

Universidade Federal de Minas Gerais

Faculdade de Medicina

Fábio Henrique de Oliveira

**GRAU DE REGRESSÃO TUMORAL AVALIADO PELA RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA E PELA HISTOPATOLOGIA APÓS TERAPIA
NEOADJUVANTE EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE RETO**

Belo Horizonte

2016

FÁBIO HENRIQUE DE OLIVEIRA

**GRAU DE REGRESSÃO TUMORAL AVALIADO PELA RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA E PELA HISTOPATOLOGIA APÓS TERAPIA
NEOADJUVANTE EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE RETO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia, Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Anatomofisiopatogenia cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Antônio Lacerda Filho

Co-orientador: Dr. Fábio Lopes de Queiroz

Belo Horizonte - Minas Gerais

2016

FÁBIO HENRIQUE DE OLIVEIRA

**GRAU DE REGRESSÃO TUMORAL AVALIADO PELA RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA E PELA HISTOPATOLOGIA APÓS TERAPIA
NEOADJUVANTE EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE RETO**

Dissertação apresentada e defendida perante a Comissão Examinadora, constituída pelos seguintes professores:

Professor Antônio Lacerda Filho (orientador)

Dr. Fábio Lopes de Queiroz (co-orientador)

Professora Monica Maria Demas Alvares Cabral

Professora Luciana Costa Silva

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, 25 de abril de 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**Reitor**

Professor Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Professora Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Professor Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitora de Pesquisa

Professora Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA**Diretor**

Professor Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor

Professor Humberto José Alves

CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**Coordenador Geral**

Professor Luiz Armando Cunha de Marco

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Professora Ana Cristina Cortes Gama

Chefe do Departamento de Cirurgia

Professor Renato Santiago Gomes

Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Professora Ana Rosa Pimentel de Figueiredo

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia

Professor Edson Samesima Tatsuo

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia

Professor Túlio Pinho Navarro

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E OFTALMOLOGIA

Professor Edson Samesima Tatsuo

Professor Túlio Pinho Navarro

Professora Maria Isabel T. D. Correia

Professor Marcelo Dias Sanches

Professor Márcio Bittar Nehemy

Professor Marco Aurélio Lana Peixoto

À Marília, por todo amor, carinho e paciência

e a todos pacientes que possam ser beneficiados pelos resultados deste trabalho

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Antônio Lacerda Filho**, professor associado do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG, por ter confiado no desenvolvimento deste trabalho e de maneira extremamente hábil e sábia soube mostrar os caminhos a serem seguidos dentro da prática científica. Também por todos ensinamentos voltados à coloproctologia. Especialidade de que exerce com grande propriedade.

Ao **Dr. Fábio Lopes de Queiroz**, primeiramente por ser o idealizador do tema pesquisado e ceder gentilmente sua lista de pacientes já submetidos ao protocolo utilizado. Além disso, por ter contribuído fortemente em minha formação coloproctológica, mostrando a importância da pesquisa na prática clínica. Realmente, um exemplo a ser seguido.

Ao **Dr. Paulo Guilherme O. Salles**, patologista, por ter realizado a re-avaliação histopatológica das peças cirúrgicas e colaborado com grande presteza para o desenvolvimento deste trabalho.

À **Dra Tatiana Martins**, imagenologista, por ter analisado as ressonâncias magnéticas com muita propriedade e auxiliando nas dúvidas inerentes ao método de imagem

À toda **Equipe de Coloproctologia do Hospital Felício Rocho** pelo acolhimento nos dois anos da residência, por todos os ensinamentos gentilmente transferidos. Pela oportunidade de estar em contato com as recentes inovações inerentes à especialidade. Pelos bons momentos vividos.

À amiga **Fernanda Elias Ferreira Rabelo**, coloproctologista, pelo incentivo, além do importante papel que garantiu o seguimento das atividades do nosso serviço de coloproctologia durante o desenvolvimento deste trabalho.

À professora de Estatística **Flávia Komatsuzaki**, pela orientação estatística no desenvolvimento de todo o projeto.

Às clínicas de diagnóstico por imagem, **ECOAR, AXIAL e Felício Rocho** pela disponibilização das imagens de ressonância magnética, sob autorização dos pacientes.

À Sra. **Tânia Mara Assunção dos Santos** e à Sra **Nilma Maria de Araújo** por auxiliarem gentilmente na obtenção dos contatos dos pacientes recrutados.

À **Renata Souza** pela ajuda ao contactar os pacientes.

À minha mãe, **Adelina Fernandes de Oliveira**, pelas orações e por sempre incentivar meus estudos.

Ao meu pai, **Lázaro Henrique de Oliveira**, meu grande exemplo dentro da medicina.

Ao meu irmão, **Luís Otávio de Oliveira**, pelo apoio constante.

“A persistência é o menor caminho do êxito”. (Charles Chaplin)

RESUMO

O câncer de reto (CR) é uma neoplasia comumente diagnosticada nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo responsável por taxas consideráveis de morbi-mortalidade. O tratamento neoadjuvante (TN) com radioterapia e quimioterapia tem adquirido papel preponderante no manejo desta neoplasia, com relação a resultados oncológicos e à preservação da função anal. A ressonância magnética (RM) é uma das principais ferramentas para a avaliação dos resultados da TN no câncer retal, podendo auxiliar na conduta terapêutica. **OBJETIVOS:** Comparar os resultados da ressonância magnética de reto realizadas após TN com os achados histopatológicos das peças cirúrgicas de pacientes com CR, submetidos à cirurgia radical. **MÉTODO:** Trata-se de estudo retrospectivo de 31 pacientes portadores de CR extraperitoneal submetidos à cirurgia radical por meio de excisão total do mesorreto (ETM) com preservação esfinteriana, após realização de terapia neoadjuvante (TN) com radioterapia e quimioterapia. Os pacientes selecionados foram submetidos à RM de pelve com ênfase no reto, antes e após realização TN. O estadiamento inicial da doença foi obtido pela primeira RM e a segunda RM (pós-TN) foi responsável por determinar a taxa de regressão tumoral (TRG) e o *downstaging* da doença. Esta TRG foi comparada com a regressão estimada pelo estudo histopatológico da peça cirúrgica com base na classificação de Dworak-TRG e na classificação TNM, procurando-se analisar o grau de concordância dos dois métodos na avaliação da TRG e na ocorrência de *downstaging*. **RESULTADOS:** A maioria dos pacientes (74,4%) apresentou *downstaging* da doença após a TN, quando comparados ao estágio inicial. Seis pacientes (19,4%) obtiveram resposta patológica completa. A RM apresentou sensibilidade de 83,3% e especificidade de 73,7%, com VPP=66,7%, VPN=87,5% e uma acurácia de 0,774 em estimar a TRG quando comparada à histopatologia. Não se observou correlação significativa entre as características dos pacientes e achados patológicos e os resultados de TRG obtidos. **CONCLUSÕES:** A ressonância magnética de pelve com ênfase no reto tem boa acurácia na avaliação da TRG de pacientes com CR submetidos à TN com radioterapia e quimioterapia, quando comparada com a análise histopatológica, devendo ser utilizada de forma rotineira na prática clínica.

Palavras-chave: Câncer de Reto. Ressonância Magnética. Grau de Regressão Tumoral.

ABSTRACT

Rectal cancer (RC) is a tumor commonly diagnosed in developing countries, accounting for considerable rates of morbi-mortality. The neoadjuvant therapy (TN) with radiotherapy and chemotherapy has a leading role in the management of this neoplasm, regarding to oncological results and the preservation of anal function. Magnetic resonance imaging (MRI) is one of the main tools for the evaluation of TN results in rectal cancer in order to manage the therapy. OBJECTIVES: To compare the results of the MRI performed straight after TN with histopathologic findings of surgical specimens in patients with CR, underwent radical surgery. METHOD: This is a retrospective study of 31 patients with extraperitoneal RC underwent radical surgery with total mesorectal excision (ETM) with sphincter preservation after performing neoadjuvant therapy (TN) with radiotherapy and chemotherapy. The selected patients underwent MRI pelvis with emphasis on rectum, before and after performing TN. The initial stage of the disease was obtained for the first MR, and the second MR (post-TN) was responsible for determination of tumor regression grade (TRG) and downstaging disease. This TRG was compared with the estimated regression obtained by histopathology of the specimen based on Dworak-TRG classification and TNM classification, trying to analyze the degree of agreement of the two methods and the occurrence of downstaging. RESULTS: Most patients presented downstaging (74,4%) disease after TN when compared to the initial stage. Six patients (19.4%) achieved a complete pathological response. MRI had a sensitivity of 83.3% and specificity of 73.7%, with PPV = 66.7%, NPV = 87.5% and an accuracy of 0.774 in estimating the TRG compared to histopathology. There was no correlation between patient characteristics and pathological findings and the results of TRG. CONCLUSIONS: MRI of the pelvis with emphasis on rectum has good accuracy in the evaluation of patients with RC submitted to TN with radiotherapy and chemotherapy compared with histopathology and should be used routinely in clinical practice.

Keywords: Rectal Cancer. Magnetic Resonance imaging. Tumor regression grade.

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	17
1.1- Avaliação pré-operatória	18
1.1.1- Exame clínico	18
1.1.2 - Estadiamento	19
1.2- Terapia multimodal	22
1.2.1 - Tratamento cirúrgico	22
1.2.2 - Resposta patológica completa (RPC) e “Watch-and-Wait”	25
1.2.3 - Reavaliação por métodos de imagem	27
2- OBJETIVOS	29
3. MÉTODO	30
3.1. Critérios de inclusão:	30
3.2 Critérios de exclusão:	30
3.3. Terapia Neoadjuvante:	32
3.4. Ressonância Magnética:	32
3.4.1. Técnica:	32
3.4.2. Análise das Imagens por Ressonância magnética:	33
3.5. Cirurgia:	35
3.6. Avaliação histopatológica:	36
3.7. Aspectos éticos:	38
3.8. Análise Estatística:	38
4. RESULTADOS	40
5 - DISCUSSÃO	49
6 - CONCLUSÕES:	55
REFERÊNCIAS	56
APÊNDICES	62
ANEXOS	66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma	31
Figura 2. Ressonância Magnética Pré Terapia Neoadjuvante	34
Figura 3 Ressonância Magnética Pós Terapia Neoadjuvante Estágio Final T0 N0 - mrTRG 1	34
Figura 4- Produto de Excisão Total do Mesorreto ETM	35
Figura 5 - Corte histológico evidenciando resposta patológica completa. TRG 4.	37
Figura 6 - Corte histológico evidenciando resposta patológica parcial. TRG 2	37
Figura 7 - Distribuição por sexo	40
Figura 8 - Avaliação da concordância entre os os bons e maus respondedores a TN	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estágio TNM - Ressonância Magnética	21
Tabela 2 - Grau de regressão tumoral - TRG - Dworak	25
Tabela 3- TRG - Ressonância Magnética	27
Tabela 4 - Classificação de Dworak adaptada	38
Tabela 5 - Kappa	39
Tabela 6- Variáveis do estudo	41
Tabela 7 - Downstaging por Patologia e RM	42
Tabela 8 - Avaliação do grau de diferenciação, invasão angiolinfática e perineural	43
Tabela 9 - TRG por Ressonância Magnética e Dworak	44
Tabela 10 - Análise da concordância entre rmTRG e dTRG	45
Tabela 11; Análise estatística de concordância entre rmTRG e dTRG	45
Tabela 12 - Análise da concordância entre downstaging patológico e por RM	45
Tabela 13 - Análise estatística entre downstaging patológico e por RM	46
Tabela 14 - TRG - DWORAK comparado aos parâmetros clínicos	47
Tabela 15 - mrTRG comparado aos parâmetros clínicos	48

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE 01	-----	62
APÊNDICE 02	-----	63
APÊNDICE 03	-----	64
APÊNDICE 04	-----	65

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 01 -----	66
ANEXO 02 -----	67
ANEXO 03 -----	68
ANEXO 04 -----	69
ANEXO 05 -----	70
ANEXO 06 -----	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP - Amputação abdômino-perineal do reto

CCR – Câncer colorretal

cCR - Resposta clínica completa

CEA- Antígeno carcinoembrionário

CR- Câncer de reto

ETM – Excisão total do mesorreto

FMR – Fásia mesorretal

HE - hematoxilina e eosina

LARS - Síndrome da ressecção anterior baixa do reto

MRC – Margem de ressecção circunferencial

mrTRG – Taxa de regressão tumoral por RM

pCR - Resposta patológica completa

PET/CT- Tomografia computadorizada com emissão de pósitrons

Qt – Quimioterapia

RQT – Radioterapia e quimioterapia

RM – Ressonância magnética

Rt – Radioterapia

TATME - Excisão total do mesorreto por via transanal

TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido

TEO/TEM – Transanal endoscopic operation/transanal endoscopic microsurgery

TN- Terapia neoadjuvante

TRG - Grau de regressão tumoral

USER – Ultrassonografia endorretal

VPP - Valor preditivo positivo

VPN - Valor Preditivo Negativo

1 - INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo de neoplasia maligna mais comum e a terceira principal causa de morte por câncer em homens e mulheres nos EUA. Em 2014, naquele país, cerca de 136 mil pessoas foram diagnosticadas com CCR, sendo que cerca de 50 mil foram à óbito pela doença. Os dados atuais mostram, por um lado, que a incidência dessa neoplasia está diminuindo nos países desenvolvidos, mas por outro, vem aumentando em países em desenvolvimento, como o Brasil. (Colorectal Cancer Facts and Figures 2014-2016). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), ocorrerão 16 660 novos casos em homens e 17 620 em mulheres em 2016, correspondendo à terceira neoplasia que acomete o sexo masculino e a segunda mais frequente no sexo feminino (INCA 2016 <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal>). O adenocarcinoma de reto corresponde a 28% dos casos de tumores que acometem o intestino grosso, sendo aquele com as maiores taxas de recorrência, as quais podem chegar até a 11% nos dias atuais (van de Velde and van den Broek 2012).

