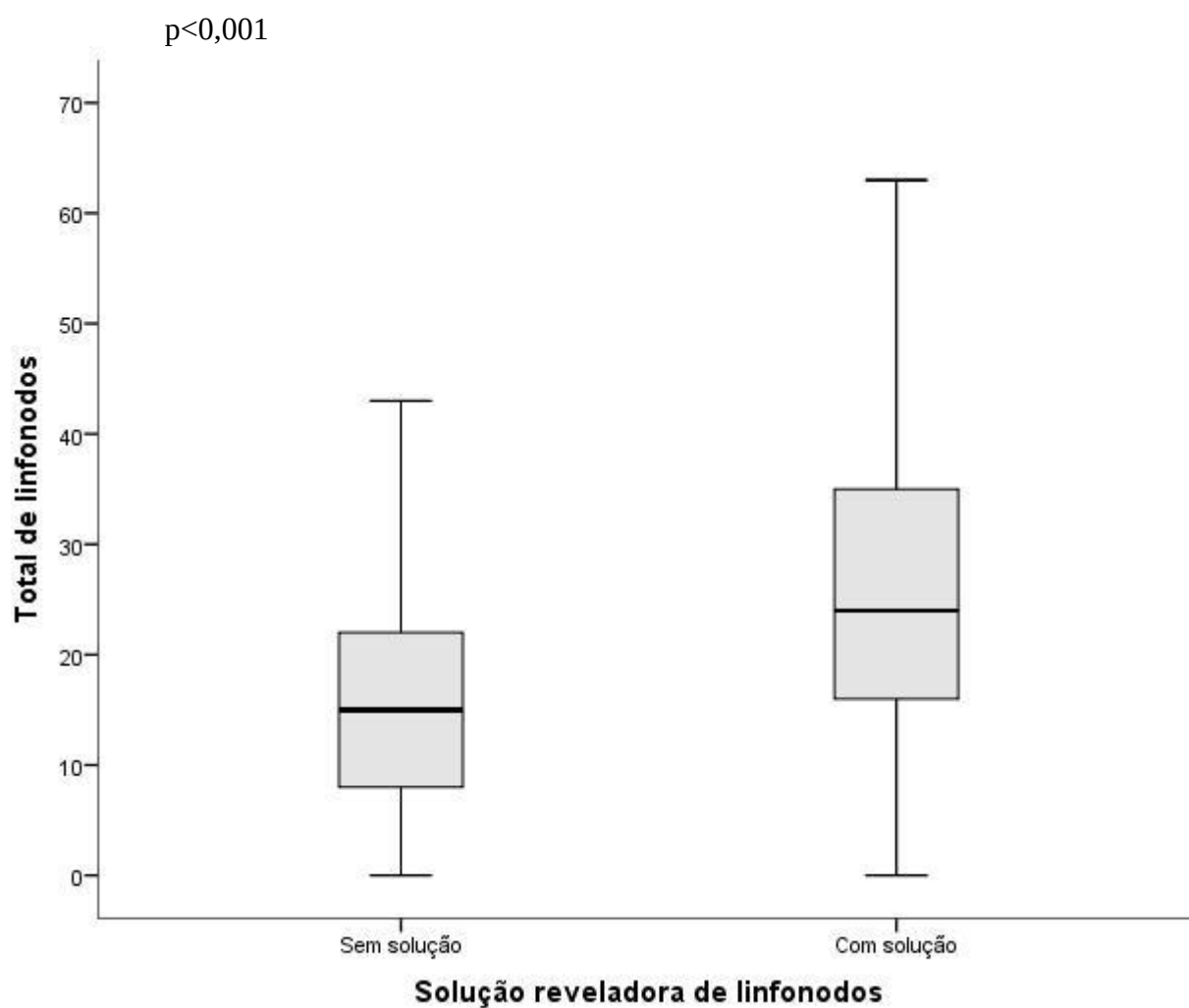


FIGURA 6 - Número de linfonodos dissecados em peças cirúrgicas estudadas pelo método convencional (GC) e por meio da aplicação de solução reveladora de linfonodos (GSRL).

TABELA 9 - Associação entre a profundidade parietal do tumor (pT), número total de linfonodos, razão de linfonodos metastáticos, estadiamento linfonodal (pN) e número de peças Nx entre os grupos convencional (GC) e com solução reveladora de linfonodos (GSRL) (n = 780).

VARIÁVEIS	GC (n=497)	GSRL (n=283)	TOTAL (n=780)	p
Profundidade				
T1	21 (4,2)	21 (7,4)	42 (5,4)	<0,0001 ¹
T2	97 (19,5)	52 (18,4)	149 (19,1)	
T3	327 (65,8)**	152 (53,7)*	479 (61,4)	
T4	52 (10,5)*	57 (20,1)**	109 (14,0)	
Tis	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,1)	
Linfonodos total				
Mediana (IQR)	15,0 (14,0)	24,0 (19,0)	18 (15)	<0,0001 ²
Linfonodos acometidos				
Mediana (IQR)	0 (2)	0 (3)	0 (3)	0,748 ²
Razão de linfonodos metastáticos				
Linfonodo positivo				
Sim	214 (43,1)	120 (42,4)	334 (42,8)	0,859 ¹
Não	283 (56,9)	163 (57,6)	446 (57,2)	
pN				
N0	172 (34,6)*	138 (49,8)**	310 (39,7)	<0,0001 ¹
N1	86 (17,3)	62 (21,9)	148 (19,0)	
N2	74 (14,9)	53 (18,7)	127 (16,3)	
N3	3 (0,6)	4 (1,4)	7 (0,9)	
Nx	162 (32,6)**	26 (9,2)*	188 (24,1)	
NX				
Sim	162 (32,6)	26 (9,2)	188 (24,1)	<0,0001 ¹
Não	335 (67,4)	257 (90,8)	592 (75,9)	

1 Teste Qui-quadrado de Pearson assintótico; 2 Teste Mann Whitney; *Resíduo ajustado <- 1,96 e **Resíduo ajustado >+1,96

Com relação às outras variáveis histopatológicas avaliadas, observou-se maior invasão perineural nas peças cirúrgicas do GSRL. Com relação à invasão vascular e linfática e à resposta linfocítica não foi observada diferença entre os grupos (tabela 10).

TABELA 10 - Associação entre a resposta linfocítica e as invasões linfática, perineural e venosa entre os grupos convencional (GC) e com solução reveladora de linfonodos (GSRL) (n = 780).

VARIÁVEIS	GC	GSRL	TOTAL	p
Resposta linfocítica (n=777)				
Ausente	130 (26,2)	88 (31,4)	218 (28,1)	<0,201 ¹
Discreta	259 (52,1)	141 (50,4)	400 (51,5)	
Moderada	86 (17,3)	45 (16,1)	131 (16,9)	
Acentuada	22 (4,4)	6 (2,1)	28 (3,6)	
Invasão linfática (n=778)				
Sim	263 (52,9)	147 (52,3)	410 (52,7)	0,871 ¹
Não	234 (47,1)	134 (47,7)	368 (47,3)	
Invasão neural (n=778)				
Sim	94 (18,9)	111 (39,5)	205 (26,3)	<0,0001 ¹
Não	403 (81,1)	170 (60,5)	573 (73,7)	
Invasão venosa (n=779)				
Sim	123 (24,7)	76 (27,0)	199 (25,5)	0,498 ¹
Não	374 (75,3)	206 (73,0)	580 (74,5)	

1 Teste Qui-quadrado de Pearson assintótico

Na análise univariada entre os grupos de peças cirúrgicas com doze ou mais linfonodos dissecados (pN0-1-2) e com menos de 12 linfonodos dissecados (pNx) observou-se, dentre as variáveis sócio-demográficas e patológicas analisadas, diferença estatisticamente significativa com relação à faixa etária, localização do tumor, comprimento do espécime cirúrgico, uso da solução reveladora de linfonodos e invasão perineural.

Pacientes com menos de 40 anos tiveram significativamente mais peças cirúrgicas com doze ou mais linfonodos dissecados. Da mesma maneira, tumores localizados em cólons proximais, o uso da solução reveladora de linfonodos e a invasão perineural estiveram significativamente associados com peças com 12 ou mais linfonodos dissecados (TABELAS 11, 12 e 13). Tais variáveis foram candidatas, portanto, ao modelo multivariado (TABELA 15).

TABELA 11 - Análise univariada da associação das variáveis sócio-demográficas com a quantidade de linfonodos dissecados em peças cirúrgicas de câncer colorretal (≥ 12 e < 12) (n = 780).

VARIÁVEIS	LINFONODOS TOTAL		TOTAL n=780	RR	IC 95% RR	p
	≥12	<12				
Gênero						
Feminino	336 (75,0)	112 (25,0)	448	1,10	0,79 ; 1,54	0,560
Masculino	255 (76,8)	77 (23,2)	332	1		
Total	591	189	780			
Faixa etária						
<= 39	45 (86,5)	7 (13,5)	52	2,89	1,16 ; 7,24	0,023
>=40 e <= 79	486 (75,8)	155 (24,2)	641	1,41	0,87 ; 2,30	0,168
>= 80	60 (68,9)	27 (31,1)	87	1		
Total	591	189	780			

¹ representa com que esta sendo comparado

TABELA 12 - Análise univariada da associação das variáveis localização do tumor, extensão do espécime, profundidade de invasão parietal (pT) e uso de solução reveladora de linfonodos com a quantidade de linfonodos dissecados em peças cirúrgicas de câncer colorretal (≥ 12 e < 12) (n = 780).

em peças cirúrgicas de câncer colorretal (≥ 12 e < 12) (n = 780).						
VARIÁVEIS	LINFONODOS TOTAL		TOTAL n=780	RR	IC 95% RR	p
	≥ 12	< 12				
Localização do tumor						
Esquerda	256 (76,0)	81 (24,0)	337	1,64	1,12 ; 2,42	<0,001
Direita	206 (83,4)	41 (16,6)	247	2,61	1,67 ; 4,08	<0,012
Reto	129 (65,8)	67 (34,2)	196	1		
Total	591	189	780			
Extensão do cólon Mediana (cm) (IQR)						
	26 (15)	22 (11,5)	25 (14)	1,03	1,02 ; 1,05	<0,001
Solução reveladora						
Com solução	256 (90,5)	27 (9,5)	283	4,59	2,96 ; 7,11	<0,001
Sem solução	335 (67,4)	162 (32,6)	497	1		
Profundidade (pT)						
T1	32 (76,2)	10 (23,8)	42	1		
T2	107 (71,8)	42 (28,2)	149	0,80	0,36 ; 1,76	0,574
T3	369 (77,0)	110 (23,0)	479	1,05	0,50 ; 2,20	0,901
T4	82 (75,2)	27 (24,8)	109	0,95	0,41 ; 2,18	0,902

¹ Indica o parâmetro com que está sendo comparado

TABELA 13 - Análise univariada da associação das variáveis tipo e grau histológico, invasão linfática, invasão vascular, invasão perineural e resposta linfocítica com a quantidade de linfonodos dissecados em peças cirúrgicas de câncer colorretal (≥ 12 e < 12) (n = 780).