Nos últimos 15 anos, a condução do câncer de reto (CR) passou por diversos avanços. Uma maior compreensão da história natural da doença, estadiamento radiológico mais preciso, intervenção terapêutica multimodal, técnicas cirúrgicas refinadas e laudos histopatológicos mais detalhados podem ter contribuído de maneira positiva na sobrevida dos pacientes. Dentro deste contexto, o manejo multidisciplinar do CR assume papel importante e requer um esforço coordenado por parte de uma equipe médica composta por cirurgiões colorretais, oncologistas, radiologistas e radioterapeutas (Monson, Weiser et al. 2013).

Anatomicamente o reto é a porção distal do intestino grosso que leva ao canal anal. Cranialmente está definido pelo fim do mesocólon sigmóide, onde há o afunilamento das tênias cólicas. Possui extensão aproximada de 15 cm e pode ser dividido em três segmentos. A porção proximal, ou reto superior, corresponde aos 5 cm distais ao sigmóide. Este segmento ocupa a cavidade abdominal, sendo intraperitoneal. Com relação aos 10 cm distais, pode-se subdividir o reto em terços médio e distal. Um ponto de referência anatômico intra-luminal importante é segunda prega ou valva de Houston, que marca o limite da reflexão peritoneal, portanto, tumores inferiores a ela são considerados extra-peritoneais (Monson, Weiser et al. 2013). Em uma perspectiva radiológica e cirúrgica, o reto geralmente é limitado pelo promontório sacral, um importante ponto anatômico para definição de condutas adequadas ao tratamento do CR.

Na avaliação pré-operatória, tumores encontrados até 15 cm da margem anal, utilizando-se proctoscópio rígido são tipicamente caracterizados como neoplasias de reto (Lowry, Simmang et al. 2001). As lesões proximais podem ser tratadas inicialmente apenas com ressecção cirúrgica.

gica, já os tumores de terço médio e distal podem ser beneficiados pela terapia neoadjuvante, constituída por radioterapia e quimioterapia (RQT) realizadas antes do procedimento cirúrgico (Abbas, Chang et al. 2014).

A excisão total do mesorreto (ETM), descrita por Bill Heald em 1982 ainda é a base do tratamento do CR. Entretanto, a terapia neoadjuvante (TN) e a adoção de condutas mais conservadoras, têm sido utilizadas quando há resposta clínico/patológica à RQT (Habr-Gama and Perez 2009).

1.1- Avaliação pré-operatória

1.1.1- Exame clínico

História clínica e exame físico continuam sendo fundamentais na avaliação pré-operatória do CR. A história familiar completa deve ser obtida para guiar na suspeita de síndromes hereditárias e pacientes suspeitos devem ser abordados de forma diferenciada, devendo ser encaminhados, assim como seus familiares, para serviços de aconselhamento genético (Church, Simmang et al. 2003).

O exame digital do reto e a retossigmoidoscopia devem ser realizados em todos os casos para determinar a distância da lesão à margem anal. A avaliação clínica pelo toque retal pode também fornecer informações a respeito do grau de fixação da lesão e deve ser somada aos achados dos métodos de imagem, como a ressonância magnética (RM) ou a ultrassonografia endorretal (USER). A identificação adequada da localização do tumor também permite definir as estratégias de tratamento, principalmente no que tange à preservação da musculatura esfinteriana e à possível indicação de terapia neoadjuvante (Church, Simmang et al. 2003).

A avaliação completa do cólon deve ser executada no pré-operatório, pois a incidência de tumores sincrônicos é de 1 a 3% e a de pólipos sincrônicos pode chegar a 30%. A colonoscopia é o método de escolha, pois oferece a oportunidade de confirmar o diagnóstico por meio da obtenção de biópsias, se ainda não realizadas, e remover quaisquer pólipos passíveis de ressecção, encontrados durante o exame. Na indisponibilidade ou inviabilidade do estudo endoluminal endoscópico ou quando a colonoscopia for incompleta, deve-se realizar, preferencialmente, a colonografia por tomografia computadorizada (colonoscopia virtual) ou o enema baritado com duplo contraste. Quando avaliação cólica não for possível antes do procedimento cirúrgico, está deve ser programada precocemente, entre 3 a 6 meses após a cirurgia (Moritz, Bretthauer et al. 2016).

O diagnóstico histológico deve ser confirmado antes da ressecção eletiva, principalmente se a terapia neoadjuvante for considerada. Para lesões passíveis de excisão local, sem definição diagnóstica por biópsia, detalhamento histopatológico pode ser obtido no momento da excisão transanal, preferencialmente videoassistida, como nos métodos TEO/TEM (*transanal endoscopic operation / transanal endoscopic microsurgery*). Tratamento cirúrgico com maior radicalidade deve ser orientado subsequentemente pelos resultados histopatológicos encontrados na peça ressecada em monobloco (Perez, Habr-Gama et al. 2013).

Exames laboratoriais de rotina, incluindo hemograma completo, testes de função hepática e perfil bioquímico devem ser realizados com base em comorbidades apresentadas, já auxiliando também na avaliação pré-anestésica. Os níveis de antígeno carcinoembrionário (CEA) devem ser obtidos antes do tratamento eletivo do CR para o estabelecimento de valores de referência e durante o período de vigilância pós-operatória para monitorar possível recorrência (Locker, Hamilton et al. 2006).

O tratamento do CR é baseado no estágio clínico da doença. Os pacientes de baixo risco em estágio inicial são tratados com terapia cirúrgica primária. Já os pacientes com tumores localmente avançados ou doença de alto risco requerem uma abordagem multidisciplinar, que inclui radio e quimioterapia neoadjuvantes, seguidas por cirurgia.

1.1.2 - Estadiamento

O sistema TNM (AJCC/UIC) é o mais utilizado atualmente no estadiamento do CCR, tendo substituído o antigo sistema de Dukes, fundamentando-se na profundidade de invasão tumoral transparietal (estágio T), o envolvimento de linfonodos regionais (estágio N) e a presença de metástases à distância (estágio M) (anexos 1 e 2).

O estadiamento para o CR deve considerar tanto a avaliação clínica e por imagem, as quais podem determinar a conduta subsequente a ser tomada, e o estágio patológico final, o que hoje, representa o fator prognóstico mais importante em relação à doença. Em pacientes submetidos à neoadjuvância, é importante avaliar a resposta a essa terapia por meio de re-estadiamento, o que pode conferir impacto na sobrevida global e no tempo livre de doença. A identificação de regressão do tumor caracteriza o “downstaging” e o prefixo “y” é acrescentado ao TNM, anteriormente à letra “p” de resultado patológico. Da mesma forma, utilizam-se as letras “c”, “u”, “mr” e “ct” para referir-se às respostas clínica e àquelas identificadas por ultrassonografia endorretal (USER), ressonância magnética e tomografia computadorizada, respectivamente (Washington, Berlin et al. 2009).

Dentre os métodos de imagem, a USER e a ressonância magnética do reto são as modalidades de escolha na avaliação primária do CR. Existem vantagens e desvantagens de cada modalidade, podendo os mesmos serem complementares em alguns casos. A USER tende a ter melhor acurácia para distinguir tumores mais iniciais (T1 e T2), o que não ocorre em relação ao estado dos linfonodos. Grandes massas tumorais que causam estenose também são fatores limitantes, assim como a pouca experiência do examinador (Garcia-Aguilar, Pollack et al. 2002).

Para tumores de reto localmente mais avançados (estádio II e III), a RM é o exame de maior acurácia para o estadiamento da doença. A ressonância permite a avaliação adequada, sobretudo, da fásia mesorretal (FMR), que é um importante marco anatômico no estadiamento e no tratamento do CR. O acometimento da FMR aumenta o risco de recorrência e diminui as taxas de sobrevida (Washington, Berlin et al. 2009). A definição de uma margem positiva na classificação TNM se dá quando a distância entre o tumor e a FMR é ≤ 1 mm, dessa forma, espera-se que a margem de ressecção circunferencial (MRC) respeite este valor, o que confere maior segurança oncológica ao procedimento (Group 2006). A RM é particularmente útil na avaliação da MRC. O plano da fásia mesorretal visto na RM correlaciona-se com a própria fásia do mesorreto ressecada na ETM, um dos motivos pelos quais a RM pode ser utilizada no planejamento cirúrgico (Group 2007) (tabela 1).

A identificação precisa de linfonodos metastáticos continua a ser um desafio diagnóstico para todas as modalidades de imagem. O estadiamento nodal é complicado pelo fato de que os critérios de tamanho não são bem definidos, o que pode dificultar a diferenciação entre gânglios benignos e malignos. A sensibilidade e especificidade do USER e da RM são similares, ficando em torno de 67% e 78% e 66% e 76%, respectivamente (Bipat, Glas et al. 2004). Entretanto, o estadiamento por RM vem se aprimorando nos últimos anos, sendo capaz de definir características específicas de malignidade dos linfonodos, tais como intensidade de sinal misto e irregularidade das bordas.

O fígado e os pulmões são os locais mais frequentes de metástases do CR, estando indicada a tomografia computadorizada do tórax e do abdome rotineiramente, antes da ressecção cirúrgica eletiva de CR, para um adequado estadiamento sistêmico (Kosinski, Habr-Gama et al. 2012).

Tabela 1 - Estágio TNM - Ressonância Magnética

Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário invasivo
T1	Invasão de tumor pele submucosa; intensidade de sinal anormal substituiu parte mas não toda a submucosa
T2	Invasão mas não penetração de muscular própria; sinal intermediário na muscular própria
T3	Invasão através muscular própria; ampla protuberância ou projecção nodular de sinal intermediário que se estende para além muscular própria
a	<1mm além da muscular própria
b	1-5 mm além da muscular própria
c	> 5 e ≤15 mm além da muscular própria
d	> 15mm além da muscular própria
T4	Invasão de outros órgãos
a	intensidade de sinal anormal se estende para órgãos adjacentes através da reflexão peritoneal
b	Tumor invade peritônio visceral
N0	Ausência de metástase linfonodal
N1	1-3 linfonodal envolvidos perirretais ou pericólica
N2	≥4 linfonodal envolvidos perirretais ou pericólica
Mx	não pode ser avaliado
M0	Ausência de metástases
M1	Metástases a distância

(Costa-Silva and Brown 2013)

1.2- Terapia multimodal

1.2.1 - Tratamento cirúrgico

A ressecção cirúrgica radical ainda é a base do tratamento do câncer de reto devendo, entretanto, ser realizada por cirurgiões com experiência e treinamento especializado em proctectomias oncológicas. Vários artigos têm confirmado que a sobrevida no CR é melhor, assim como baixos índices de complicações são encontrados, quando cirurgiões especialistas estão envolvidos no cuidado desses pacientes. Também foi demonstrado que número de pacientes portadores de ostomias definitivas é reduzido, quando os mesmos são tratados por cirurgiões colorretais (Read, Myerson et al. 2002).

A cirurgia padrão é a excisão total do mesorreto (ETM), que está indicada em todos os casos de ressecção curativa de tumores dos terços médio e inferior do reto, quando se pratica a ressecção anterior baixa. Para os tumores do terço superior do reto, deve-se respeitar margem de pelo menos 5 cm inferiormente no mesorreto, realizando-se a chamada excisão parcial do mesorreto. Uma margem distal de 2 cm para os tumores baixos garante segurança oncológica. Nos tumores de reto que estão abaixo do limite do mesorreto, apenas um centímetro de margem distal tem sido considerado suficiente (Andreola, Leo et al. 1997).

A ETM pode ser realizada por via convencional (aberta) ou por via laparoscópica, embora sua não inferioridade ainda seja questionável (Stevenson, Solomon et al. 2015), (Fleshman, Branda et al. 2015). A dissecação precisa entre as camadas visceral e parietal da fásia endopélvica garante remoção do tumor primário e mesorreto associado, englobando-se os gânglios linfáticos nele contidos. A ETM também preserva os nervos autônomos e reduz sangramento perioperatório. O advento da cirurgia robótica enfatiza a facilidade de dissecação marginal do mesorreto, tornando-a menos traumática, conferindo maior precisão, o que garante preservação do plexo pélvico autonômico, diminuindo, assim, taxas de disfunção urinária e sexual (Roy and Evans 2016). Também a realização da ETM por via combinada, com ênfase numa melhor dissecação da parte mais caudal do mesorreto por via transanal (“TATME”) tem ganhado espaço ultimamente, porém ainda se aguardam resultados mais robustos para sua adoção na prática clínica (Arunachalam, O’Grady et al. 2016).

A amputação abdômino-perineal do reto (AAP), descrita por Miles em 1908 foi durante muito tempo procedimento de escolha para tratamento de tumores de reto inferior. Sua radicalidade envolve a ressecção da musculatura esfíncteriana, bem como dos músculos elevadores do ânus. Dificuldades em se estadiar lesões ultra-baixas consagraram essa técnica durante a maior parte

do século XX, já que a mesma garantiria margem livre com maior segurança. Mas com a melhora da acurácia dos métodos de imagem, principalmente a RM, pode-se atualmente determinar ou excluir invasão do complexo muscular que envolve o canal anal e o reto inferior, podendo-se executar procedimentos poupadores de esfíncter, deixando o paciente livre de ostomia definitiva. No caso de tumores indicados para a AAP tem sido proposta uma mudança na dissecação mais caudal do reto por via abdominal, evitando-se dissecar o plano que fica abaixo do nível das vesículas seminais no homem e da cúpula vaginal nas mulheres, privilegiando uma dissecação ascendente mais alargada por via perineal. Desta forma, procura-se evitar a violação da musculatura própria do reto em sua área mais vulnerável, junto ao anel esfínteriano, criando-se uma cintura na peça cirúrgica obtida (Holm, Ljung et al. 2007)

A excisão local do câncer retal em fase inicial é uma opção aceitável em pacientes devidamente selecionados com características clínicas e histológicas favoráveis ou como tratamento definitivo para pacientes com doença mais avançada, que estão clinicamente inaptos à cirurgia radical. Apresenta baixas morbidade e mortalidade e pode ser realizada através de excisão transanal, pela técnica de Parks ou, preferencialmente, abordada pela microcirurgia endoscópica transanal (TEM/TEO). Estadiamento pré-operatório preciso é essencial na seleção de pacientes candidatos à excisão local.

A principal desvantagem desta abordagem é a incapacidade de ressecção de linfonodos mesorretais. Sabe-se que mesmo lesões T1 tem um risco de 6% a 11% de abrigar metástases nodais (Garcia-Aguilar, Pollack et al. 2002). Após a excisão local, a taxa de recorrência local varia de 7% a 21% para as lesões T1 e de 26% a 47% para lesões T2. Essa abordagem para lesões T1 pode oferecer controle local e sobrevida global aceitáveis em determinados subgrupos de pacientes, sobretudo aqueles com invasão superficial da submucosa, os quais devem ser devidamente orientados quanto aos riscos de doença linfonodal (Nash, Weiser et al. 2009).

Indivíduos submetidos a terapia neoadjuvante e que apresentam resposta clínica bastante significativa, porém incompleta, também podem ser beneficiados pela cirurgia de resgate minimamente invasiva em casos selecionados, cujo objetivo é preservar o reto, evitando os efeitos pós-operatórios indesejáveis da ETM. Em um estudo multicêntrico do Colégio Americano de Cirurgias Oncológicas, foi demonstrado que a TEM pode ser factível em até 66% dos pacientes (Borschitz, Gockel et al. 2008). Outro estudo recente de Perez e colaboradores ressalta a possível presença de focos tumorais ao redor da lesão residual, o que exige a ressecção com margem de segurança de pelo menos 1 cm (Perez, Habr-Gama et al. 2014).

1.2.2 - Terapia neoadjuvante

A terapia neoadjuvante (TN) com radioterapia e quimioterapia deve ser utilizada em pacientes com tumores de reto médio e distal, ou seja, de localização extraperitoneal, localmente avançados. Isto engloba pacientes com tumores T3-4, independente do N ou N1-2, independente do T. Tumores T2 de reto inferior, por suas características oncológicas desfavoráveis, também tem sido indicação para TN (Habr-Gama, Sabbaga et al. 2013). As principais vantagens da TN são, principalmente, a redução dos índices de recorrência locorregional e também o aumento da sobrevida e do tempo livre de doença (Ricciardi, Roberts et al. 2011).

Há duas possíveis abordagens para se administrar a TN: radioterapia exclusiva, de curta duração usando 5 Grays (Gy) diariamente durante cinco dias, aguardando-se uma semana para a realização da cirurgia e a radio-quimioterapia de longo curso, que utiliza doses de 45 a 50,4 Gy em torno de quatro semanas, administrados em conjunto com 5-Fluorouracil e Leucovorin, seguidos por cirurgia 8 a 12 semanas após o término da neoadjuvância (Bosset, Collette et al. 2006) Há boas evidências para apoiar ambas as abordagens, mas a RQT de curso longo é a modalidade mais largamente utilizada em todo o mundo (Sebag-Montefiore, Stephens et al. 2009).

A maioria dos pacientes que recebem RQT neoadjuvante podem apresentar ao final da terapia, significativa regressão tumoral, o chamado “downstaging”, que consiste em estágio patológico menor do que aquele definido pelo exame clínico e imaginológico, no momento do diagnóstico (De Caluwe, Van Nieuwenhove et al. 2013). Aproximadamente 1/4 dos pacientes poderão apresentar resposta patológica completa ao tratamento neoadjuvante e não apresentarão células tumorais viáveis no espécime cirúrgico. Pacientes que manifestam regressão tumoral satisfatória após RQT apresentam melhor prognóstico (Weiser, Beets-Tan et al. 2014)

O grau de regressão tumoral (“TRG” de tumor regression grade) parece ser um fator importante na determinação da sobrevida livre de doença. Além disso, mostra-se um bom marcador para prever recorrência local, a sobrevida livre de metástases e a sobrevida global (Weiser, Quah et al. 2009). A determinação do TRG pós TN influencia diretamente na escolha da modalidade terapêutica a ser empregada no tratamento do CR. A avaliação desse dado juntamente com outros fatores preditores de resposta patológica, permite que o cirurgião colorretal defina a tática cirúrgica, principalmente nos casos de tumores ultra-baixos, proporcionando, inclusive, a preservação esfinteriana (Sauer, Becker et al. 2004).

A TN é muito eficaz em fornecer controle local para tumores localmente avançados dos terços médio e inferior do reto. Além disso, proporciona a esterilização linfonodal, o que contribui ainda mais para a diminuição da recorrência locorregional. Entretanto, alguns efeitos colaterais importantes, como a disfunção gênito-urinária e piora da função anal, caracterizando a síndrome

me da ressecção anterior baixa do reto (“LARS” de low anterior resection syndrome) são atribuídos à associação da TN, sobretudo da radioterapia, à ETM (Scheele, Lemke et al. 2015).

1.2.2 - Resposta patológica completa (RPC) e “Watch-and-Wait”

Uma proporção significativa de pacientes submetidos à RQT neoadjuvante apresentam regressão completa do tumor, com valores entre 15 e 27% (Hawkins and Hunt 2016)(Gerard, Chamorey et al. 2015). A resposta patológica completa (“pCR” de pathological complete response) é definida como a ausência de células tumorais no exame histopatológico das peças cirúrgicas. Alguns autores, na tentativa de se quantificar essa resposta criaram sistemas que permitem graduá-la. Dworak e colaboradores criaram classificação que define o grau de regressão tumoral (Dworak-TRG) (tabela 2). A fim de se identificar os bons respondedores, procura-se avaliar a resposta do tumor, a fim de estimar o grau de regressão patológica pela avaliação clínica, pelos exames endoscópicos e pelos métodos de imagem (Losi, Luppi et al. 2006).

Tabela 2 - Grau de regressão tumoral - Dworak-TRG

TRG 4	Regressão completa	Ausência de células tumorais
TRG 3	Regressão próxima a completa	Quantidade mínima de células tumorais
TRG 2	Regressão moderada	Áreas de fibrose predominantes, mas com focos tumorais
TRG 1	Discreta resposta	fibrose mínima, predomínio tumoral
TRG 0	Ausência de resposta	Ausência de regressão

Neste cenário, a resposta clínica completa (“cCR”, de clinical complete response) é definida para aqueles pacientes sem evidências clínicas de tumor residual após a terapia neoadjuvante. Atualmente, aceita-se que pacientes com cCR, podem não ser submetidos a cirurgia radical, num primeiro momento e ser acompanhados através de vigilância rigorosa. Esta nova abordagem do câncer de reto submetido a RQT neoadjuvante com cCR, capaz de oferecer a preservação do órgão, também conhecida como estratégia “watch and wait”, proposta originalmente pela cirurgiã brasileira Angelita Habr-Gama, está ganhando importante espaço na literatura, ainda que realizada somente dentro de protocolos de pesquisa. Além de rigoroso exame digital do reto, os pacientes devem ser submetidos a proctoscopia, RM ou USER, colonoscopia, tomografias de tórax e abdome total, além de dosagem de níveis séricos de antígeno carcinoembrionário (CEA), que são capazes de

acompanhar a evolução do paciente ao longo do tempo de vigiância (Habr-Gama, Perez et al. 2004).

O intervalo entre o final da RQT e a definição da resposta patológica ainda não está bem estabelecido. Desde o início da experiência com a RQT neoadjuvante para o tratamento de tumores retais na década de noventa passada, tornou-se prática corrente reavaliar a resposta após 6 a 8 semanas, mas ultimamente tem sido adotados períodos maiores, de até 12 semanas para se definir o tipo de resposta (Perez, Habr-Gama et al. 2012)

Por tratar-se de uma conduta conservadora, a vigiância deve ser muito mais apurada. A avaliação da resposta sempre começa com a caracterização dos sintomas. Pacientes sintomáticos raramente apresentam regressão completa do tumor, mas este dado possui baixa especificidade.

O exame digital do reto é uma das ferramentas mais relevantes na avaliação de resposta tumoral, não havendo outras formas de avaliação capazes de substituir a informação dada pelo toque retal. Frequentemente, as irregularidades da parede retal são mais palpáveis do que visualizadas e devem ser consideradas como altamente suspeitas para câncer residual. Nenhum paciente é elegível para uma abordagem não cirúrgica na presença de irregularidades da parede retal, presença de massa, ulceração, ou estenose. A cCR é definida como a ausência de qualquer irregularidade da parede retal. A área pode ser espessa e firme, mas para se considerar ausência de tumor, a superfície tem de ser regular e macia. A avaliação endoscópica também é muito importante, considerando-se a ausência de massas residuais, ulcerações ou estenoses, assim como a visualização de mucosa pálida e presença de telangectesias, como sinais de cCR (Habr-Gama, Perez et al. 2010). Durante a retossigmoidoscopia flexível ou rígida, biópsias são frequentemente considerados para a avaliação da resposta. No entanto, os resultados das biópsias endoscópicas devem ser interpretados com cautela, pois lesões residuais podem não ser representadas na amostra coletada, levando a resultados falso-negativos em até 20% dos casos (Duldulao, Lee et al. 2013).

1.2.3 - Reavaliação por métodos de imagem

A avaliação radiológica da resposta é de importância primordial para a seleção de pacientes para uma estratégia de tratamento alternativa, tal como o “watch-and-wait”. Ao longo dos anos, foram desenvolvidas técnicas radiológicas apuradas, tais como a tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET/CT) e a ressonância magnética. A RM com difusão ponderada já é usada rotineiramente para avaliação de resposta patológica em pacientes portadores de tumor de reto submetidos a RQT. É considerada como suposta resposta patológica completa quando não há evidências clínicas ou endoscópicas de lesão residual e ainda sinal de baixa intensidade substituindo

área prévia ocupada pelo tumor mostrado em RM pré-tratamento neoadjuvante, assim como ausência de restrição à difusão na RM (Patel, Taylor et al. 2011).

Alguns investigadores, destacando-se a Dra. Gina Brown da Inglaterra, tentaram estimar graus de regressão do tumor por RM, como descrito para a avaliação patológica pós RQT, sendo essa classificação denominada rmTRG (tabela 3). A incorporação deste recurso de imagem é de extrema importância para a definição de resposta a RQT, além de se validar marcador de prognóstico no seguimento dos pacientes portadores de CR. A presença de intensidade de sinal misto dentro da área tumoral prévia levanta a suspeita de uma resposta clínica incompleta. Além da avaliação da parede retal, o mesorreto pode conter linfonodos acometidos, mesmo quando há regressão completa do tumor que acomete a parede do reto ($\gamma pT0N1$). Assim, a RM também deve fornecer ao cirurgião informações precisas sobre o mesorreto e, se possível à região lateral da pelve, independentemente da resposta do tumor primário. Área tumoral prévia totalmente substituída por fibrose sinaliza resposta patológica completa (Neri, Guidi et al. 2015), (Taylor, Quirke et al. 2011).

Tabela 3- TRG - Ressonância Magnética

Grau 1	Resposta radiológica completa	Ausência de sinais de intensidade tumoral ou apenas fibrose
Grau 2	Boa resposta	fibrose hipointensa densa , tumor residual mínimo
Grau 3	Moderada resposta	Áreas mistas de fibrose / mucina e sinal intermediário representando tumor residual , mas fibrose ainda predomina
Grau 4	Discreta resposta	fibrose mínima / degeneração mucinosa , predominio tumoral
Grau 5	Ausência de resposta	Tumor tem a mesma aparência basal

Portanto, diante dos bons resultados da terapia multimodal do câncer de reto médio e baixo, deve-se considerar a avaliação da resposta patológica pós RQT neoadjuvante como fator que traz segurança de indicação, tanto para opção conservadora, preservando-se o órgão, quanto para a ressecção cirúrgica radical, sendo capaz de influenciar na escolha de técnica preservadora de esfíncter ou de AAP. Isto porque a RM de reto é capaz de definir graus de resposta dos tumores submetidos à terapia neoadjuvante. Mas a literatura ainda não mostra resultados definitivos que validem este método quando comparada com o estudo histopatológico da peça cirúrgica.

Desta forma, uma avaliação precisa, comparando-se os resultados da ressonância magnética após RQT neoadjuvante com aqueles resultados obtidos pelo estudo da histopatologia

poderia fundamentar ainda mais a indicação desse método de imagem no estadiamento tumoral pós-neoadjuvância, o que proporcionaria tratamento mais individualizado e com indicação mais segura para os pacientes portadores de câncer de reto extraperitoneal.

2- OBJETIVOS

2.1- avaliar a concordância da taxa de regressão tumoral pós neoadjuvância detectada pela ressonância magnética e pelo estudo histopatológico em pacientes com câncer de reto extraperitoneal.

2.2- avaliar a ocorrência de “downstaging” patológico pós neoadjuvância.

2.3- avaliar possíveis correlações entre as características dos pacientes e do estudo patológico com o grau de regressão tumoral pós neoadjuvância.