Câncer colorretal (≥ 12 e < 12) (n = 780).						
VARIÁVEIS	LINFONODOS TOTAL		TOTAL(n=780)	RR	IC 95% RR	p
	≥ 12	< 12				
Tipo Histológico						
Adenocarcinoma	533 (75,6)	172 (24,4)	705	3,10	0,77 ; 12,52	0,112
Mucinoso	53 (80,3)	13(19,7)	66	4,08	0,90 ; 18,51	0,069
Célula em sinete	4 (50,0)	4 (50,0)	8	1		
Grau histológico						
Indif+Pouco dif.	32 (72,7)	12 (27,3)	44	1		
Moderado dif.	471 (77,0)	141 (23,0)	612	1,25	0,63 ; 2,50	0,522
Bem dif.	88 (71,0)	36 (29,0)	124	0,92	0,43 ; 1,98	0,824
Invasão linfática (n=778)						
Sim	312 (75,9)	99 (24,1)	411	1,02	0,74 ; 1,42	0,888
Não	277 (75,5)	90 (24,5)	367	1		
Invasão vascular (n=779)						
Sim	148 (74,4)	51 (25,6)	199	0,91	0,63 ; 1,32	0,611
Não	441 (76,2)	138 (23,8)	579	1		
Invasão perineural (n=778)						
Sim	167 (81,1)	39 (18,9)	206	1,52	1,03 ; 2,26	0,037
Não	422 (73,8)	150 (26,2)	572	1		
Resposta linfocítica (n=777)						
Ausente	165 (75,7)	53 (24,3)	218	1		
Discreta	300 (75,2)	99 (24,8)	399	0,97	0,66 ; 1,43	0,890
Moderada	102 (77,9)	29 (22,1)	131	1,13	0,68 ; 1,89	0,643
Acentuada	22 (78,6)	6 (21,4)	28	1,18	0,45 ; 3,06	0,737

1 – indica o parâmetro com quem está sendo comparado

O modelo se ajustou bem aos dados pois o teste de Hosmer & Lemeshow foi de 0,068, como visto na TABELA 14.

TABELA 14 - Seleção dos modelos das variáveis candidatas à análise multivariada

VARIÁVEIS	MODELO1	MODELO2	MODELO3
Faixa etária	0,006 e 0,061	0,007 e 0,059	0,007 e 0,055
Localização do tumor	<0,0001 e 0,003	<0,0001 e 0,003	<0,0001 e 0,001
Extensão do cólon	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Tipo histológico	0,306 e 0,289	0,341 e 0,325	-
Solução reveladora	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Invasão neural	0,455	-	-
Teste de Adequacidade do modelo Hosmer & Lemeshow	0,288	0,040	0,068

Na análise multivariada, a possibilidade do paciente com idade menor ou igual a 39 anos de ter número de linfonodos ≥ 12 é 3,79, comparado com idade maior ou igual a 80 anos (tabela 15).

A possibilidade do paciente com tumor localizado à direita ou à esquerda de ter linfonodos >12 é 2,55 e 2,00 vezes, respectivamente, em relação ao reto (tabela 15).

Observa-se que o comprimento do cólon aumentando 1 cm aumentará a possibilidade em 1,03 de se obter uma contagem de linfonodos ≥ 12 (tabela 15).

O tratamento da peça cirúrgica com solução reveladora de linfonodos aumenta 4,77 vezes a possibilidade de se dissecar doze ou mais linfonodos na peça cirúrgica em relação ao método convencional (tabela 14).

TABELA 15 - Análise multivariada das variáveis faixa etária, localização do tumor, comprimento do espécime e uso de solução reveladora de linfonodos com relação à dissecação de doze linfonodos ou mais na peça cirúrgica.

VARIÁVEIS	RR	IC95% RR	p
Faixa etária			
<= 39	3,79	1,43 ; 10,03	0,007
>=40 e <= 79	1,70	0,99 ; 2,93	0,055
>= 80	1		
Localização do tumor			
Esquerda	2,00	1,31 ; 3,06	<0,0001
Direita	2,55	1,57 ; 4,13	0,001
Reto	1		
Comprimento do cólon	1,03	1,02 ; 1,05	<0,0001
Solução reveladora			
Com solução	4,77	3,02 ; 7,53	<0,0001
Sem solução	1		

1- indica com quem está sendo comparado

A análise comparativa entre as variáveis do estudo, como a extensão do espécime, o número mediano de linfonodos dissecados, o número mediano de linfonodos metastáticos e a razão metastática encontram-se descrita nas tabelas 16 e 17.

TABELA 16 - Análise da relação entre as variáveis uso de solução reveladora de linfonodos, gênero, faixa etária, localização do tumor, profundidade parietal (T) e tipo histológico com a extensão do espécime, número de linfonodos na peça, número de linfonodos metastáticos e razão metastática (n = 780).

VARIÁVEIS	EXTENSÃO DO CÓLON	LINFONODOS TOTAL	LINFONODOS ACOMETIDOS	RAZÃO METASTÁTICA
Solução reveladora				
Sim	26 (11)	24 (19,0)	0 (3)	0 (0,11)
Não	24 (15)	15 (14,0)	0 (2)	0 (0,19)
p (1)	0,025	<0,0001	0,748	0,100
Faixa etária				
<= 39	23,5 (12,4)	20,50 (15,0)	0 (2)	0 (0,08)
>=40 e <= 79	25,0 (13,0)	18,0 (15,0)	0 (3)	0 (0,15)
>= 80	25,75 (17,8)	16,0 (12,0)	0 (2)	0 (0,13)
p (2)	0,908	0,006	0,433	0,518
Localização do tumor				
Esquerda	22 (13,0)	19 (16,0)	0 (2)	0 (0,14)
Direita	28 (19,0)	20 (16,0)	0 (3)	0 (0,16)
Reto	26 (11,0)	15 (13,0)	0 (2)	0 (0,20)
p (2)	<0,0001	<0,0001	0,475	0,885
Profundidade (pT)				
T1	26,5 (10,5)	16 (20,0)	0 (0)	0 (0,00)
T2	23,0 (12,4)	17 (16,0)	0 (0)	0 (0,00)
T3	25,0 (14,0)	18 (16,0)	1 (3)	0,03 (0,20)
T4	27,5 (15,5)	19 (15,0)	1 (5)	0,07 (0,29)
p (2)	0,004	0,491	<0,0001	<0,0001
Gênero				
Feminino	25 (15,0)	18 (14,0)	0 (2)	0 (0,15)
Masculino	26 (13,0)	18 (16,0)	0 (3)	0 (0,14)
p (1)	0,084	0,123	0,760	0,525
Tipo histológico				
Adenocarcinoma				
Mucinoso	25,0 (13,0)	18,0 (15,0)	0 (2)	0,00 (0,14)
Célula em sinete	26,5 (22,3)	19,0 (12,0)	1 (3)	0,03 (0,17)
p (2)	20,0 (16,8)	11,5 (28,0)	3,5 (10)	0,46 (0,64)
	0,380	0,378	0,044	0,003

(1) Teste Mann Whitney (2) Teste Kruskal Wallis. Comparações múltiplas Via teste de Mann Whitney com correção de Bonferroni nível de significância=alfa/número de comparações

TABELA 17 - Análise da relação entre as variáveis grau histológico, invasão vascular, invasão linfática e invasão perineural com a extensão do espécime, número de linfonodos na peça, número de linfonodos metastáticos e razão metastática (n = 780).

VARIÁVEIS	EXTENSÃO DO CÓLON	LINFONODOS TOTAL	LINFONODOS ACOMETIDOS	RAZÃO METASTÁTICA
Grau histológico				
Pouco dif.	28,5 (15,8)	17,5 (16,0)	1 (5)	0,07 (0,41)
Moderado dif.	25,5 (14,0)	18,0 (16,0)	0 (3)	0,00 (0,17)
Bem dif.	23,0 (11,8)	17,0 (17,0)	0 (1)	0,00 (0,04)
p (2)	0,019	0,111	<0,0001	<0,0001
Invasão vascular				
Sim	25,0 (13,0)	18,0 (17,0)	2 (6)	0,10 (0,35)
Não	25,0 (14,0)	18,0 (14,0)	0 (2)	0,00 (0,10)
p (1)	0,971	0,766	<0,0001	<0,0001
Invasão linfática				
Sim	25,8 (14,9)	18,0 (16,0)	1 (4)	0,08 (0,27)
Não	25,0 (13,0)	17,0 (14,0)	0 (0)	0,00 (0,02)
p (1)	0,614	0,186	<0,0001	<0,0001
Invasão neural				
Sim	26,0 (12,4)	19,5 (17,0)	2,0 (5,0)	0,08 (0,27)
Não	25,0 (14,0)	17,0 (16,0)	0,0 (2,0)	0,00 (0,11)
p (1)	0,539	0,025	<0,0001	<0,0001

1 Teste Mann Whitney 2 Teste Kruskal Wallis. Comparações múltiplas Via teste de Mann Whitney com correção de BonFerroni nível de significância=alfa/número de comparações

Com relação ao tipo histológico, tumores em anel de sinete apresentaram maior número de linfonodos metastáticos e maior razão metastática (TABELA 16).

Espécimes mais extensos, maior número de linfonodos metastáticos e maior razão metastática foram obtidos em tumores pouco diferenciados e com invasão vascular, invasão linfática e invasão perineural (TABELA 17).