3. MÉTODO

Trata-se de estudo retrospectivo de 31 pacientes portadores de câncer de reto médio e baixo submetidos a excisão total do mesorreto (ETM) com preservação esfinteriana, após realização de terapia neoadjuvante (TN) com radioterapia e quimioterapia. Todos os pacientes foram operados pela mesma equipe de cirurgiões do staff da Clínica de Coloproctologia do Hospital Felício Rocho, em Belo Horizonte/MG, no período compreendido entre abril de 2008 e setembro de 2015. Os pacientes foram submetidos a ressonância nuclear magnética de pelve com ênfase no reto antes e após a neoadjuvância

3.1. Critérios de inclusão:

Foram incluídos no estudo pacientes com idade a partir de 18 anos, portadores de adenocarcinoma de reto médio e inferior, nos estágios II, III e IV da doença, diagnosticados por toque retal, exame endoscópico e biópsia e que concordaram em participar da pesquisa, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), após apresentados os objetivos e fornecidos os devidos esclarecimentos sobre o presente estudo (APÊNDICE 1). Os pacientes foram selecionados baseados nos seguintes critérios de inclusão:

- pacientes submetidos a TN completa, cumprindo todas as sessões de radioterapia e ciclos de quimioterapia;
- pacientes submetidos à RM da pelve com ênfase no reto, antes e após a terapia neoadjuvante e com ambos os exames disponíveis para avaliação;
- pacientes operados após 6 a 8 semanas do término da neoadjuvância.

3.2 Critérios de exclusão:

Foram excluídos os seguintes pacientes:

- aqueles com outros tumores de reto, que não o adenocarcinoma;
- aqueles com tumores sincrônicos, metacrônicos ou recidivados;
- portadores de doença inflamatória intestinal prévia ou associada;

- aqueles portadores de outras neoplasias;
- aqueles já submetidos à cirurgia pélvica oncológica.
- aqueles já submetidos à quimioterapia ou radioterapia prévias, por outras neoplasias.
- indisponibilidade dos blocos de parafina para estudo histopatológico obtidos a partir das peças cirúrgicas.

Foram selecionados inicialmente 66 pacientes e após aplicados os critérios de inclusão e exclusão chegou-se a uma amostra final de 31 pacientes (Figura 1).

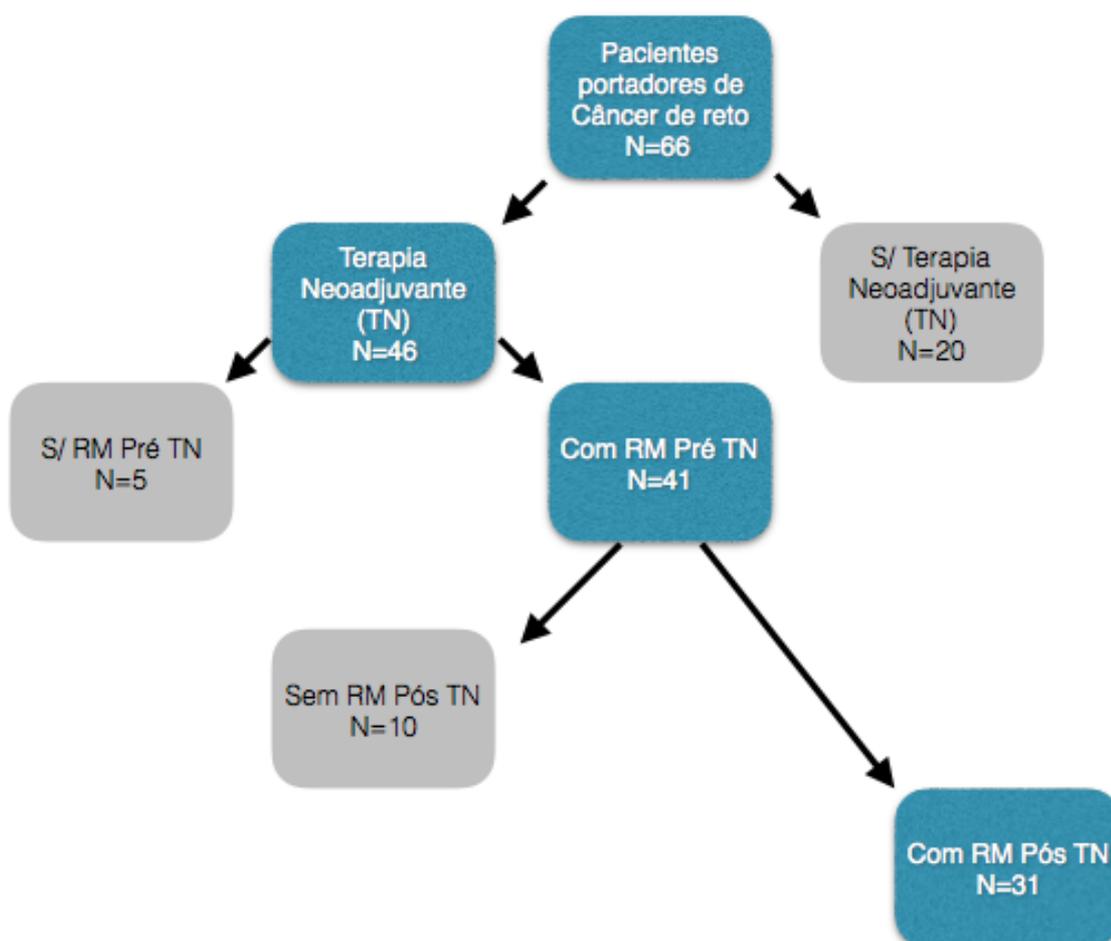


Figura 1- Fluxograma de seleção dos pacientes do estudo.

Os exames de RM de reto foram avaliados diretamente a partir dos *filicoats* impressos que estavam de posse dos pacientes ou a partir das imagens gravadas em DVD, obtidas diretamente nas unidades de imagem onde os exames foram originalmente realizados, quando os pacientes não dispunham das imagens impressas. Os blocos de parafina utilizados para estudo histopatológico foram cedidos pelo laboratório de patologia, nos quais os mesmos foram originalmente realizados.

3.3. Terapia Neoadjuvante:

Todos os pacientes os pacientes foram submetidos a TN para câncer de reto, consistindo de radioterapia (Rt) e quimioterapia (Qt). A Rt foi realizada com planejamento tridimensional, com sistema XIO®. Foram utilizados campos estáticos paralelos e opostos. A dose utilizada foi de 28x180 cGy em pelve e após boost em tumor retal com margens até 54 Gy, por 5 semanas. A Qt foi utilizada de forma concomitante, correspondendo ao regime de dois ciclos de injeções intravenosas em bolus de 5-fluorouracil, 400 mg/m²/d e leucovorin, 20 mg/m²/d, por três dias na primeira e na quinta semana de Rt.

3.4. Ressonância Magnética:

3.4.1. Técnica:

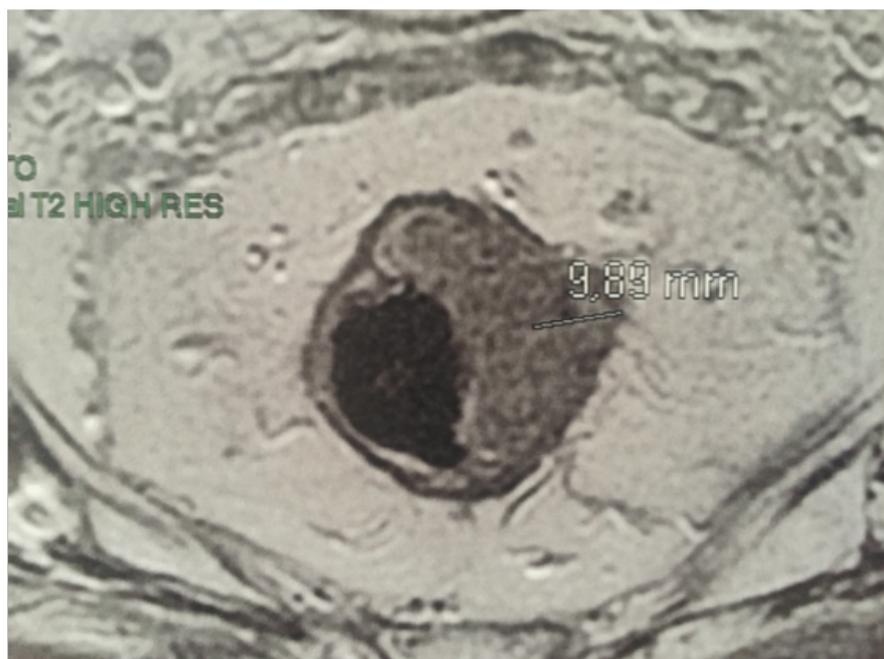
Os pacientes selecionados foram submetidos à ressonância nuclear magnética de pelve com ênfase no reto logo após o diagnóstico, antes da radio-quimioterapia neoadjuvante e após a mesma, respeitando-se o tempo limite de uma semana antes do procedimento cirúrgico a ser realizado. O exame foi realizado utilizando-se sistema de imagem por ressonância magnética, de corpo todo, de 1,5 Tesla, com bobina de superfície pélvica. Para cada paciente foram utilizados os mesmos parâmetros de captura de imagem pré e pós radio-quimioterapia. Após a localização inicial do tumor, imagens da pelve e do reto foram adquiridas. Uma sequência rápida ponderada em T2 foi utilizada para identificação do tumor primário. Grandes campos de visão em cortes axiais, foram então usados para adquirir imagem de toda a pelve, da crista ilíaca à sínfise púbica. As duas primeiras sequências permitiram uma visão geral do tumor primário, dos linfonodos potencialmente envolvidos, e do acometimento da parede retal. Isto permitiu o planejamento de sequências de alta resolução. Imagens em cortes axiais finos de 3 mm foram planejadas usando as imagens ponderadas sagitais em T2. Estas imagens foram realizadas perpendicularmente ao eixo longitudinal do reto.

3.4.2. Análise das Imagens por Ressonância magnética:

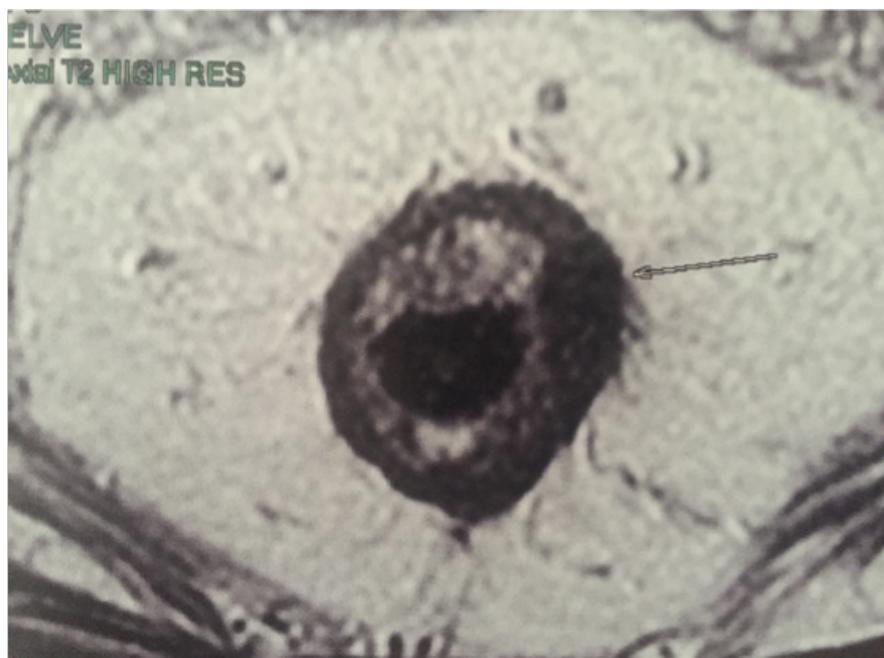
As imagens da RM foram avaliadas por radiologista experiente no estudo da pelve com ênfase no reto, o qual, em nenhum momento, teve acesso ao resultado histopatológico da peça cirúrgica. Todos os exames iniciais, ou seja, aqueles realizados antes da TN, foram analisados em sequência e formulário específico foi preenchido (APÊNDICE 2). Após uma semana, foi realizada análise de todos os exames realizados após a neoadjuvância, preenchendo-se formulário, praticamente igual ao anterior, diferente apenas na classificação T3 (APÊNDICE 3). Desta forma, buscou-se evitar um viés de memória do exame inicial, conferindo-se menor interferência na segunda análise. As letras “rmT” e “rmN” foram utilizadas para determinar o acometimento mural do reto, assim como a avaliação linfonodal, respectivamente. As figuras 2 e 3 mostram exemplos de ressonâncias magnéticas pré e pós TN.

Foram incluídas na análise a distância tumoral da fásia mesorretal, assim como a invasão extramural venosa. O estadiamento pós TN foi baseado na segunda ressonância e os termos “yrmT” e “yrmN” foram empregados para designar o novo estágio tumoral e dos linfonodos. A designação “ymrT” baseou-se na interpretação da extensão local da persistência de intensidade de sinal tumoral, em relação às camadas da parede retal nas imagens ponderadas em T2. A comparação foi feita com as imagens de pré-tratamento. A resposta tumoral é manifestada pela substituição de sinal de alta intensidade por fibrose que é representada por sinal de baixa intensidade (“dark stroma”) ou o desenvolvimento de um sinal de alta intensidade, caracterizado por acúmulos de mucina (“mucin pools”) (Frankel and Jin 2015). Para análise da regressão tumoral por RM foi utilizada a classificação de regressão tumoral semelhante a adotada por Dworak na avaliação da regressão patológica (Dworak, Keilholz et al. 1997) (Tabela 3).

**Figura 2. Ressonância Magnética pré terapia neoadjuvante
(Estágio inicial T3c N0)**



**Figura 3 -Ressonância Magnética Pós Terapia Neoadjuvante.
Estágio Final T0 N0 - mrTRG 1**



3.5. Cirurgia:

Todos os pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico entre seis a oito semanas após a realização da neoadjuvância. A técnica utilizada foi a excisão total do mesorreto (ETM) realizada por via laparoscópica ou aberta, caracterizada pela dissecação cautelosa da gordura mesorretal, preservando-se a integridade de sua fásia e da inervação autonômica, posteriormente, em todo trajeto pré-sacral, até se atingir o nível dos músculos elevadores do ânus. Anteriormente, após a secção de reflexão peritoneal, a fásia de Denonvillier era identificada, sendo dissecado o plano sobrejacente a esta, preservando-se a cápsula da próstata e das vesículas seminais no homem e da cúpula vaginal na mulher. A figura 1 mostra o aspecto final da peça cirúrgica, com a FMR íntegra.



Figura 4- Produto de Excisão Total do Mesorreto ETM

3.6. Avaliação histopatológica:

Após a secção da peça cirúrgica, os fragmentos foram fixados em formol-PA a 10% por 24 horas. Para o exame histológico, as amostras foram processadas de acordo com a rotina histológica habitual, com desidratação em álcoois e posterior clareamento pelo xilol, para inclusão em parafina. Dos blocos de parafina foram obtidos cortes histológicos de 3-4 μm de espessura que foram corados por hematoxilina e eosina (HE) e examinados em microscópio óptico. Todos os casos foram examinados duas vezes pelo mesmo examinador. Cada amostra foi classificada pelo tradicional sistema yTN e pelo grau de regressão do tumor, de acordo com o sistema de Dworak (Dworak, Keilholz et al. 1997) (tabela 4).

Foi definida ainda uma classificação patológica simplificada constituindo dois novos grupos: aqueles com resposta favoráveis e desfavoráveis. Achados patológicos favoráveis foram definidos como ypT estágios 0, 1, 2 ou TRG estágios 3 e 4. Já achados desfavoráveis foram definidos como ypT estágios 3 e 4 ou TRG 0, 1, e 2. Este novo agrupamento foi possível porque estudos prévios mostraram que os pacientes bons respondedores apresentam comportamento semelhante (Patel, Brown et al. 2012).

A Classificação de Dworak determina a regressão tumoral completa como o número 4 e as respostas parciais são numeradas de maneira decrescente, até a a classificação 0 (zero), que é referente à ausência de regressão. Já a classificação de regressão tumoral por RM ao considerar analogamente o mesmo resultado, ou seja, resposta radiológica completa, a nomeia com o número 1 e as respostas parciais são numeradas de forma crescente até o número 5, que representa ausência de regressão avaliada pela RM. Para a adequada comparação entre as variáveis relacionadas à regressão tumoral TRG e mrTRG, apenas para auxiliar a análise estatística, a classificação de Dworak foi renumerada. Dessa forma a resposta patológica completa recebeu o número 1, a ausência de resposta patológica, o número 5 e as respostas intermediárias seguiram a ordem numérica, conforme mostrado pela (tabela 4). As figuras 2 e 3 exemplificam as regressões tumorais TRG4 e TRG2.

Figura 5 - Corte histológico evidenciando resposta patológica completa. TRG 4.

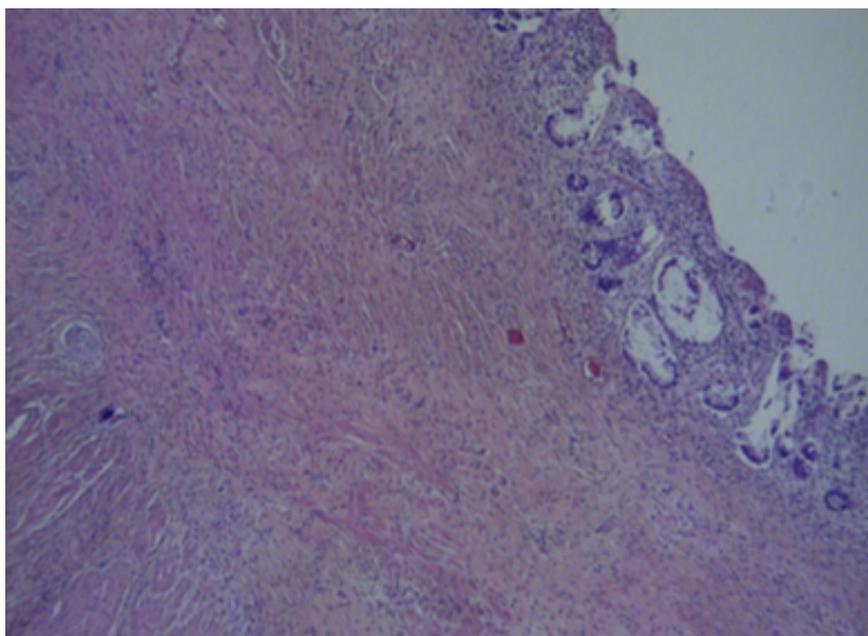


Figura 6 - Corte histológico evidenciando resposta patológica parcial. TRG 2

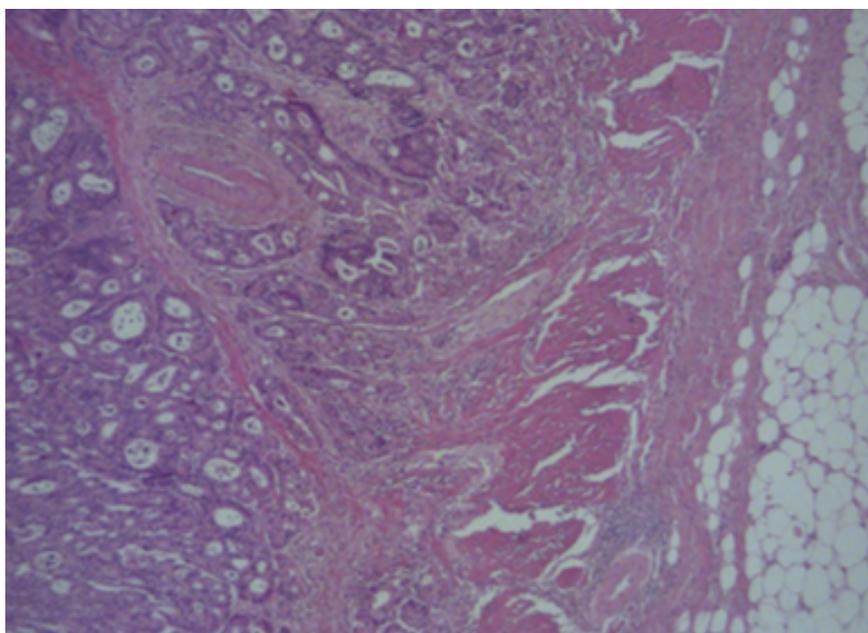


Tabela 4 - Classificação de Dworak adaptada

TRG-Dworak original	TRG-Dworak adaptada	mrTRG
4	1	1
3	2	2
2	3	3
1	4	4
0	5	5

Esta adaptação foi necessária para que se avaliasse a regressão tumoral de forma numérica. Os pacientes foram divididos em dois sub-grupos de acordo com a resposta patológica e radiológica mostradas pela TRG e mrTRG, respectivamente. Foram chamados de bons respondedores aqueles que apresentaram TRG 4 e TRG 3 pelo método de Dworak e mrTRG 1 e mrTRG 2 pela ressonância magnética. Por outro lado, foram considerados maus respondedores os que obtiveram regressão TRG 2, TRG 1 e TRG 0 e mrTRG 3, mrTRG 4 e mr TRG 5, quando avaliados pelo exame histopatológico e RM, respectivamente. Os resultados foram coletados em ficha específica e individual, com acesso exclusivo do pesquisador e do patologista (APÊNDICE 4).

3.7. Aspectos éticos:

O trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho, através da Plataforma Brasil - Sisnep. Está registrado sob CAAE sob o número 11051212.4.0000.5125 (ANEXO X).

3.8. Análise Estatística:

A análise descritiva foi realizada por meio de média \pm desvio-padrão e mediana (q1;q3) para as variáveis quantitativas e por meio de frequência absoluta e porcentagem para as variáveis categóricas ou qualitativas.

Para análise da concordância entre os métodos de regressão tumoral avaliado pela patologia (Dworak-TRG) e regressão tumoral avaliado pela Ressonância Magnética (TRG-RM) foram utilizados o teste de Kappa e as medidas de teste diagnóstico sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN). A interpretação do valor Kappa, de acordo com Altman (1991), encontra-se na tabela 5.

Os graus de regressão tumoral avaliados pela classificação de Dworak-TRG e pela ressonância magnética (TRG-RM) foram confrontados com as variáveis: gênero, idade, distância tumoral da margem anal, TNM inicial, invasão extramural venosa, margem de ressecção circunferencial, grau de diferenciação tumoral, invasão angiolímfática e invasão perineural. Análise de associação das variáveis do estudo com bom grau de regressão tumoral pela classificação de Dworak-TRG e pela ressonância magnética (TRG-RM) foi realizada por meio de regressão logística, iniciando-se pelo ajust

Tabela 5 - Kappa

Valores de Kappa	Interpretação
-1,000-0,199	Pobre concordância
0,200-0,399	Razoável concordância
0,400-0,599	Moderada concordância
0,600 – 0,799	Boa concordância
0,800 – 1,000	Muito boa concordância

e univariado de todas as variáveis com a variável resposta. Foi realizada uma análise de associação para avaliar as variáveis do estudo que poderiam influenciar a boa resposta, ao tratamento, ou seja, buscou-se fatores independentes que pudessem contribuir com a regressão tumoral, por meio do teste Qui-quadrado de Pearson exato (mais de 20% do valor esperado entre 1 e 5) e pelo ajuste do modelo de regressão logístico univariado. O nível de significância utilizado foi de 0,05. Foram utilizados os programas de computador IBM® SPSS® *Statistics version 20.0*, outubro/2012.

4. RESULTADOS

Houve discreto predomínio do sexo feminino entre os pacientes (17 ou 54,8%) (figura 7).

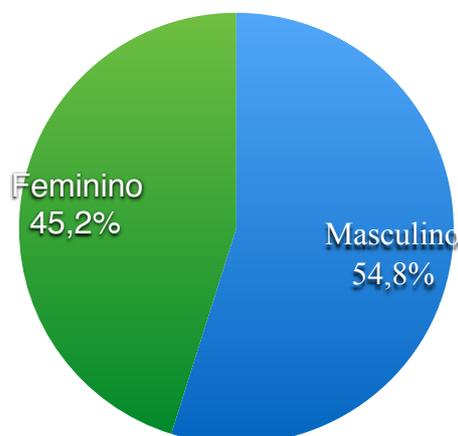


Figura 7 - Distribuição por sexo

A média de idade dos pacientes foi de $66,2 \pm 11,9$ anos, sendo que a mediana (Q1;Q3) foi de 66,0 (58,0;72,0) (tabela 8). Com relação à distância do tumor à margem anal, a média encontrada foi de $7,4 \pm 2,4$ cm e a mediana (Q1;Q3) foi de 7,3 (5,8;9,2). A maioria dos pacientes (24 ou 74,4%) tinham tumores situados entre 5 e 12 cm da margem anal, correspondendo ao reto médio, enquanto sete pacientes (22,6%) apresentavam lesões localizadas no reto inferior, até 5 cm margem anal (tabela 8).

O status tumoral (T) pela avaliação por ressonância magnética (RM), realizada antes do início da terapia neoadjuvante revelou que a maior parte das lesões (64,5%) eram tumores T3, seguidos por tumores T2 (32,3%) e de uma parcela menor de tumores T4 (3,2%). A distribuição pormenorizada da classificação T por RM pré-neoadjuvância encontra-se na tabela 8. Com relação ao acometimento linfonodal, 17 pacientes (54,8%) apresentavam-se livres de invasão e os restantes apresentavam entre 1-6 gânglios acometidos, correspondendo aos estágios N0, N1 e N2, respectivamente (tabela 8).

Pela RM foi possível estabelecer o estágio clínico da doença nos seguintes estágios: 1 (4 ou 12,9%), 2A (13 ou 41,9%), 3A (6 ou 19,4%), 3B (7 ou 22,6%) e 3C (1 ou 3,2%). A margem de ressecção circunferencial ou a distância entre o tumor e a fásia mesorretal foi ≥ 1 mm na maioria dos pacientes (25 ou 80,6%) (tabela 6).

Tabela 6 – Características dos pacientes, localização tumoral e achados da ressonância magnética realizada antes da terapia neoadjuvante.