Em 188 peças cirúrgicas, das 283 correspondentes ao GSRL, foi possível a obtenção do número de linfonodos dissecados pelo método convencional antes da aplicação da solução reveladora e após a aplicação da mesma. Pelo método convencional foi obtida a mediana de 20 linfonodos dissecados, número

significativamente menor do que o obtido após aplicação da solução reveladora (mediana de 24), como demonstrado na (TABELA 18).

TABELA 18 - Mediana de linfonodos dissecados no GSRL por meio de dissecação convencional e após aplicação da solução reveladora (n = 283).

Dissecação	Mediana (IQR)	P
Linfonodos total com solução (n=283)	24,0 (19,0)	<0,0001
Linfonodos Convencional (n=188)	20,0 (13,0)	

Teste Wilcoxon

Levando-se em consideração apenas o subgrupo de 188 peças, houve um ganho de cinco linfonodos dissecados após a aplicação da solução reveladora em relação à dissecação convencional (TABELA 19). Foi avaliado o percentual de linfonodos obtidos neste subgrupo de 188 pacientes após o uso da solução reveladora, tendo sido encontrado um ganho de 15,93%, como demonstrado na (TABELA 20).

TABELA 19 - Resultados descritivos do número de linfonodos total obtidos, após dissecação convencional e após uso da solução reveladora.

Dissecação	Mediana (IQR)
Linfonodos total n=283)	24,0 (19,0)
Linfonodos Convencional (n=188)	20,0 (13,0)
Linfonodos com solução (n=188)	5,0 (7,0)

TABELA 20 - Número percentual de linfonodos obtidos por meio de dissecação convencional e após aplicação da solução reveladora de linfonodos (n= 188)

Dissecação	Mediana (IQR)	Mínimo	Máximo
Percentual de Linfonodos Convencional (n=188)	84,12 (22,09)	52,63%	100,00%
Percentual de Linfonodos com solução (n=188)	15,93 (21,73)	0,00%	47,37%

Por último, foi comparada a dissecação convencional no GC (n=497) e aquela realizada em 188 pacientes do GSRL. Observou-se um aumento significativo do número mediano de linfonodos dissecados de 15 no GC para 20 linfonodos no GSRL, conforme está demonstrado na TABELA 21.

TABELA 21 - Número de linfonodos obtidos pela dissecação convencional nos grupos GC e GSRL.

Dissecação	Mediana (IQR)	p
Linfonodos Convencional (n=188)	20,0 (13,0)	<0,0001
Linfonodos Sem solução (n=497)	15,0 (14,0)	

Teste Mann Whitney

5- DISCUSSÃO

Vários estudos têm demonstrado que o número total de linfonodos dissecados a partir do tecido adiposo mesocólico e o número de linfonodos regionais acometidos por metástases, estão entre os fatores de maior importância para a definição do prognóstico, assim como a profundidade de invasão tumoral (pT), o grau de diferenciação tumoral, a presença de invasão angiolinfática e/ou perineural, além da presença de doença residual^(4, 24, 33, 38, 42, 59-61).

Vinte a quarenta por cento dos pacientes classificados como estágio II (linfonodos negativos) morrem devido a doença. Isso pode ser explicado pela presença de micrometástases ou de drenagem aberrante de linfonodos através do campo de ressecção, não identificadas, levando a sub-estadiamento^(15, 18, 24, 38, 43, 51). Outra possibilidade seria a presença de metástases em linfonodos não dissecados da gordura mesocólica, além dos doze considerados como número mínimo para caracterizar o estadiamento patológico como N0. É provável que, com alguma frequência, linfonodos metastáticos possam ser desprezados juntos com o remanescente não dissecado da gordura mesocólica, por terem sido alcançados previamente, doze ou número, algo superior, de linfonodos ⁽¹⁸⁾.

Desta forma, a avaliação anatomopatológica pormenorizada da peça cirúrgica torna-se fundamental, uma vez que a identificação de linfonodos metastáticos define a indicação de quimioterapia pós-operatória (adjuvante). Compreende-se assim, como o sub-estadiamento pode implicar em grande prejuízo à sobrevida do paciente, permitindo o desenvolvimento de metástases que, potencialmente, poderiam ser prevenidas com a quimioterapia adjuvante^(1, 15, 22, 43). Por outro lado, tem-se observado, frequentemente, a situação oposta, ou seja, a indicação desnecessária de adjuvância em pacientes com tumores pNX e que, na verdade, não apresentavam metástases

linfonodais (N0 de fato), expondo o paciente aos efeitos deletérios do tratamento, sem a certeza de seus benefícios.

No entanto, a obtenção de número adequado de linfonodos na peça cirúrgica nem sempre é fácil. Isto pode ocorrer pela realização de ressecções sem a devida radicalidade oncológica, praticadas, geralmente, por cirurgiões não especialistas⁽⁶²⁾. Mas, tão importante quanto a técnica cirúrgica empregada é a realização adequada do exame anatomopatológico, o que vai permitir a identificação do maior número possível de linfonodos no espécime cirúrgico. Isto pode ser dificultado pela presença de pequenos aglomerados de células cancerosas linfonodais (micrometástases), muito difíceis de serem avaliadas na rotina ^(14, 33, 63, 64)

Técnicas como imuno-histoquímica para citoqueratina, reação em cadeia de polimerase (PCR) para antígeno carcinoembrionário (CEA) têm sido propostas para confirmar a presença de micrometástases, mas ainda não têm sido adotadas, de forma rotineira, na maioria dos serviços de patologia^(18, 33).

Alguns estudos têm avaliado o papel do linfonodo sentinela (primeiro linfonodo a receber drenagem linfática do tumor) no manejo do CCR, através do mapeamento linfático. Entretanto, esse não se mostrou um preditor de status N0, devido a altas taxas de falso positivo⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾.

A relação entre o número de linfonodos acometidos e o número total de linfonodos dissecados, também conhecida como razão de linfonodos, é citada como tendo grande valor prognóstico em relação à sobrevida, podendo atenuar os fatores que influenciam a obtenção de número adequado de linfonodos. No entanto, trata-se de conceito ainda novo, que carece de consolidação a partir de publicações de mais trabalhos prospectivos^(1, 2, 4, 68, 69).

Desta forma, a linfadenectomia radical com avaliação de todos os linfonodos mesocólicos ou mesorretais à procura de metástases é ponto essencial para o

estadiamento do CCR, pois é capaz de selecionar pacientes para o tratamento quimioterápico. Wright *et al* demonstraram que o número de linfonodos encontrados depende da extensão do seguimento intestinal ressecado⁽⁷⁰⁾. Hsu *et al* também consideraram a técnica cirúrgica, como fator isolado independente para obtenção de um maior número de linfonodos ⁽⁷¹⁾.

Além disso, uma linfadenectomia extensa diminui o risco de recorrência local e regional, o que depende do cuidado e da experiência do cirurgião. Estudos têm demonstrado que aumentando-se o número de linfonodos recuperados e examinados, há aumento na sobrevida global^(4, 24, 36, 42).

De acordo com a AJCC-6 e AJCC-7 o número de linfonodos tem impacto na sobrevida global e na sobrevida livre de doença em 5 anos. Quando menos de 12 linfonodos são examinados, pacientes com CCR estágio I, II, e III têm sobrevida livre de doença em 5 anos de 94.5%, 80.3%, e 64.6% respectivamente, e sobrevida global em 5 anos de 80.4%, 63.5% e 51.7% respectivamente. Por outro lado, se pelo menos 12 linfonodos são examinados, pacientes com CCR estágio I, II, III, têm sobrevida em 5 anos livre de doença de 95.7%, 88.4% e 71.6% respectivamente, e sobrevida global em 5 anos de 85.8%, 76.9% e 63% respectivamente^(15, 24) enfatizando, mais uma vez, a importância do número de linfonodos.

Com relação à obtenção de número adequado de linfonodos na peça cirúrgica, além da técnica cirúrgica e da habilidade do cirurgião e da realização de exame anatomopatológico acurado, características inerentes ao paciente e a seu sistema imuno-linfático e o comportamento biológico e topográfico da doença, também devem ser considerados. Esses fatores, entretanto, não são passíveis de intervenção, mas devem ser de conhecimento daqueles que lidam com o CCR^(37, 38, 45, 60, 71, 72).

Foi demonstrado no presente estudo que a idade está diretamente relacionada à obtenção de um maior ou menor número de linfonodos. Observou-se que

número significativo maior de linfonodos em pacientes mais jovens (39 anos ou menos), conforme demonstrado por outros autores^(4, 50, 73). A possibilidade de se obter número de linfonodos ≥ 12 , foi de quase quatro vezes maior nesse grupo de pacientes, quando comparados com pacientes com 80 anos ou mais.

Segundo Kelder *et al*, a hipótese para explicar este fato é que a resposta imune contra tumores agressivos pode ser diferente de acordo com a idade do paciente. Outra hipótese é que pacientes mais idosos, geralmente com co-morbididades, tendem a apresentar menor resposta imune, desenvolvendo linfonodos de menores dimensões, os quais seriam mais difíceis de ser identificados⁽¹⁹⁾.

Horzic *et al* observaram que o sexo masculino, o tamanho do tumor, o grau de diferenciação tumoral e a presença de processo inflamatório agudo são fatores preditivos independentes para a obtenção de um maior número de linfonodos nos espécimes cirúrgicos⁽⁷⁴⁾. De acordo com esses autores, os tumores bem diferenciados estão associados com o aumento de linfonodos resgatáveis, talvez pela melhor resposta imune neste tipo de tumor.

No presente estudo, entretanto, não foi observada diferença significativa em relação ao gênero, no que tange ao número de linfonodos, assim como em relação ao grau de diferenciação tumoral. Apresentou-se apenas maior número de peças T4 em pacientes do GSRL e T3 no GC, o que aconteceu por obra do acaso, uma vez que a solução não tem influência na profundidade tumoral. Da mesma forma, obtivemos mais tumores moderadamente diferenciados no GSRL e bem diferenciados no GC, o que também não atribuímos ao uso da solução.

Obteve-se também, em relação às outras variáveis histopatológicas avaliadas, maior invasão perineural nas peças cirúrgicas do GSRL. Este fato se deve não pelo uso da solução em si, mas porque, coincidentemente, desde que os

protocolos foram implantados e aprimorados, houve pesquisa minuciosa desta característica histopatológica, até mesmo para atender a estes protocolos,.