Variáveis	N=31
Idade	
Média ± DP	66,2±11,9
Mediana (Q1;Q3)	66,0 (58,0;72,0)
Gênero n (%)	
Feminino	17 (54,8)
Masculino	14 (45,2)
Distância tumoral	
Média ± DP	7,4±2,4
Mediana (Q1;Q3)	7,3 (5,8 ; 9,2)
Distância tumoral (cm)	
1 a 5	7 (22,6)
>5	24 (74,4)
T inicial-RM	
T2	10 (32,3)
T3a	4 (12,9)
T3b	9 (29,0)
T3c	6 (19,4)
T4a	1 (3,2)
T4b	1 (3,2)
N inicial-RM	
0	17 (54,8)
1	9 (29,0)
2	5 (16,1)
Estágio inicial - RM	
0	0 (0,0)
1	4 (12,9)
2A	13 (41,9)
3A	6 (19,4)
3B	7 (22,6)
3C	1 (3,2)
4	0 (0,0)
MRC	
<1 mm	6 (19,4)
≥ 1 mm	25 (80,6)

DP=desvio padrão; RM=ressonância magnética; MRC=margem de ressecção circunferencial

Foi avaliada a resposta tumoral quanto ao “downstaging”, tanto pela análise histopatológica da peça cirúrgica, quanto pela RM, sendo que 6 pacientes (19,4%) foram classificados como estágio 0 (zero) ou seja, ocorreu resposta patológica completa. A maioria dos pacient

Tabela 7 – Ocorrência de “downstaging” tumoral por histopatologia e por ressonância magnética do reto (n = 31)

Estágio final - Patologia	N
0	6 (19,4)
1	18 (58,1)
2A	3 (9,7)
3A	3 (9,7)
3B	1 (3,2)
3C	0 (0,0)
4	0 (0,0)
“Downstaging”- histopatologia	
Sim	24 (77,4)
Não	7 (22,6)
Estágio final - RM	
0	0 (0,0)
1	17 (54,8)
2A	9 (29,0)
2B	1 (3,2)
3A	4 (12,9)
3B	0 (0,0)
3C	0 (0,0)
4	0 (0,0)
“Downstaging”- RM	
Sim	18 (58,1)
Não	13 (41,9)

es apresentou regressão do estágio da doença após a TN, quando comparados ao estágio inicial. A regressão foi mais evidente pela avaliação histopatológica, correspondendo a 24 casos (77,4%), do que quando avaliada pela ressonância magnética (18 ou 58,1%) (tabela 7).

Todos os tumores incluídos no estudo eram do tipo histológico adenocarcinoma. Foi observada resposta patológica completa (pCR) a RQT neoadjuvante em 6 pacientes (19,4%).

Quanto ao grau de diferenciação, 4 pacientes (12,9%) apresentavam tumores pouco diferenciados, 20 (64,5%), moderadamente diferenciados e 1 (3,2%), bem diferenciado. Invasão angiolímfática estava ausente em 24 (96%) casos e presente em um caso (4%), não sendo possível sua avaliação nos seis casos, nos quais ocorreu pCR. Invasão perineural não foi identificada em nenhum caso (tabela 8).

Com relação ao grau de regressão tumoral avaliada por RM (mrTRG) foi observado o seguinte: seis casos (19,4%) apresentaram resposta completa (mrTRG 1); nove (29,9%) apresentavam fibrose hipointensa densa, com tumor residual mínimo (mrTRG 2); dez (

Tabela 8 - Avaliação do grau de diferenciação, invasão angiolímfática e perineural

Grau de diferenciação	
1	4 (12,9)
2	20 (64,5)
3	1 (3,2)
Invasão angiolímfática	
Sim	1 (4,0)
Não	24 (96,0)
Invasão perineural	
Sim	0 (0,0)
Não	25 (100,0)

32,3) apresentaram áreas mistas de fibrose, mucina e sinal intermediário representando tumor residual, mas fibrose ainda predominante (mrTRG 3); seis (9,4) evidenciaram fibrose mínima, degeneração mucinosa, com predomínio tumoral (mrTRG 4) e nenhum caso foi representativo de ausência de resposta (mrTRG 5).

Com relação à avaliação do grau de regressão tumoral histológica (TRG) proposta por Dworak, os resultados foram os seguintes: seis casos (19,4%) apresentaram resposta patológica completa (TRG 4); seis (19,4%) evidenciaram quantidade mínima de células tumorais (TRG 3); nove (29%) mostraram áreas predominantes de fibrose, mas com focos tumorais (TRG 2); seis (19,4%) evidenciaram fibrose mínima, com predomínio tumoral (TRG 1) e quatro (12,9%) não apresentaram regressão tumoral (TRG 0) (tabela 9).

Tabela 9 – Grau de regressão tumoral por Ressonância Magnética (RM-TRG) e por histopatologia (Dworak-TRG) (n = 31).

RM-TRG	
1	6 (19,4)
2	9 (29,0)
3	10 (32,3)
4	6 (9,4)
5	0 (0,0)
Dworak-TRG	
0	4 (12,9)
1	6 (19,4)
2	9 (29,0)
3	6 (19,4)
4	6 (19,4)

RM = ressonância magnética; TRG = tumor regression grade

Os resultados da análise da concordância pelo teste de Kappa entre os métodos de avaliação do grau de regressão tumoral por RM (MR-TRG) e histopatologia (Dworak-TRG) demonstrou uma moderada concordância de 0,545 (IC95%), SE=0,148. Considerando-se a análise histopatológica como o padrão-ouro para definição de regressão tumoral, a RM apresentou sensibilidade de 83,3% e especificidade de 73,7%, com VPP=66,7%, VPN=87,5% e uma acurácia de 0,774 (tabelas 10 e 11). A figura 8 ilustra a concordância entre os métodos em estudo.

Figura 8 - Avaliação da concordância entre os bons e maus respondedores a TN

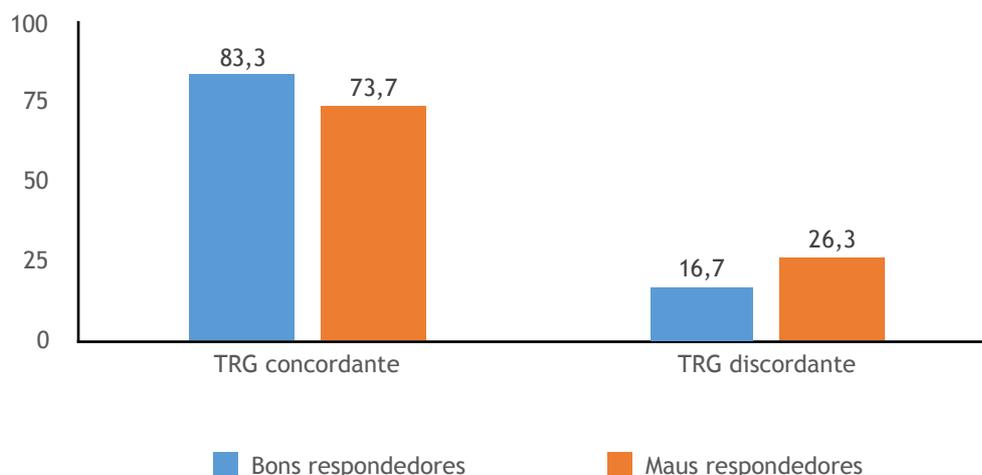


Tabela 10 - Análise da concordância entre rmTRG e dTRG

TRG RM	TRG-DWORAK		Kappa SE(Kappa) IC95% Kappa
	Bons respondedores	Maus respondedores	
Bons respondedores	10	5	0,545 SE=0,148
Maus respondedores	2	14	

SE=erro padrão de Kappa; IC=intervalo de confiança; TRG=tumor regression grade; RM=ressonância magnética

Tabela 11; Análise estatística de concordância entre rmTRG e dTRG

Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
0,833	0,737	0,667	0,875	0,774
0,516;0,979	0,488;0,909	0,384;0,882	0,617;0,985	

rmTRG= tumor regression grade por ressonância magnética; dTRG tumor regression grade - Dworak; VPP=valor preditivo positivo; VPN=valor preditivo negativo

Os resultados da análise da concordância entre os métodos de avaliação de downstaging por RM e histopatologia também demonstrou moderada concordância com Kappa de 0,434 (IC95%), SE=0,155, Considerando-se a análise histopatológica como o padrão-ouro para definição do downstaging, a RM apresenta sensibilidade de 70,8% e especificidade de 85,7%, com VPP=94,4%, VPN=46,2% e acurácia de 0,741. A avaliação da regressão tumoral por Ressonância Magnética tem boa sensibilidade e especificidade. (tabelas 12 e 13).

Tabela 12 - Análise da concordância entre downstaging patológico e por RM

Downstaging RM	Downstaging patológico		Kappa SE(Kappa) IC95% Kappa
	Sim	Não	
Sim	17	1	0,434 SE=0,155
Não	7	6	

SE=erro padrão de Kappa; IC=intervalo de confiança; RM=ressonância magnética

Tabela 13 - Análise estatística entre downstaging patológico e por RM

Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
0,708	0,857	0,944	0,462	0,741
0,489; 0,874	0,421; 0,996	0,727; 0,999	0,192; 0,749	

rmTRG= tumor regression grade por ressonância magnética; dTRG tumor regression grade - Dworak; VPP=valor preditivo positivo; VPN=valor preditivo negativo

A análise da associação das variáveis clínicas e patológicas dos pacientes bons e maus respondedores avaliados pelo grau de regressão tumoral pela ressonância magnética (RM-TRG) e pela histopatologia (Dworak-TRG), mostrou que nenhuma variável teve associação estatisticamente significativa com a variável resposta (TRG), pelos dois métodos de avaliação (tabelas 14 e 15).

Tabela 14 - mrTRG comparado aos parâmetros clínicos

Variáveis	rmTRG		Total	OR	IC95% OR	Valor-p
	Bons	Maus				
Gênero						
Feminino	9 (52,9)	8 (47,1)	17	1,50	0,36 ; 6,23	0,577 ¹
Masculino	6 (42,9)	8 (57,1)	14	1		
Idade						
≤65 anos	5 (33,3)	10 (66,7)	15	1		
>65 anos	10 (62,5)	6 (37,5)	16	3,33	0,76 ; 14,58	0,110 ¹
Distância tumo- ral						
≤5	4 (57,1)	3 (42,9)	7	1,58	0,29 ; 8,61	0,600 ¹
>5	11 (45,8)	13 (54,2)	24	1		
T pré						
T1+T2	5 (50,0)	5 (50,0)	10	1,10	0,24 ; 4,96	0,901 ¹
T3+T4	7 (33,3)	14 (66,7)	21	1		
N pré						
0	9 (52,9)	8 (47,1)	17	1,50	0,36 ; 6,23	0,577 ¹
1+2	6 (42,9)	8 (57,1)	14	1		
MRC						
<1mm	2 (33,3)	4 (66,7)	6	1		
≥1 mm	13 (52,0)	12 (48,0)	25	2,17	0,33 ; 14,06	0,418 ¹
Grau de dife- renciação						
1	2 (50,0)	2 (50,0)	4	-	-	1,000 ²
2	8 (40,0)	12 (60,0)	20	-	-	
3	0 (0,0)	1 (100,0)	1	-	-	
Invasão angio- linfática						
Sim	0 (0,0)	1 (100,0)	1	-	-	1,000 ²
Não	10 (41,7)	14 (58,3)	24	-	-	
Invasão peri- neural						
Sim	0 (0,0)	0 (0,0)	0	-	-	-
Não	10 (40,0)	15 (60,0)	25	-	-	

DP=desvio padrão; RM=ressonância magnética; MRC=margem de ressecção circunferencial, TRG=tumor regression grade, OR=odds ratio,

1 - Regressão Logística; 2 - Teste qui-quadrado de Pearson exato

Tabela 18 - TRG - DWORAK comparado aos parâmetros clínicos

Variáveis	TRG -DWORAK		Total	OR	IC95% OR	Valor-p
	Bons	Maus				
Gênero						
Feminino	7 (41,2)	10 (58,8)	17	1,26	0,29 ; 5,42	0,756 ¹
Masculino	5 (35,7)	9 (64,3)	14	1		
Idade						
≤65 anos	5 (33,3)	10 (66,7)	15	1		
>65 anos	7 (43,8)	9 (56,2)	16	1,56	0,36 ; 6,69	0,553 ¹
Distância tu- moral						
≤5	2 (28,6)	5 (71,4)	7	1	0,29 ;	0,535 ¹
>5	10(41,7)	14 (58,3)	24	1,79	11,13	
T pré						
T1+T2	5 (50,0)	5 (50,0)	10	2,00	0,43 ; 9,29	0,376 ¹
T3+T4	7 (33,3)	14 (66,7)	21	1		
N pré						
0	7 (41,2)	10 (58,8)	17	1,26	0,29 ; 5,42	0,756 ¹
1+2	5 (35,7)	9 (64,3)	14	1		
MRC						
<1mm	1 (50,0)	1 (50,0)	2	1,64	0,09 ;	0,737 ¹
≥1 mm	11(37,9)	18 (62,1)	29	1	28,90	
Grau de dife- renciação						
1	2 (50,0)	2 (50,0)	4	-	-	0,650 ²
2	4 (20,0)	16 (80,0)	20			
3	0 (0,0)	1 (100,0)	1			
Invasão angio- linfática						
Sim	0 (0,0)	1 (100,0)	1	-	-	1
Não	6 (25,0)	18 (75,0)	24			,000 ²
Invasão peri- neural						
Sim	0 (0,0)	0 (0,0)	0	-	-	-
Não	6 (24,0)	19 (76,0)	25			

DP=desvio padrão; RM=ressonância magnética; MRC=margem de ressecção circunferencial, TRG=tumor regression grade, OR=odds ratio,

1 - Regressão Logística; 2 - Teste qui-quadrado de Pearson exato

5 - DISCUSSÃO

A terapia neoadjuvante (TN) com radioterapia e quimioterapia (RQT) seguidas por cirurgia constituem atualmente abordagem terapêutica padronizada no tratamento do câncer de reto extraperitoneal localmente avançado. Visa a diminuição da recorrência e aumenta as chances de preservação esfinteriana. Ultimamente, esta terapia multimodal tem sido capaz ainda de permitir a preservação do órgão, em casos selecionados (You, Skibber et al. 2016).

Dentro deste contexto, o re-estadiamento após a realização da TN torna-se muito importante, pois permite a avaliação da resposta tumoral à RQT, fato este que pode auxiliar na escolha da estratégia cirúrgica a ser adotada. A ressonância magnética (RM) de reto é ferramenta fundamental no estadiamento pré e pós RQT, quando comparada com outros métodos, pois mostra as relações tumorais com a fásia mesorretal, podendo estimar as margens circunferenciais de ressecção (Lee, Jang et al. 2014).

A avaliação do grau de regressão tumoral pós RQT foi descrita por Dworak e colaboradores em 1997. Com ela estima-se a resposta patológica do tumor pós neoadjuvância. O estudo histopatológico da peça cirúrgica é capaz de determinar a substituição de células tumorais por tecido fibroso, completa ou parcialmente, quando há resposta à RQT e também mostrar a persistência inalterada de células tumorais (Dworak, Keilholz et al. 1997).

No presente estudo, foi analisada a capacidade da RM de reto em prever a resposta tumoral ao tratamento neoadjuvante em pacientes portadores de câncer de reto extraperitoneal. Para essa avaliação, a RM-TRG foi comparada com o grau de resposta tumoral por histopatologia (Dworak-TRG), que neste contexto foi considerada o padrão-ouro de avaliação. Os pacientes foram divididos em dois subgrupos: bons respondedores e maus respondedores, baseando-se essa divisão no prognóstico semelhante que há entre aqueles que apresentam regressão tumoral completa ou quase completa (Patel, Brown et al. 2012).

A concordância entre os bons respondedores foi moderada, com uma sensibilidade de 83,3%, em que o teste kappa foi igual a 0,545. Isso mostra que os pacientes portadores de tumor de reto que apresentam resposta favorável à terapia neoadjuvante podem ser reavaliados por RM com boa segurança.

Atualmente têm sido propostas para o tratamento do CR, modalidades técnicas minimamente invasivas ou até mesmo abordagens não cirúrgicas que visam a preservação não somente da função esfinteriana, mas também do órgão e de suas condições funcionais. Para se adotar tais práticas é de extrema importância que estejam disponíveis métodos de imagem capazes de demonstrar com segurança, não somente a resposta clínica, mas também a possível resposta patológica. Para tanto a RM mostra-se um método eficaz e seguro na reavaliação dos pacientes bons responde-

dores, que em teoria, poderiam ser candidatos ao tratamento poupador de órgão. Estudo recente mostrou que a taxa de regressão volumétrica tumoral associada a regressão graduada por RM são os principais preditores resposta patológica completa (Sathyakumar, Chandramohan et al. 2016).

De maneira semelhante, os pacientes com resposta desfavorável, ou seja, aqueles que não apresentaram regressão tumoral satisfatória apresentaram especificidade de 73,7%. Esse valor demonstra que a RM tem moderada concordância ao determinar aqueles considerados maus respondedores. Em termos práticos, a reavaliação de pacientes com pouca resposta não influencia na decisão quanto à estratégia de tratamento a ser seguida. Isto porque esses pacientes, durante o avaliação clínica pós RQT com exame digital do reto e proctoscopia já demonstram lesão residual significativa, sendo candidatos naturais à ressecção cirúrgica radical convencional.

A acurácia da RM em determinar a regressão tumoral foi de 77,4%, a qual pode ser considerada satisfatória. Os valores encontrados nesse estudo estão condizentes com aqueles publicados na literatura. Patel e colaboradores, em uma análise de 78 pacientes, observaram moderada concordância entre a RM-TRG e a classificação de Dworak-TRG, na qual o valor de kappa foi de 0,55 (Patel, Brown et al. 2012). Por outro lado, estudos desenhados prospectivamente, multicêntricos, mostram maior taxa de concordância, como os obtidos pelo grupo MERCURY com valor de kappa de 0,65 (Battersby, How et al. 2016).

Este estudo também analisou a capacidade da ressonância magnética em prever a ocorrência de “downstaging” pós RQT. Esta análise é feita a partir da reavaliação de pacientes que previamente apresentavam lesões T4-3/N2-1 e passaram a apresentar tumores T3-0/N1-0. A maioria dos pacientes (77,4%) apresentou regressão no estágio da doença quando avaliados pela patologia e 58% quando reavaliados pela RM pós neoadjuvância.

Segundo Habr-Gama e colaboradores, mais de 50% dos pacientes submetidos a TN podem apresentar resposta clínica completa, sustentada por mais de 12 meses, com taxas de falhas de aproximadamente 17% (Habr-Gama, Sabbaga et al. 2013). Esses valores são bastante expressivos quando há intenção em conduzir de maneira não operatória os pacientes portadores de CR. A re-estadiamento por método de imagem é peça fundamental nessa estratégia.

Este estudo constatou sensibilidade de 70,8%, na detecção de um menor estágio final da doença quando avaliada pela RM, sendo o estudo histopatológico o padrão ouro de comparação. Por outro lado, a especificidade, que determina a concordância entre os pacientes que não apresentaram “downstaging” foi de 85,7% (moderado, segundo kappa = 0,434).

A acurácia do método de imagem neste estudo foi de 74%. Esse valor pode ser considerado satisfatório, estando abaixo, entretanto, a outros encontrados na literatura. Lee e colaboradores em estudo com 150 pacientes, obteve acurácia de 88,5% dos pacientes com boa resposta pato-

lógica (Lee, Jang et al. 2014). Talvez com uma amostra mais numerosa, a acurácia alcançada no presente estudo também poderia ter sido maior.

A comparação entre o re-estadiamento por ressonância magnética e pela histopatologia pode apresentar problemas de concordância devido à ocorrência do super-estadiamento. Tem sido demonstrado que 24% dos estágios T e 36% dos estágios N estavam superestimados, quando avaliados pela RM pós RQT. Esses achados estão relacionados, basicamente, a dois fatores histopatológicos: a presença marcante de fibrose na parede retal e a infiltração peritumoral de células inflamatórias (Chen, Lee et al. 2005).

A taxa de regressão tumoral encontrada no presente estudo avaliada pela classificação de Dworak foi de TRG4 = 19,4%, TRG3 = 19,4%, TRG2 = 29%, TRG1 = 19,4% e TRG0 = 12,9%. Rodel e colaboradores, que avaliaram 385 pacientes encontraram os seguintes resultados: TRG4 = 10,4%; TRG3 = 52,2%, TRG2 = 13,8%, TRG1 = 15,3% e TRG0 = 8,3%. Nota-se que os resultados são semelhantes para as regressões 4 e 0, porém as taxas intermediárias se mostraram mais favoráveis no trabalho do autor citado. Sabe-se que existe estreita correlação entre a taxa de regressão tumoral e os resultados oncológicos. Pacientes que apresentam TRG 4 ou 3, apresentam melhor controle de doença linfonodal, melhor controle local da doença, além de menor chance de desenvolvimento de metástases à distância. (Rodel, Martus et al. 2005).

A RM é hoje a principal ferramenta no estadiamento do CR, reforçando, de forma definitiva, a indicação de terapia neoadjuvante com base nos achados deste exame de imagem, associados ao exame proctológico. Atualmente, aceita-se que os T3-4/N+ sejam aqueles com a melhor indicação. Mas alguns autores estimam que cerca de 15-30% dos pacientes possam estar sendo super-tratados, ou seja poderiam ser apenas submetidos a cirurgia isolada, sem se exporem aos possíveis efeitos adversos da RQT neoadjuvante (Daniels, Moran et al. 2004). Por esse motivo, outros parâmetros para se indicar TN tem sido investigados.

A distância entre o tumor e a fásia mesorretal é denominada margem de ressecção circunferencial (MRC). Avaliação do comprometimento da fásia mesorretal pela RM foi realizada por Strassburg e colaboradores, como sendo fator importante na determinação de margens de ressecção circunferencial, contribuindo para que até 30% dos paciente não necessitasse de RQT, quando essa fosse >1mm. A RM no presente estudo foi capaz de avaliar a MRC em todos os pacientes, encontrando valores favoráveis, distância >1mm, o que pode sugerir que alguns pacientes poderiam usufruir dos mesmos benefícios, apenas com o tratamento cirúrgico, porém sem os efeitos colaterais da RQT. Entretanto, essa correlação deve ser melhor avaliada em estudos futuros.

Dos pacientes envolvidos no presente estudo, 19,4% apresentaram resposta patológica completa. Nestes casos não foram encontradas células tumorais na avaliação da peça cirúrgica. Este importante dado condiz com os dados encontrados na literatura. Estudo recente cita que a mai-

oria dos pacientes submetidos à TN com RQT cursa com “downstaging” e que em 15-27% dos pacientes pode ocorrer pCR (Hawkins and Hunt 2016).

A observação da ocorrência de pCR viabilizou o desenvolvimento de protocolos de pesquisa com a finalidade de se identificar esses pacientes, assim como o impacto da preservação do reto, principalmente no que se refere a taxas de recorrência, sobrevida e desenvolvimento de metástases a distância.

A Profa. Angelita Habr-Gama e seu grupo, pioneiros no protocolo denominado “Watch-and-Wait”, demonstrou em publicação de 2004 que, de 265 pacientes submetidos apenas a RQT, 26,8% evoluíram com resposta clínica completa (cCR), 4% com metástases a distância, 2,8% com recorrência local, sendo estes submetidos a cirurgia de resgate. O mesmo grupo, em um trabalho publicado em 2013, alcançou cCR em 68% dos 70 pacientes incluídos no estudo. Destes, 6% apresentaram metástases à distância e 25% recorrência local, também sendo eleitos a ETM (Habr-Gama, Sabbaga et al. 2013).

Ainda no contexto conservador, Maas M. e colaboradores avaliaram vinte e um pacientes com CR no programa “Watch-and-Wait”. O seguimento médio foi de 25 19 meses. Um paciente desenvolveu recorrência local e foi submetido a cirurgia como tratamento de resgate. Os outros 20 pacientes estão vivos sem doença . O grupo controle foi composto por 20 pacientes com pCR após a cirurgia e tinham um seguimento médio de 35 23 meses. Para esses pacientes com pCR, as probabilidades cumulativas de sobrevida livre de doença de 2 anos e sobrevida global foi de 93 % e 91 %, respectivamente (Maas, Beets-Tan et al. 2011).

Diante desse contexto, no qual se busca a preservação do reto, o seguimento a ser realizado deve ser rigoroso, com métodos clínicos, endoscópicos e de imagem que tenham acurácia adequada na avaliação da parede do reto, assim como das estruturas adjacentes a ele. Dentre os métodos de imagem, a RM mostra-se eficaz e segura, devendo ser realizada após 12 semanas do término da TN e a cada seis meses nos primeiros dois anos de segmento (Habr-Gama, Sao Juliao et al. 2015).

Procurando correlacionar o grau de RM-TRG e Dworak-TRG com as variáveis gênero, idade, distância tumoral, T inicial, N inicial, margem de ressecção circunferencial, grau de diferenciação, invasão angiolinfática e invasão perineural, não foi observada correlação significativa para nenhuma variável. Isso pode ser explicado pelo fato da amostra ser pequena. No cálculo amostral, ao se determinar um poder de 80%, o N seria de 62 pacientes número que não pôde ser alcançado no presente estudo, devido à sua natureza retrospectiva, com muitos pacientes não tendo sido submetidos à RM pós-neoadjuvância. Por outro lado, ao se revisar a literatura, mesmo estudos com poder de amostra mais elevados, também não foram capazes de demonstrar tais correlações. Brown

e colaboradores embora tenham demonstrado de forma pioneira que há boa concordância entre a regressão tumoral na histopatologia, e a RM-TRG, não encontraram associação significativa entre as variáveis, tais como as citadas no presente estudo e a boa resposta à TN (Patel, Brown et al. 2012).

Evitar que o paciente portador de câncer de reto seja submetido à ressecção cirúrgica ainda não é possível, fora de protocolos de investigação científica. Os protocolos de neoadjuvância, assim como a maneira ideal de seguimento não são consensuais e mostram algumas controvérsias. Nahas e colaboradores, em estudo recente, mostraram de maneira contrária à maioria dos estudos, que os critérios clínicos e radiológicos na identificação de resposta patológica completa apresentam baixa sensibilidade (18,2%), com apenas 5% de pacientes apresentando regressão tumoral completa (pCR) (Nahas, Rizkallah Nahas et al. 2016)

Outra limitação é o fato não haver um protocolo específico na determinação das taxas de regressão tumoral, tanto por RM, quanto pela análise histopatológica. Isto motivou a confecção de um questionário específico para a coleta destes dados, que foram obtidos retrospectivamente.

Na literatura brasileira pouco se tratou sobre a avaliação TRG obtida pela RM. Em busca bibliográfica nas bases de dados, incluindo bancos de dados latino-americanos foi encontrada apenas uma publicação inerente ao tema. Trata-se de um estudo prospectivo, porém também com amostra reduzida. Rego e colaboradores avaliaram 13 pacientes e verificaram que a ocorrência de regressão tumoral está presente em alguns casos e que “downstaging” é superestimado pela RM (Rego, Queiroz et al. 2011).

Este estudo demonstrou a importância da terapia multimodal, assim como a necessidade de interação entre os diversos profissionais envolvidos no tratamento de pacientes portadores de tumores de reto extraperitoneal. O coloproctologista deve ser o regente de todo o tratamento, pois está presente ao diagnóstico e habilitado para a realização do seguimento. No contexto de um serviço multidisciplinar deve-se contar ainda com oncologista, que será fundamental na indicação/ contra-indicação das terapias neoadjuvante e adjuvante, radioterapeuta, apto a aplicar radiação de forma precisa, além do imaginologista. Este, por sua vez, exerce função indispensável no estadiamento pré e pós TN, sendo que a ressonância magnética mostrou-se eficaz nessa avaliação. O suporte nutricional e psicológico também seriam importantes para o atendimento global do paciente. Reuniões para discussão de casos, criação de protocolos de imagem para seguimento e determinação de prognóstico, além da aplicação de técnicas cirúrgicas inovadoras, sobretudo aquelas minimamente invasivas e, preferencialmente, preservadoras da função anal ou mesmo do órgão, constituem avanços indispensáveis aos serviços que tratam pacientes portadores de câncer de reto.