Observamos também, neste trabalho, que espécimes mais extensos, maior número de linfonodos metastáticos e maior razão metastática foram obtidos em tumores pouco diferenciados e com invasão vascular, invasão linfática e invasão perineural. É sabido que quanto mais extenso o espécime, maior a chance de se encontrar linfonodos, e que tumores pouco diferenciados têm o comportamento biológico mais agressivo, são mais invasivos e têm alta taxa de proliferação⁽⁷⁵⁾. É esperado portanto, a maior ocorrência de invasão angiolinfática e perineural.

A presença de inflamação aguda na cavidade abdominal também parece aumentar o número de linfonodos, fato este explicado pela hiperplasia reacional dos linfonodos, causada pelo processo inflamatório^(43, 71). Este parâmetro não foi investigado no presente estudo.

Idealmente, todos os linfonodos contidos na peça cirúrgica deveriam ser recuperados e examinados pelo patologista, prática extremamente difícil e impossível pelo método convencional, baseado na palpação sistemática de cortes finos do tecido adiposo mesocólico. Este método é demasiadamente demorado e ineficaz, sobretudo na dissecação de linfonodos pequenos, menores do que 5 mm de diâmetro, considerados também muito importantes, uma vez que se mostram frequentemente comprometidos por metástases no CCR. A identificação de linfonodos com 1 a 2 mm, que podem eventualmente estar acometidos por metástases, é desafio ainda maior durante a realização de exame anatomopatológico convencional^(29, 34, 76).

Assim, o papel do patologista é absolutamente fundamental na obtenção de número adequado de linfonodos no espécime cirúrgico. Isto depende da realização de exame minucioso, preciso, quantitativa e qualitativamente, promovendo o estadiamento patológico, o mais acurado possível. Em última análise é o estudo

anatomopatológico da peça cirúrgica que vai definir o estadiamento final da doença, podendo levar à migração do estadiamento estabelecido no pré-operatório^(19, 29). A confirmação de ausência de acometimento linfonodal na peça cirúrgica, seguramente é um forte fator preditor de sobrevida livre de doença^(24, 43, 71).

Hsu *et al* demonstraram que o tamanho do tumor e a profundidade da invasão na parede estão associados a um maior número de linfonodos obtidos^(71, 77). Isto pode estar relacionado a um crescimento mais rápido da lesão, levando a formação de tecido necrótico e promovendo processo inflamatório reacional nos linfonodos, levando a sua hiperplasia, o que facilitaria sua identificação.

No presente estudo, foi encontrada diferença significativa apenas para a obtenção de linfonodos metastáticos quando se comparou T1 com T3, T1 com T4, T2 com T3 e T2 com T4, demonstrando a relação da profundidade tumoral com a presença de metástase linfonodal. Não houve diferença significativa entre número total de linfonodos obtidos e a profundidade do tumor.

A não uniformidade da técnica cirúrgica e do estudo anatomopatológico, geralmente quando diferentes cirurgiões e patologistas estão envolvidos no manejo da doença pode promover um viés na obtenção de número adequado de linfonodos, assim como no correto estadiamento do CCR^(19, 29). No presente estudo esta possibilidade foi minimizada ao máximo, por se tratar de ressecções cirúrgicas praticadas por equipe especializada em cirurgia colorretal e homogênea em termos de experiência. Da mesma maneira, patologistas especializados em patologia gastrointestinal foram responsáveis pelo estudo anatomopatológico das peças cirúrgicas, sempre realizado de acordo com protocolo instituído previamente no serviço (Apêndice 1)⁽²⁰⁾.

De acordo com a localização do tumor, tem sido obtido número maior de linfonodos em tumores do cólon direito do que em lesões do cólon esquerdo^(29, 71). No

presente estudo observou-se um número maior de linfonodos no cólon direito em relação ao cólon esquerdo e ambos em relação ao reto.

É fato que a presença de mesocólon mais exuberante, rico em linfáticos no cólon direito favorece a obtenção de mais linfonodos nesta topografia. A presença do envelope mesorretal com menos tecido adiposo, é um dos fatores responsáveis pela baixa quantidade de linfonodos que drenam o reto, além de a margem cirúrgica distal, e eventualmente radial, ser mais variável, o que não ocorre no cólon^(78, 79). Além disso, a utilização da radioterapia neoadjuvante em muitos pacientes com tumor de reto faz com que haja diminuição e possível esterilização dos linfonodos^(78, 79). O significado desta esterilização tem sido motivo de intensa controvérsia, ultimamente⁽⁷⁸⁾.

No presente estudo houve diferença estatisticamente significativa na extensão das peças cirúrgicas dos grupos GC e GSRL (24 cm x 26 cm). Como a técnica cirúrgica é padronizada, o fato pode ser explicado pela maior interação com o grupo de anatomia patológica nos últimos anos, favorecendo um melhor processamento da peças já na sala de cirurgia, sendo as mesmas enviadas esticadas e fixadas em anteparo semirrígido, diminuindo o efeito do fixador (formaldeído a 10%) em reduzi-las.

Com relação à ampla variação no número de linfonodos dissecados, em diferentes serviços de patologia relatada na literatura, assim como sua baixa média falam a favor da necessidade da introdução de outros métodos que incrementem o número de linfonodos encontrados, com destaque para os métodos químicos que empregam soluções reveladoras^(20, 30, 32, 48, 54, 56).

O tradicional método de avaliação dos linfonodos, consiste na palpação destes no interior da gordura mesocólica, o que pode acarretar a perda de pequenos linfonodos. O ideal seria que o tecido gorduroso fosse totalmente processado histopatologicamente, mas na prática diária essa rotina é impossível de ser realizada.

Alguns autores propuseram a utilização de soluções reveladoras de linfonodos, utilizando diferentes solventes e metodologias^(32, 48, 51, 56, 63). No entanto, a maioria destes métodos são dispendiosos e consomem muito tempo, além de utilizarem substâncias tóxicas, potencialmente prejudiciais à saúde da equipe.

Koren *et al* propuseram uma solução reveladora de linfonodos, de baixo custo, rápida e fácil de utilizar, com técnica de fácil reprodutibilidade. De acordo com a técnica preconizada por esses autores, as peças cirúrgicas após imersas em banhos sucessivos tem a coloração da gordura realçada em tom amarelo, fazendo com que os linfonodos tornem-se brancacentos, facilitando a detecção dos mesmos. Após sua identificação, os linfonodos são embebidos em parafina e posteriormente corados com hematoxilina-eosina e outras colorações, se necessário, sendo realizados cortes de 2 a 3 mm⁽⁵⁴⁾.

Esses autores detectaram um total de 88 linfonodos em 30 peças, utilizando o método convencional de dissecação. Após o uso da solução reveladora 258 linfonodos adicionais foram encontrados. O tamanho variou de 0,5 mm a 7 mm. Ainda neste estudo, em 12 peças, examinadas pelo método convencional, nenhum linfonodo foi identificado. Após uso da solução reveladora foram encontrados linfonodos adicionais em todos os 12 casos. Destes, 4 continham metástases, mudando a classificação de N0 para N1⁽⁵⁴⁾. Desta forma, utilizando-se a solução, houve a mudança no estadiamento TNM em 60% dos casos (18 de 30 casos).

Posteriormente, Lindboe reforçou o uso da solução reveladora, demonstrando a capacidade de detecção de linfonodos de até 2,5 mm, sem custos adicionais impeditivos, aumentando significativamente a chance de se encontrar metástases⁽⁶⁸⁾. Por sua vez, Ustun *et al* observaram que o uso da solução reveladora comparado com o método convencional promoveu aumento estatisticamente

significativo em relação ao número de linfonodos dissecados e à presença de metástases nos mesmos⁽⁵²⁾.

Estudo anterior, realizado no APM/UFMG avaliou a experiência inicial do uso da solução reveladora de linfonodos, adaptada da proposta por Koren *et al*⁽⁵⁴⁾, como método alternativo para tornar mais fácil e eficaz a análise de linfonodos no CCR. Com o uso dessa solução, obteve-se maior número de linfonodos, quando comparados aos resultados do método de dissecação convencional. Nesse estudo foram analisadas de forma prospectiva 74 peças operatórias de CCR. Inicialmente os linfonodos foram obtidos de forma tradicional, seguido do uso da solução reveladora. Após emprego da solução, obteve-se aumento do número de linfonodos em 74,7%

($p = 0,001$), a detecção de linfonodos pequenos (menores que 4mm) em 18% ($p = 0,001$) e a detecção de metástases em 15,3% ($p = 0,003$). Houve modificação do estadiamento linfonodal (pN) em cinco casos ($p = 0,03$), nos quais se dissecaram inicialmente 12 a 20 linfonodos. Noventa por cento dos casos com linfonodos positivos foram detectados somente após a análise de 40 linfonodos⁽²⁰⁾.

A solução reveladora de linfonodos utilizada no presente trabalho foi a mesma (modificada de Koren *et al* ⁽⁵⁴⁾ e submetida a pequenos ajustes em relação à composição da solução e aos tempos de imersão dos espécimes, para se adequar ao protocolo do Serviço de Patologia Cirúrgica do HC/UFMG. O custo médio desta solução gira em torno de apenas R\$ 20,00 (vinte reais) por caso. São considerados fatores restritivos à sua utilização a aquisição do éter, dificultada por questões legais relativas ao seu uso na produção de drogas ilícitas, o próprio efeito narcótico do éter, podendo levar a dependência dos manipuladores a longo prazo e o aumento no tempo gasto na dissecação dos linfonodos, estendendo a macroscopia em até 72 horas^(20, 29, 30, 32, 37, 48, 50-55).

O maior tempo no processamento dos espécimes pode contribuir para aumento dos custos, o que seguramente, configura um óbice para laboratórios de patologia não universitários de grande movimento. Além disso, a baixa remuneração recebida pelo patologista para a realização do estudo anatomopatológico também tende a desestimular práticas mais laboriosas.

Apesar disso, pode-se considerar que os fatores acima elencados são empecilhos contornáveis e que podem ser superados em prol do grande benefício que constitui a utilização da solução reveladora no correto estadiamento do CCR.

No presente estudo, obteve-se no GC a mediana de 15 linfonodos. Enquanto no GSRL o número de linfonodos foi de 24 ($p < 0,0001$), o que demonstra um ganho de, pelo menos, 9 linfonodos por peça cirúrgica. Com isso foi possível reduzir o número de peças cirúrgicas pNX de 32,6 % para 9,2% e aumentar o número de pN0, pN1, pN2 e pN3 o que, seguramente, deve refletir em melhor estadiamento. Foi demonstrado ainda que a chance de se encontrar doze ou mais linfonodos na peça cirúrgica é quase cinco vezes maior, quando se utiliza a solução reveladora.

A expectativa é que isso possa contribuir para a diminuição da recidiva tumoral, uma vez que pacientes melhores estadiados, tem a chance de serem tratados mais adequadamente.

Na comparação da dissecação linfonodal no GSRL antes e após aplicação da solução reveladora obteve-se um ganho percentual de 15,93, que em números absolutos, perfaz uma mediana de cinco linfonodos, levando a uma diferença significativa. É importante ressaltar que a dissecação convencional dos linfonodos do GSRL comparada com a dissecação convencional do GC resultou em número significativamente maior de linfonodos (20 *versus* 15), o que reflete a melhora da dissecação convencional na era do uso da solução reveladora. Isto pode estar

relacionado a uma mudança de filosofia, com empenho maior dos patologistas na obtenção de linfonodos.

Uma grande limitação do presente estudo é que nas peças do GSRL nas quais foi realizada primeiramente a dissecação convencional, os linfonodos foram avaliados todos de uma só vez, o que não nos permite saber se houve mudança de estadiamento linfonodal, a partir da dissecação convencional em comparação com a dissecação, após a aplicação da solução reveladora.

Como perspectiva, deve-se procurar obter a diferença no número de linfonodos, assim como o número de linfonodos metastáticos dissecados antes e após a aplicação da solução reveladora. Desta forma, seria possível estabelecer a potencial capacidade do uso da solução reveladora em mudar, efetivamente, o estadiamento das peças cirúrgicas de CCR.

Não existe ainda consenso quanto ao uso, composição e técnica empregada para o processamento das peças cirúrgicas com a solução reveladora. O Colégio Americano de Patologistas recomenda o uso da solução caso um mínimo de 12 linfonodos não seja encontrado⁽⁸⁰⁾, mas não de forma rotineira.

A captação de linfonodos maiores pelo método convencional de dissecação, não é tarefa muito difícil, porém a busca daqueles linfonodos diminutos fazem do trabalho do patologista algo árduo e muito cansativo. A solução reveladora de linfonodos vem facilitar a dissecação de linfonodos de até 1 mm . A pequena dimensão do linfonodo, ao contrário do que se considerava anteriormente, não exclui a possibilidade de seu acometimento por metástases, conforme comprovado em estudos realizados pelo Grupo de Pesquisa em Patologia do Trato Gastrointestinal do APM^(20, 30, 58).

Por todos os fatos expostos percebe-se que os fatores fundamentais que sobrepujam as eventuais dificuldades relacionadas ao uso da solução reveladora de

linfonodos são a interação do cirurgião e do patologista, aliada a mudança de mentalidade de ambos. Ao cirurgião cabe, além de praticar uma ressecção oncológicamente adequada, cobrar do patologista a realização de um estudo acurado da peça cirúrgica, sobretudo no que diz respeito ao número de linfonodos dissecados.

A conscientização destes profissionais diretamente envolvidos na ressecção do tumor e na análise anatomopatológica dos espécimes cirúrgicos vai, portanto, muito além da mera avaliação de custos e riscos, do uso de uma técnica ou emprego de uma solução. Na verdade, depende de mudança de postura e de motivação, para se obter de cada espécime cirúrgico o máximo de informação possível em benefício do paciente. Há necessidade de se ter em mente a importância do papel dos profissionais envolvidos como promotores de saúde, procurando sempre prestar serviço com padrão de excelência.

Por seu grande impacto no estudo anatomopatológico das peças cirúrgicas do CCR, a introdução da solução reveladora de linfonodos é altamente aconselhável na rotina dos serviços de patologia cirúrgica. Enquanto isso ocorre gradativamente, no meio acadêmico e também fora dele, os dados ora apresentados reforçam o papel primordial da solução reveladora na obtenção de maior número de linfonodos, sobretudo aqueles diminutos, que podem estar potencialmente acometidos por metástases, resultando em estadiamento adequado, tratamento correto e possivelmente na melhora do tempo de sobrevida dos pacientes com câncer colorretal.

Também como perspectiva de futura investigação, as taxas de sobrevida global e livre de doença deveriam ser obtidas, comparando, sobretudo, pacientes estadiados como Nx, N0 e N1, que tiveram suas peças cirúrgicas tratadas ou não com a solução reveladora de linfonodos. A avaliação da relação da sobrevida e razão de linfonodos em trabalho prospectivo também deve ser investigada.

6- CONCLUSÕES

O número de linfonodos obtidos em peças cirúrgicas de ressecção de tumores colorretais é significativamente maior com a utilização da solução reveladora de linfonodos, quando comparada à disseção convencional. O uso da solução reveladora de linfonodos aumenta quase cinco vezes a chance de serem encontrados mais de doze linfonodos na peça cirúrgica.

Com o uso da solução reveladora de linfonodos houve diminuição significativa do número de casos classificados como pNx, com consequente aumento do número de casos pN0, pN1, pN2, quando comparado com a disseção convencional.

A idade dos pacientes abaixo de 40 anos, tumores localizados no cólon direito e maior extensão da peça cirúrgica são fatores preditores para obtenção de peças cirúrgicas com número de linfonodos $\geq$ doze.

Houve ganho significativo de linfonodos nas peças cirúrgicas nas quais foi realizada primeiramente, a disseção convencional seguida de aplicação da solução reveladora de linfonodos.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2010 Nov;17(11):2847-55.
2. Chin CC, Wang JY, Yeh CY, Kuo YH, Huang WS, Yeh CH. Metastatic lymph node ratio is a more precise predictor of prognosis than number of lymph node metastases in stage III colon cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2009 Nov;24(11):1297-302.
3. Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, Gertler R, Maak M, Becker K, et al. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period. *Ann Surg*. 2008 Dec;248(6):968-78.
4. Shen SS, Haupt BX, Ro JY, Zhu J, Bailey HR, Schwartz MR. Number of lymph nodes examined and associated clinicopathologic factors in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 May;133(5):781-6.
5. Tjandra JJ, Kilkenny JW, Buie WD, Hyman N, Simmang C, Anthony T, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum*. 2005 Mar;48(3):411-23.
6. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2013 Nov 8.
7. Inca. Incidência de câncer no Brasil.
. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer. 2012;<http://www.incs.gov.br>.
8. Inca. Incidência de câncer no Brasil.
. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer. 2013;<http://www.incs.gov.br>.
9. Odegaard AO, Koh WP, Yuan JM. Combined lifestyle factors and risk of incident colorectal cancer in a Chinese population. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013 Apr;6(4):360-7.
10. Kang HW, Kim D, Kim HJ, Kim CH, Kim YS, Park MJ, et al. Visceral obesity and insulin resistance as risk factors for colorectal adenoma: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jan;105(1):178-87.
11. Greene FL, Sobin LH. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. *CA Cancer J Clin*. 2008 May-Jun;58(3):180-90.
12. Moran B, Brown G, Cunningham D, Daniels I, Heald R, Quirke P, et al. Clarifying the TNM staging of rectal cancer in the context of modern imaging and neo-adjuvant treatment: 'y'u' and 'p' need 'mr' and 'ct'. *Colorectal Dis*. 2008 Mar;10(3):242-3.
13. Quirke P, Williams GT, Ectors N, Ensari A, Piard F, Nagtegaal I. The future of the TNM staging system in colorectal cancer: time for a debate? *Lancet Oncol*. 2007 Jul;8(7):651-7.

14. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med. 2000 Jul;124(7):1016-25.
15. Hari DM, Leung AM, Lee JH, Sim MS, Vuong B, Chiu CG, et al. AJCC Cancer Staging Manual 7th edition criteria for colon cancer: do the complex modifications improve prognostic assessment? J Am Coll Surg. 2013 Aug;217(2):181-90.
16. Hong KD, Lee SI, Moon HY. Lymph node ratio as determined by the 7th edition of the American Joint Committee on Cancer staging system predicts survival in stage III colon cancer. J Surg Oncol. 2011 Apr;103(5):406-10.
17. Kang J, Hur H, Min BS, Kim NK, Lee KY. Prognostic impact of inferior mesenteric artery lymph node metastasis in colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 2010 Mar;18(3):704-10.
18. Bilchik A. More (nodes) + more (analysis) = less (mortality): challenging the therapeutic equation for early-stage colon cancer. Ann Surg Oncol. 2003 Apr;10(3):203-5.
19. Kelder W, Inberg B, Schaapveld M, Karrenbeld A, Grond J, Wiggers T, et al. Impact of the number of histologically examined lymph nodes on prognosis in colon cancer: a population-based study in the Netherlands. Dis Colon Rectum. 2009 Feb;52(2):260-7.
20. Xavier ReJ, T; Nogueira, SMMF. . Análise de linfonodos no câncer colorretal: o impacto de uma solução clareadora de gorduras. . J Bras Patol Med Lab. 2008;44:449-57.
21. Yuan Y, Li MD, Hu HG, Dong CX, Chen JQ, Li XF, et al. Prognostic and survival analysis of 837 Chinese colorectal cancer patients. World J Gastroenterol. 2013 May 7;19(17):2650-9.
22. ALB. Benson III DS, Mark R. Somerfield et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. J Clin Oncol. 2004;22(18):3408-19.
23. Sobrero A. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? Lancet oncol. 2006;7:515-17.
24. Shanmugam C, Hines RB, Jhala NC, Katkoori VR, Zhang B, Posey JA, Jr., et al. Evaluation of lymph node numbers for adequate staging of Stage II and III colon cancer. J Hematol Oncol. 2011;4:25.
25. Namm J, Ng M, Roy-Chowdhury S, Morgan JW, Lum SS, Wong JH. Quantitating the impact of stage migration on staging accuracy in colorectal cancer. J Am Coll Surg. 2008 Dec;207(6):882-7.

26. Park IJ, Choi GS, Jun SH. Nodal stage of stage III colon cancer: the impact of metastatic lymph node ratio. *J Surg Oncol*. 2009 Sep 1;100(3):240-3.
27. Kim J, Huynh R, Abraham I, Kim E, Kumar RR. Number of lymph nodes examined and its impact on colorectal cancer staging. *Am Surg*. 2006 Oct;72(10):902-5.
28. Kang J, Hur H, Min BS, Lee KY, Kim NK. Prognostic impact of the lymph node ratio in rectal cancer patients who underwent preoperative chemoradiation. *J Surg Oncol*. 2011 Jul 1;104(1):53-8.
29. Abbassi-Ghadi N, Boshier PR, Goldin R, Hanna GB. Techniques to increase lymph node harvest from gastrointestinal cancer specimens: a systematic review and meta-analysis. *Histopathology*. 2012 Jun 26;61(4):531-42.
30. Araujo SA ACM, Lacerda Filho A, Horta JGA, LUZ MMP, Silva RG. Impact of the use of fat clearance solution in the harvest of lymph nodes and the staging of colorectal cancer. *Rev Bras Coloproct*. 2009;29(3):279-86.
31. Belt EJ, te Velde EA, Krijgsman O, Brosens RP, Tijssen M, van Essen HF, et al. High lymph node yield is related to microsatellite instability in colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011 Apr;19(4):1222-30.
32. Cawthorn SJ GN, Marks CG. Clearance technique for detection of lymph nodes in colorectal cancer. *Br J Surg*. 1986;73:58-60.
33. Cianchi F, Palomba A, Boddi V, Messerini L, Pucciani F, Perigli G, et al. Lymph node recovery from colorectal tumor specimens: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. *World J Surg*. 2002 Mar;26(3):384-9.
34. Cserni G. The influence of nodal size on the staging of colorectal carcinomas. *J Clin Pathol*. 2002 May;55(5):386-90.
35. Deodhar KK, Budukh A, Ramadwar M, Bal MM, Shrikhande SV. Are we achieving the benchmark of retrieving 12 lymph nodes in colorectal carcinoma specimens? Experience from a tertiary referral center in India and review of literature. *Indian J Pathol Microbiol*. 2012 Jan-Mar;55(1):38-42.
36. Mitchell PJ, Ravi S, Griffiths B, Reid F, Speake D, Midgley C, et al. Multicentre review of lymph node harvest in colorectal cancer: are we understaging colorectal cancer patients? *Int J Colorectal Dis*. 2009 Aug;24(8):915-21.
37. Scott KW, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg*. 1989 Nov;76(11):1165-7.

38. 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 Feb;26(2):179-89.
39. Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas? *J Surg Oncol*. 2002 Oct;81(2):63-9.
40. Prandi M LR, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A, Ballario E, Becchi G, Bonilau S, Carobbi A, Cavaliere P, Garcea D, Giuliani L, Morziani E, Mosca F, Mussa A, Pasqualini M, PoddieD, Tonetti F, Zardo L, Rosso R, . Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg*. 2002;235:458-63.
41. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol*. 2003 Jan-Feb;10(1):65-71.
42. Tsai CJ, Crane CH, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, Feig BW, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis among pathologically lymph node-negative patients after preoperative chemoradiation therapy for rectal adenocarcinoma. *Cancer*. 2011 Aug 15;117(16):3713-22.
43. Choi HK, Law WL, Poon JT. The optimal number of lymph nodes examined in stage II colorectal cancer and its impact of on outcomes. *BMC Cancer*. 2010;10:267.
44. Hernanz F RS, Redondo C, Madrazo C, Castilho J, Gómez-Freitas M. Colorectal adenocarcinoma: quality of the assessment of lymph node metastases. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:373-7.
45. Fielding LP AP, Chapuis PH et al. Clinicopathologic staging for colorectal cancer: an international documentation system (IDS) and an international comprehensive anatomical terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6:352-44.
46. Washington MK. Colorectal carcinoma: selected issues in pathologic examination and staging and determination of prognostic factors. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Oct;132(10):1600-7.
47. Excellence NIC. Guidance on cancer services. Improving outcomes in colorectal cancer. National Institute Of Clinical Excellence, London 2004:70 - 9.
48. Gregurek SF, Wu HH. Can GEWF solution improve the retrieval of lymph nodes from colorectal cancer resections? *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Jan;133(1):83-6.

49. Reese JA, Hall C, Bowles K, Moesinger RC. Colorectal surgical specimen lymph node harvest: improvement of lymph node yield with a pathology assistant. *J Gastrointest Surg.* 2009 Aug;13(8):1459-63.
50. Chapman B, Paquette C, Tooke C, Schwartz M, Osler T, Weaver D, et al. Impact of Schwartz enhanced visualization solution on staging colorectal cancer and clinicopathological features associated with lymph node count. *Dis Colon Rectum.* 2013 Sep;56(9):1028-35.
51. Herrera-Ornelas LJJ, et al. Metastases in Small lymph nodes from colon cancer. *Arch Surg.* 1987;122:1253-6.
52. Ustun MO, Onal B, Tugyan N, Rezanko T. Lymph node revealing solution: is it effective on detecting minute lymph nodes? *Adv Clin Path.* 1999 Oct;3(4):135-8.
53. Iversen LH, Laurberg S, Hagemann-Madsen R, Dybdahl H. Increased lymph node harvest from colorectal cancer resections using GEWF solution: a randomised study. *J Clin Pathol.* 2008 Nov;61(11):1203-8.
54. Koren R, Siegal A, Klein B, Halpern M, Kyzer S, Veltman V, et al. Lymph node-revealing solution: simple new method for detecting minute lymph nodes in colon carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 1997 Apr;40(4):407-10.
55. Saklani AP, Udy T, Chandrasekaran TV, Davies M, Beynon J. Lymph node harvest in Dukes' A cancer pathologist may need to consider fat dissolving technique: an observational study. *ScientificWorldJournal.* 2011;2012:919464.
56. Hida J MN, Kudo R, et al. Metastases from carcinoma of the colon and rectum detected in small lymph nodes by the clearing method. *J Am Coll Surg.* 1994;178:223-8.
57. Schmitz-Moorman P TC, Pohl C, Sohl R. Pathoanatomical demonstration of lymph nodes metastases in surgical specimen. *Path Res Pract.* 1982;174:403-11.
58. Pereira Jr T, Torres RAB e Nogueira AMMF. Acometimento metastático linfonodal no câncer colorretal. *Arq Gastroenterol* 2006;43(2):89-92.
59. Chou CL, Chang SC, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, et al. Differences in clinicopathological characteristics of colorectal cancer between younger and elderly patients: an analysis of 322 patients from a single institution. *Am J Surg.* 2011 Nov;202(5):574-82.
60. Kubota K AT, Fujita S et al. Clinical and pathological prognostic indicators with colorectal mucinous carcinomas. *Hepatogastroenterology.* 2004;51:142-6.
61. Pusztaszeri M, Matter M, Kuonen A, Bouzourene H. Nodal staging in colorectal cancer: should distant lymph nodes be recovered in surgical specimens? *Hum Pathol.* 2009 Apr;40(4):552-7.

62. Mutch M. Surgeons play a central role in the utilization of adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013 Dec;56(12):1327-9.
63. Astler VB CF. The prognostic significance of direct extension of the colon and rectum. *Ann Surg*. 1954;139:846-52.
64. Wiese D, Saha S, Yestrepsky B, Korant A, Sirop S. A prospective study of false-positive diagnosis of micrometastatic cells in the sentinel lymph nodes in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009 Aug;16(8):2166-9.
65. Bembenek AE RR, Wagle E, et al Sentinel lymph node biopsy in colon cancer: a prospective multicenter trial. 2007;245:858-63.
66. Quadros CA LA, Araujo I, Fregnani JH, Fahel F Upstaging benefits and accuracy of sentinel node mapping in colorectal adenocarcinoma nodal staging. *J Surg Oncol*. 2008;98:324-30.
67. Wang FL, Shen F, Wan DS, Lu ZH, Li LR, Chen G, et al. Ex vivo localization and immunohistochemical detection of sentinel lymph node micrometastasis in patients with colorectal cancer can upgrade tumor staging. *Diagn Pathol*. 2012;7:71.
68. Lindboe CF. Lymph node harvest in colorectal adenocarcinoma specimens: the impact of improved fixation and examination procedures. *APMIS*. 2011 Jun;119(6):347-55.
69. Ng M, Roy-Chowdhury S, Lum SS, Morgan JW, Wong JH. The impact of the ratio of positive to total lymph nodes examined and outcome in colorectal cancer. *Am Surg*. 2009 Oct;75(10):873-6.
70. Wright FC LC, Last L et al. Lymph node retrieval and assessment in stage II colorectal cancer: a population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:903-9.
71. Hsu CW, Lin CH, Wang JH, Wang HT, Ou WC, King TM. Factors that influence 12 or more harvested lymph nodes in early-stage colorectal cancer. *World J Surg*. 2009 Feb;33(2):333-9.
72. Steup WH MY, van de Velde CJ. Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. . *Eur J Cancer*. 2002;38:911-8.
73. Fancher TT, Palesty JA, Rashidi L, Dudrick SJ. Is gender related to the stage of colorectal cancer at initial presentation in young patients? *J Surg Res*. 2011 Jan;165(1):15-8.
74. Horzic M KM. Minimal number of lymph nodes that need to be examined for adequate staging of colorectal cancer- Factors influencing lymph node haverst. *Hepatogastroenterology*. 2005;52:86-9.

75. Glasgow SC, Bleier JI, Burgart LJ, Finne CO, Lowry AC. Meta-analysis of histopathological features of primary colorectal cancers that predict lymph node metastases. *J Gastrointest Surg*. 2012 May;16(5):1019-28.
76. O'Dwyer ST, Haboubi NY, Johnson JS, Gardy R. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma. *Colorectal Dis*. 2001 Sep;3(5):288-94.
77. Johnson P, Malatjalian D, Porter GA. Adequacy of nodal harvest in colorectal cancer: a consecutive cohort study. *J Gastrointest Surg*. 2002;6:883-90.
78. 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 Oct;20(11):3398-406.
79. McFadden C, McKinley B, Greenwell B, Knuckolls K, Culumovic P, Schammel D, et al. Differential lymph node retrieval in rectal cancer: associated factors and effect on survival. *J Gastrointest Oncol*. 2013 Jun;4(2):158-63.
80. Parsons HM, Begun JW, Kuntz KM, Tuttle TM, McGovern PM, Virnig BA. Lymph node evaluation for colon cancer in an era of quality guidelines: who improves? *J Oncol Pract*. 2013 Jul;9(4):e164-71.

8- ANEXOS

ANEXO 1

TNM - Classificação Clínica

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 própria¹

- . 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^{2, 3} e/ou que perfura o peritônio visceral

Notas: 1. 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.^[1]
No T4, a invasão direta inclui a invasão de outros segmentos do cólon e reto através da serosa; p. ex: invasão do cólon sigmóide por um carcinoma do ceco.

3. 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.

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

Nota: Um nódulo tumoral localizado no tecido adiposo peri-retal ou peri-cólico, sem evidência histológica de linfonodo residual no nódulo, é classificado na categoria pN como metástase em linfonodo regional, se o nódulo tem a forma e o contorno liso de um linfonodo. Se o nódulo tem um contorno irregular, ele deve ser classificado na categoria T e também codificado como V1 (invasão venosa microscópica) ou V2, se ele era macroscopicamente evidente, pois existe uma forte probabilidade que represente uma invasão venosa.

M - Metástase à Distância

MX A presença de metástase a distância não pode ser avaliada M0 Ausência de metástase a distância
M1 Metástase a distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M. pN0 O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia regional incluirá, geralmente, 12 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado não seja encontrado, classifica-se como pN0.

Graduação Histopatológica

GX O grau de diferenciação não pode ser avaliado G1 Bem diferenciado G2 Moderadamente diferenciado G3 Pouco diferenciado

G4 Indiferenciado

Classificação R Grupamento por Estádios

Estádio 0 Estádio I

Estádio IIA Estádio IIB Estádio IIIA

Estádio IIIB

Estádio IIIC Estádio IV

Tis T1 T2 T3 T4 T1 T2 T3 T4 Qualquer T Qualquer T

N0 M0 N0 M0 N0 M0 N0 M0 N0 M0 N1 M0 N1 M0 N1 M0 N1 M0 N2 M0 Qualquer N M1

Resumo Esquemático

Cólon e Reto T1 Submucosa

T2 Muscular própria T3 Subserosa, tecidos peri-cólicos / peri-natais, não peritonizados T4 Peritônio víscera / outros órgãos ou estruturas

N1 ≤ 3 linfonodos regionais N2 > 3 linfonodos regionais

ANEXO 2

108/65

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 449/05

Interessada: Prof.a Ana Margarida Miguel Ferreira Nogueira
Depto. de Anatomia Patológica e Medicina Legal
Faculdade de Medicina-UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 11 de maio de 2006, depois de atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação do impacto do uso de uma 'solução reveladora de linfonodos no estadiamento de cânceres coloriais e do estômago"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Prédio da Reitoria – 7º andar sala: 7018 - 31.270-901 – BH – MG
(31) 3499-4592 - FAX: (31) 3499-4027 - coep@prpq.ufmg.br

DEPE/HC-UFMG

Recebido em 04/05/06

Por: 

ANEXO 3



Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão - DEPE

UFMG

Belo Horizonte, 04 de setembro de 2006.

PROCESSO Nº 108/05

TÍTULO: "Avaliação do impacto do uso de uma solução reveladora de linfonodos no estadiamento de cânceres coloretais e do estômago."

Sr(a) Pesquisador(a):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico Financeira de Projetos de Pesquisa e a aprovação pelo COEP/UFMG em 11/05/2006, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional.

Solicitamos enviar à DEPE relatório parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,

PROF. HENRIQUE VITOR LEITE
Diretor da DEPE/HC-UFMG

À Sra.

Profa. Ana Margarida Miguel Ferreira Nogueira
Depto. Anatomia Patológica e Medicina Legal
Faculdade de Medicina/UFMG

9- APÊNDICES

APÊNDICE 1

Padronização do Uso da Solução reveladora de Linfonodos

Todos os espécimes cirúrgicos seguem os procedimentos rotineiros dos exames no Serviço de Anatomia Patológica e Medicina Legal de acordo com o protocolo padronizado abaixo:

- 1- Fixação em solução de formol a 10% por 24 horas;
- 2- Estudo macroscópico do espécime e amostragem para estudo histológico com dissecação dos linfonodos;
- 3- Processamento histológico rotineiro;
- 4- Exame microscópico e confecção do laudo anatomopatológico;

O restante do tecido adiposo do mesocólon obtido pela dissecação dos linfonodos pelo método convencional que seria descartado, é submetido a tratamento com solução reveladora de linfonodos (mistura composta por 65% de álcool etílico a 95%, 20% de Éter dietílico, 5% de Ácido acético glacial e 10% de formaldeído a 10%) .

O material foi mergulhado em três banhos da solução reveladora por doze horas cada, usando-se volume suficiente para cobri-lo. Em média usa-se um litro para cada um dos espécimes, representando um custo de aproximadamente de R\$ 20,00 (vinte reais) por espécime.

Após 36 horas os linfonodos destacam-se como nódulos ou pontos brancos em meio a tecido amarelo transparente (Figura 1). Segue-se nova dissecação dos linfonodos, agora baseado na visualização dos mesmos no tecido adiposo diafanizado. Deste modo são identificados todos os linfonodos presentes no tecido adiposo mesmo aqueles muito pequenos (medindo 1 a 2 mm).

Todos os linfonodos dissecados antes e após o uso da solução reveladora são submetidos a processamento histológico rotineiro.

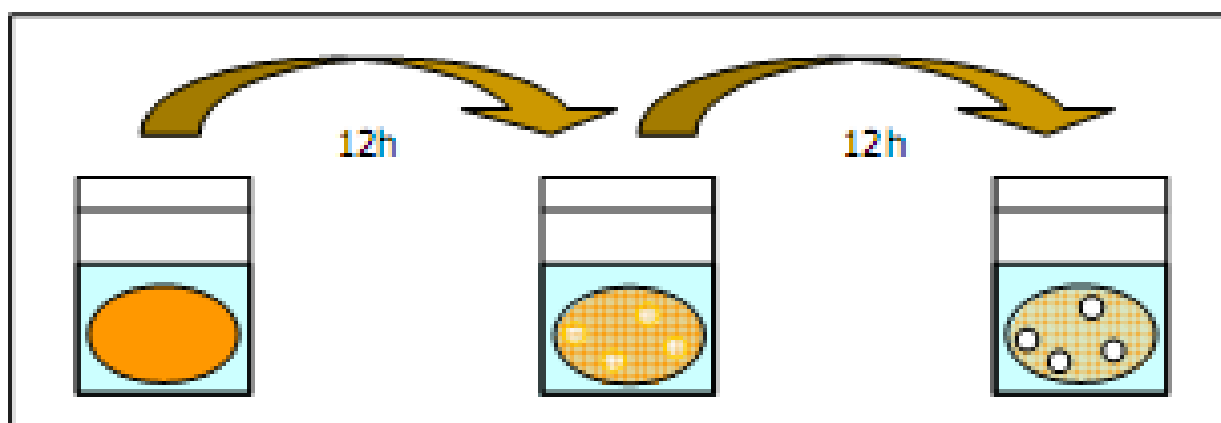


Figura 1 – Processo de revelação usando-se a solução.

APÊNDICE 2

SOLICITAÇÃO DE ANATOMO-PATOLÓGICO

Instituto Alfa de Gastroenterologia

Grupo de Coloproctologia e Intestino Delgado

Nome: _____
 Registro: _____
 Data da Cirurgia: ____/____/____ Idade: ____ Anos
 Sexo: ____ 1.masc 2.fem
 Exame externo: ____ 1.sim 2.não
 No de biopsia prévia (HC-UFG): _____
 Resultado De Biopsia Prévia: _____

PEÇA PRINCIPAL

Localização Do Tumor: _____

1. Ceco 2. Cólon Ascendente 3. Cólon Transverso 4. Cólon Descendente
 5. Cólon Sigmóide 6. Reto _____ (superior, médio, inferior)

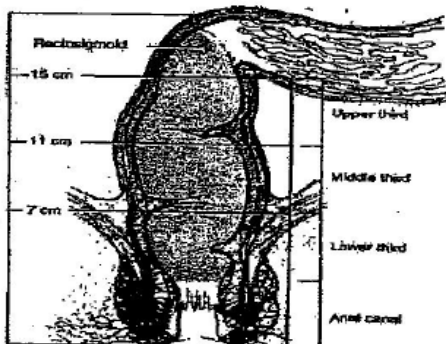
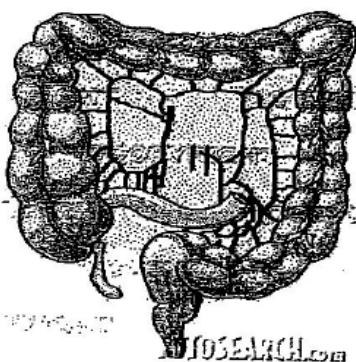
Se reto, distância da borda anal ao exame proctológico _____ cm

Radioterapia Prévia: ____ 1.Sim 2.Não

Quimioterapia Prévia ____ 1.Sim 2.Não

Via de acesso: ____ 1. aberta 2. laparoscópica

Classificação Da Cirurgia: ____ 1. Curativa 2. Paliativa



Fáscia visceral do mesorreto: ____ 1. intacta 2. rompida

Nota do cirurgião para mesorreto (fáscia visceral): ____ 0 a 10

Margem distal: ____ cm (peça a fresco)

Se reto, localização: ____ 1. anterior 2. posterior 3. lateral D 4. lateral E 5. circunferencial

Disco de grampo enviado: ____ 1. sim 2. não

Peça acessória: ____ 1.sim 2.não. Qual: _____

PEÇAS SECUNDÁRIAS

APÊNDICE 2

CARCINOMAS DE CÓLON E RETO

Serviço de Patologia Gastrointestinal
Nº do exame

Procedimento cirúrgico:

- ☐ colectomia segmentar ☐ retocoliectomia
☐ enterocoliectomia ☐ amputação de reto
☐ com (outro órgão)

Exame macroscópico

Dimensões da Peça cirúrgica

Comprimento.....cm; Perímetro proximal.....cm; Perímetro distal.....cm

Localização do Tumor

- ☐ ceco ☐ cólon transverso ☐ cólon sigmóide
☐ cólon ascendente ☐ flexura esplênica ☐ grande curvatura
☐ flexura hepática ☐ cólon descendente ☐ reto

Tamanho do tumor (LxTxP): x x cm.

Aspecto macroscópico

- ☐ polipóide ☐ anular-constritivo
☐ ulcero infiltrativo ☐ difuso
☐ elevado tipo placa ☐ outro

Comprometimento da superfície serosa (estimado)

- ☐ presente ☐ ausente ☐ não visível

Perfuração tumoral ☐ presente ☐ ausente ☐ não identificada

Margens de ressecção:

- Proximal ☐ livre (..... cm) ☐ envolvida
 Distal ☐ livre (..... cm) ☐ envolvida
 Radial ☐ livre (..... cm) ☐ envolvida

(margem de tecidos moles mais proximais ao ponto de máxima penetração tumoral)

Margens de segurança ("disco") ☐ não se aplica cm

Invasão do meso-reto distal

- ☐ não se aplica ☐ presente ☐ ausente ☐ não visível

Linfonodos (Total): (.....) número de linfonodos

Peritumorais: (.....) proximais TU (até 2 cm do TU): (.....)

Distais TU: (.....) restantes: (.....)

Exame microscópico

Tipo de neoplasia (OMS)

- ☐ adenocarcinoma SOE ☐ Ca mucinoso (colóide) ☐ Ca de células escamosas
☐ Ca de células em anel de sinete ☐ Ca basalóide (cloacogénico) ☐ Ca adenoescamoso
☐ Ca indiferenciado de pequenas células ☐ sem tumor residual

Grau de diferenciação

- ☐ bem diferenciado ☐ moderadamente diferenciado ☐ pouco diferenciado ☐ indiferenciado

Evidência de Pólipo preexistente (no local do carcinoma)

() não () sim do tipo

Invasão vascular sanguínea () presente () ausente () não avaliável
 Invasão vascular linfática () presente () ausente () não avaliável
 Invasão perineural () presente () ausente () não avaliável
 Resposta linfocítica peritumoral () ausente () discreta () moderada () acentuada

Invasão do tumor (pT):

() carcinoma "in situ" / restrito à lâmina própria - pTis
 () invasão da submucosa - pT1
 () invasão da muscular própria - pT2
 () invasão da subserosa / tecidos moles pericólicos ou peri-retais - pT3
 () invasão do peritônio visceral ou invasão direta de (órgãos/estruturas adjacentes) - pT4

Margens Microscópica () não se aplica () livre (..... cm) () envolvida

Margens de segurança ("disco") () não se aplica () livre (..... cm) () envolvida

Linfonodos (pericólicos / peri-retais):

Peritumorais com metástases: sem metástases:
 Proximais ao TU com metástases: sem metástases:
 Distais ao TU com metástases: sem metástases:
 Restantes com metástases: sem metástases:
 em correspondência c/ com metástases: sem metástases:
 outros: com metástases: sem metástases:

Estadiamento dos linfonodos (pN)

() pNx (não avaliável) (menos de 12 linfonodos dissecados)
 () pN0 - não se observam Metástases em linfonodos regionais
 () pN1 - Metástases em linfonodos pericólicos/peri-retais (1- 3)
 () pN2 - Metástases em linfonodos pericólicos/peri-retais (4 ou mais)
 () pN3 - Metástases em linfonodos ao longo da (tronco vascular específico) (1 ou +)

Intestino não comprometido pelo câncer: () sem anormalidades

() pólipos isolados:..... (número) tipo
 () divertículos () polipose familiar () Retocolite ulcerativa, (,) com () sem displasia
 () Esquistossomose
 () outras

Estadiamento patológico

TNM: pT **pN** **pM** **Astler-Coller:** **Dukes:**
 (Astler-Coller: A - RESTRITO A MUCOSA.; B1 - SUBMUCOSA OU MUSC. PRÓPRIA - pN0 - pM0; B2 - SEROSA - pN0 - pM0; C1 - SUBMUCOSA/MUSC. PRÓPRIA - pN1 ou >, pM0; C2 - SEROSA qq pN - pM0; D - qq pT, qq pN, pM1)
 (Dukes: A - pT1 OU pT2, pN0, pM0; B - - pT3 OU pT4, pN0, pM0; C - QUALQUER pT ATÉ pN3; D - QUALQUER pT e pN. M1)

CONCLUSÃO:

APÊNDICE 3**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PARA CIRURGIA COLORRETAL****01. IDENTIFICAÇÃO DO (A) PACIENTE:**

NOME: _____ IDADE: _____

ENDEREÇO: _____

TELEFONE: _____ RH: _____

CIC: _____ RG: _____

02. DECLARO QUE O(A) DOUTOR(A) _____,

explicou-me e eu entendi que devo me submeter a:

a) NOME DO PROCEDIMENTO:

b) DESCRIÇÃO DA TÉCNICA DO PROCEDIMENTO (EM TERMOS LEIGOS E CLAROS):

- . A cirurgia será realizada por incisão (abertura/corte) da cavidade abdominal ;
- . A intervenção consiste na revisão dos órgãos que estejam afetados pelo tumor;
- . Poderá ser necessária a remoção dos órgãos que estejam afetados pelo tumor;
- . Retirada da peça cirúrgica (que contém o tumor), por incisão (corte) na porção inferior do abdômen, anastomose (ligadura/sutura) do cólon ao reto e/ou a realização de ileostomia (estoma/ abertura com o intestino delgado no abdômen, onde será usada a bolsa coletora de fezes);
- . Poderá ser necessário o uso de drenos e sondas.

c) DESCRIÇÃO DE COMPLICAÇÕES DO ATO OPERATÓRIO:

- . Hemorragia intra-operatória, podendo ser necessária a transfusão de sangue no intra ou pós-operatório;
- . Lesões vesicais e/ou ureterais, necessitando de correção cirúrgica imediata e/ou tratamento clínico e/ou uso de sondas;
- . Fístulas, podendo ser necessário correção cirúrgica e/ou tratamento clínico prolongado;
- . Infecção pós-operatória, local ou sistêmica que às vezes requer drenagem de coleções purulentas e uso de antibióticos;
- . Deiscência (abertura dos pontos) da ferida operatória com a perda dos pontos dados, havendo algumas vezes à necessidade de nova anestesia para refazer os pontos que abriram ou tratamento com curativos diários;
- . Quelóides (cicatriz espessa e dolorida) e retração cicatricial;
- . Dificuldade de ter relação sexual por impotência sexual em 1 a 3% dos casos;
- . Atonia vesical com necessidade de uso de sonda vesical por tempo indefinido;
- . Retenção vesical ou incontinência vesical (urina presa ou solta) com necessidade de fisioterapia perineal e/ou cateterismo intermitente;
- . Podem ocorrer complicações na colostomia (hérnia, prolapso, necrose, etc) que necessitem de uma correção cirúrgica;
- . Entendo que toda intervenção cirúrgica e anestésica, devido às características da técnica cirúrgica ou das condições intrínsecas (diabetes, hipertensão, obesidade, cardiopatia, anemia, velhice, emagrecimento importante, etc.) têm implícito uma série de complicações comuns e potencialmente sérias que poderão requerer

tratamentos complementares clínicos e ou cirúrgicos, bem como um risco, embora mínimo, mas passível de ocorrer, que é a morte em decorrência da cirurgia.

d) DESCRIÇÃO DA ANESTESIA:

. Foi-me explicado e eu entendi que, para a realização da cirurgia haverá a necessidade de me submeter a uma anestesia, que será realizada pela equipe médica do Serviço de Anestesia que deverá ser: Geral (Endovenosa e/ou Inalatória) ou de Bloqueio.

e) DESTINO DA PEÇA OPERATÓRIA:

. Entendi que todo o material que me for extirpado, constituindo a peça operatória, poderá ser fotografado e deverá ser enviado para estudo anatomopatológico para confirmação diagnóstica e estadiamento da minha doença;

3. Ficou-me claro que durante o ato cirúrgico, devido a algum fato inesperado, a equipe médica poderá modificar a técnica cirúrgica programada, visando sempre o êxito de minha cirurgia.

4. Entendo que pode ocorrer insucesso, isto é, a cirurgia pode não resolver completamente a remoção de todo o tumor, podendo haver recidiva (tumor voltar) em cima da área que foi retirado ou metástases (tumor aparecer em outros órgãos).

5. Declaro e confirmo, mais uma vez, que entendi as explicações que me foram fornecidas de forma clara e simples, inclusive permitindo que eu realizasse todas as perguntas e fizesse todas as observações que achasse pertinente para entender o que ocorrerá comigo nesta intervenção cirúrgica, não ficando dúvidas sobre o procedimento a que serei submetido(a).

6. Por este termo de consentimento, confirmo que estou satisfeito com todas as informações recebidas e que compreendo todos os riscos e benefícios decorrentes deste tratamento e, por tais condições, consinto que me realize a cirurgia:

7. Declaro ainda que estou ciente que o Hospital das Clínicas é um hospital escola e autorizo que os dados referentes a meu tratamento possam ser documentados, inclusive filmados e fotografados, para serem utilizados em reuniões médicas, trabalhos apresentados em congressos e publicados na literatura científica, resguardando o meu anonimato.

8. Declaro que estou ciente que é possível, a qualquer momento, antes da cirurgia, revogar o meu consentimento.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____.

Assinatura do(a) Médico(a)

Assinatura do(a) Paciente

Assinatura da Testemunha

Assinatura da Testemunha

Revogo o consentimento prestado no dia ____/____/____ e afirmo que não desejo prosseguir no tratamento que me foi proposto, que dou por finalizado nesta data, estando consciente das consequências disto para minha saúde.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____.

Assinatura do(a) Paciente

Assinatura da Testemunha

Pesquisador principal: Dra. Magda Maria Profeta da Luz 3199777106

Orientador: Dr. Antônio Lacerda Filho

Co Orientadora: Dra. Mônica Demas Álvares Cabral