Desta forma, pôde-se demonstrar que, em um contexto onde se pretende avaliar os efeitos benéficos da terapia neoadjuvante, tanto no que se refere ao “downstaging”, quanto à respos-

ta patológica completa, com intuito de se preservar o reto, a RM mostrou-se importante ferramenta na predição de resposta ao tratamento. Além disso, foi evidenciado também que a taxa de regressão tumoral nos pacientes com resposta favorável apresenta considerável concordância com a histopatologia.

Portanto, a utilização da ressonância magnética no re-estadiamento de pacientes portadores de câncer de reto submetidos a neoadjuvância tem acurácia suficiente e sua utilização deve ser incorporada rotineiramente na prática clínica.

6 - CONCLUSÕES:

6.1- A ressonância magnética de pelve com ênfase no reto tem boa acurácia na avaliação da regressão tumoral de pacientes portadores de tumor de reto submetidos a terapia neoadjuvante com radioterapia e quimioterapia, quando comparada com a análise histopatológica.

6.2- Os pacientes com resposta favorável à terapia neoadjuvante apresentam melhor concordância entre a regressão tumoral avaliada pela ressonância magnética, quando comparada com a análise histopatológica.

6.3- O grau de regressão tumoral não apresentou correlação com gênero, idade, distância do tumor à margem anal, assim como com as variáveis patológicas.

REFERÊNCIAS

- Abbas, M. A., G. J. Chang, T. E. Read, D. A. Rothenberger, J. Garcia-Aguilar, W. Peters, J. R. Monson, A. Sharma, D. W. Dietz, R. D. Madoff, J. W. Fleshman, F. L. Greene, S. D. Wexner, F. H. Remzi and C. Consortium for Optimizing Surgical Treatment of Rectal (2014). "Optimizing rectal cancer management: analysis of current evidence." *Dis Colon Rectum* **57**(2): 252-259.
- Andreola, S., E. Leo, F. Belli, C. Lavarino, R. Bufalino, G. Tomasic, M. T. Baldini, F. Valvo, P. Navarra and F. Lombardi (1997). "Distal intramural spread in adenocarcinoma of the lower third of the rectum treated with total rectal resection and coloanal anastomosis." *Dis Colon Rectum* **40**(1): 25-29.
- Arunachalam, L., H. O'Grady, I. A. Hunter and S. Killeen (2016). "A Systematic Review of Outcomes After Transanal Mesorectal Resection for Rectal Cancer." *Dis Colon Rectum* **59**(4): 340-350.
- Battersby, N. J., P. How, B. Moran, S. Stelzner, N. P. West, G. Branagan, J. Strassburg, P. Quirke, P. Tekkis, B. G. Pedersen, M. Gudgeon, B. Heald, G. Brown and M. I. S. Group (2016). "Prospective Validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model: The MERCURY II Study." *Ann Surg* **263**(4): 751-760.
- Bipat, S., A. S. Glas, F. J. Slors, A. H. Zwinderman, P. M. Bossuyt and J. Stoker (2004). "Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis." *Radiology* **232**(3): 773-783.
- Borschitz, T., I. Gockel, R. Kiesslich and T. Junginger (2008). "Oncological outcome after local excision of rectal carcinomas." *Ann Surg Oncol* **15**(11): 3101-3108.
- Bosset, J. F., L. Collette, G. Calais, L. Mineur, P. Maingon, L. Radosevic-Jelic, A. Daban, E. Bardet, A. Beny, J. C. Ollier and E. R. G. Trial (2006). "Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer." *N Engl J Med* **355**(11): 1114-1123.
- Chen, C. C., R. C. Lee, J. K. Lin, L. W. Wang and S. H. Yang (2005). "How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy?" *Dis Colon Rectum* **48**(4): 722-728.
- Church, J., C. Simmang, F. Standards Task, C. American Society of, S. Rectal, C. Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal, C. the Standards Committee of The American Society of and S. Rectal (2003). "Practice parameters for the treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer)." *Dis Colon Rectum* **46**(8): 1001-1012.
- Costa-Silva, L; G.Brown (2013) Magnetic resonance imaging of rectal cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* **21**(20):385-408.

Daniels, I. R., B. J. Moran and R. J. Heald (2004). "Surgery alone: is total mesorectal excision sufficient for rectal cancer?" Front Radiat Ther Oncol **38**: 28-36.

De Caluwe, L., Y. Van Nieuwenhove and W. P. Ceelen (2013). "Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer." Cochrane Database Syst Rev **2**: CD006041.

Duldulao, M. P., W. Lee, L. Streja, P. Chu, W. Li, Z. Chen, J. Kim and J. Garcia-Aguilar (2013). "Distribution of residual cancer cells in the bowel wall after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer." Dis Colon Rectum **56**(2): 142-149.

Dworak, O., L. Keilholz and A. Hoffmann (1997). "Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy." Int J Colorectal Dis **12**(1): 19-23.

Fleshman, J., M. Branda, D. J. Sargent, A. M. Boller, V. George, M. Abbas, W. R. Peters, Jr., D. Maun, G. Chang, A. Herline, A. Fichera, M. Mutch, S. Wexner, M. Whiteford, J. Marks, E. Birnbaum, D. Margolin, D. Larson, P. Marcello, M. Posner, T. Read, J. Monson, S. M. Wren, P. W. Pisters and H. Nelson (2015). "Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial." JAMA **314**(13): 1346-1355.

Frankel, W. L. and M. Jin (2015). "Serosal surfaces, mucin pools, and deposits, oh my: challenges in staging colorectal carcinoma." Mod Pathol **28 Suppl 1**: S95-108.

Garcia-Aguilar, J., J. Pollack, S. H. Lee, E. Hernandez de Anda, A. Mellgren, W. D. Wong, C. O. Finne, D. A. Rothenberger and R. D. Madoff (2002). "Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors." Dis Colon Rectum **45**(1): 10-15.

Gerard, J. P., E. Chamorey, S. Gourgou-Bourgade, K. Benezery, G. de Laroche, M. A. Mahe, V. Boige and B. Juzyna (2015). "Clinical complete response (cCR) after neoadjuvant chemoradiotherapy and conservative treatment in rectal cancer. Findings from the ACCORD 12/PRODIGE 2 randomized trial." Radiother Oncol **115**(2): 246-252.

Group, M. S. (2006). "Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study." BMJ **333**(7572): 779.

Group, M. S. (2007). "Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study." Radiology **243**(1): 132-139.

Habr-Gama, A. and R. O. Perez (2009). "Non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation." Br J Surg **96**(2): 125-127.

Habr-Gama, A., R. O. Perez, W. Nadalin, J. Sabbaga, U. Ribeiro, Jr., A. H. Silva e Sousa, Jr., F. G. Campos, D. R. Kiss and J. Gama-Rodrigues (2004). "Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results." Ann Surg **240**(4): 711-717; discussion 717-718.

Habr-Gama, A., R. O. Perez, G. Wynn, J. Marks, H. Kessler and J. Gama-Rodrigues (2010). "Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characteri-

zation of clinical and endoscopic findings for standardization." Dis Colon Rectum **53**(12): 1692-1698.

Habr-Gama, A., J. Sabbaga, J. Gama-Rodrigues, G. P. Sao Juliao, I. Proscurshim, P. Bailao Aguilar, W. Nadalin and R. O. Perez (2013). "Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management?" Dis Colon Rectum **56**(10): 1109-1117.

Habr-Gama, A., G. P. Sao Juliao and R. O. Perez (2015). "Nonoperative management of rectal cancer: identifying the ideal patients." Hematol Oncol Clin North Am **29**(1): 135-151.

Hawkins, A. T. and S. R. Hunt (2016). "Watch and Wait: Is Surgery Always Necessary for Rectal Cancer?" Curr Treat Options Oncol **17**(5): 22.

Holm, T., A. Ljung, T. Haggmark, G. Jurell and J. Lagergren (2007). "Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer." Br J Surg **94**(2): 232-238.

Kosinski, L., A. Habr-Gama, K. Ludwig and R. Perez (2012). "Shifting concepts in rectal cancer management: a review of contemporary primary rectal cancer treatment strategies." CA Cancer J Clin **62**(3): 173-202.

Lee, J. H., H. S. Jang, J. G. Kim, M. A. Lee, D. Y. Kim, T. H. Kim, J. H. Oh, S. C. Park, S. Y. Kim, J. Y. Baek, H. C. Park, H. C. Kim, T. K. Nam, E. K. Chie, J. H. Jung and S. T. Oh (2014). "Prediction of pathologic staging with magnetic resonance imaging after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: pooled analysis of KROG 10-01 and 11-02." Radiother Oncol **113**(1): 18-23.

Locker, G. Y., S. Hamilton, J. Harris, J. M. Jessup, N. Kemeny, J. S. Macdonald, M. R. Somerfield, D. F. Hayes, R. C. Bast, Jr. and Asco (2006). "ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer." J Clin Oncol **24**(33): 5313-5327.

Losi, L., G. Luppi, M. Gavioli, F. Iachetta, F. Bertolini, R. D'Amico, G. Jovic, F. Bertoni, A. M. Falchi and P. F. Conte (2006). "Prognostic value of Dworak grade of regression (GR) in patients with rectal carcinoma treated with preoperative radiochemotherapy." Int J Colorectal Dis **21**(7): 645-651.

Lowry, A. C., C. L. Simmang, P. Boulos, K. C. Farmer, P. J. Finan, N. Hyman, M. Killingback, D. Z. Lubowski, R. Moore, C. Penfold, P. Savoca, R. Stitz, J. J. Tjandra, C. American Society of, S. Rectal, B. Association of Coloproctology of Great, Ireland and A. Coloproctology Surgical Society of (2001). "Consensus statement of definitions for anorectal physiology and rectal cancer." Colorectal Dis **3**(4): 272-275.

Maas, M., R. G. Beets-Tan, D. M. Lambregts, G. Lammering, P. J. Nelemans, S. M. Engelen, R. M. van Dam, R. L. Jansen, M. Sosef, J. W. Leijtens, K. W. Hulsewe, J. Buijsen and G. L. Beets (2011). "Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer." J Clin Oncol **29**(35): 4633-4640.

Monson, J. R., M. R. Weiser, W. D. Buie, G. J. Chang, J. F. Rafferty, W. D. Buie, J. Rafferty, C. Standards Practice Task Force of the American Society of and S. Rectal (2013). "Practice parameters for the management of rectal cancer (revised)." Dis Colon Rectum **56**(5): 535-550.

Moritz, V., M. Bretthauer, O. Holme, M. Wang Fagerland, M. Loberg, T. Glomsaker, T. de Lange, B. Seip, P. Sandvei and G. Hoff (2016). "Time trends in quality indicators of colonoscopy." United European Gastroenterol J **4**(1): 110-120.

Nahas, S. C., C. S. Rizkallah Nahas, C. F. Sparapan Marques, U. Ribeiro, Jr., G. C. Cotti, A. R. Imperiale, F. C. Capareli, A. T. Chih Chen, P. M. Hoff and I. Ceconello (2016). "Pathologic Complete Response in Rectal Cancer: Can We Detect It? Lessons Learned From a Proposed Randomized Trial of Watch-and-Wait Treatment of Rectal Cancer." Dis Colon Rectum **59**(4): 255-263.

Nash, G. M., M. R. Weiser, J. G. Guillem, L. K. Temple, J. Shia, M. Gonen, W. D. Wong and P. B. Paty (2009). "Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer." Dis Colon Rectum **52**(4): 577-582.

Neri, E., E. Guidi, F. Pancrazi, M. Castagna, E. Castelluccio, R. Balestri, P. Bucciante, L. Masi, A. Falcone, B. Manfredi, L. Faggioni and C. Bartolozzi (2015). "MRI tumor volume reduction rate vs tumor regression grade in the pre-operative re-staging of locally advanced rectal cancer after chemo-radiotherapy." Eur J Radiol **84**(12): 2438-2443.

Patel, U. B., G. Brown, H. Rutten, N. West, D. Sebag-Montefiore, R. Glynne-Jones, E. Rullier, M. Peeters, E. Van Cutsem, S. Ricci, C. Van de Velde, P. Kjell and P. Quirke (2012). "Comparison of magnetic resonance imaging and histopathological response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer." Ann Surg Oncol **19**(9): 2842-2852.

Patel, U. B., F. Taylor, L. Blomqvist, C. George, H. Evans, P. Tekkis, P. Quirke, D. Sebag-Montefiore, B. Moran, R. Heald, A. Guthrie, N. Bees, I. Swift, K. Pennert and G. Brown (2011). "Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience." J Clin Oncol **29**(28): 3753-3760.

Perez, R. O., A. Habr-Gama, P. B. Lynn, G. P. Sao Juliao, R. Bianchi, I. Proscurshim and J. Gama-Rodrigues (2013). "Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer (ypT0-2) following neoadjuvant chemoradiation therapy: another word of caution." Dis Colon Rectum **56**(1): 6-13.

Perez, R. O., A. Habr-Gama, G. P. Sao Juliao, J. Gama-Rodrigues, A. H. Sousa, Jr., F. G. Campos, A. R. Imperiale, P. B. Lynn, I. Proscurshim, S. C. Nahas, C. R. Ono and C. A. Buchpiguel (2012). "Optimal timing for assessment of tumor response to neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer: do all patients benefit from waiting longer than 6 weeks?" Int J Radiat Oncol Biol Phys **84**(5): 1159-1165.

Perez, R. O., A. Habr-Gama, F. M. Smith, L. Kosinski, G. P. Sao Juliao, E. Grzona, V. Rawet, M. R. Vianna, I. Proscurshim, P. B. Lynn and J. Gama-Rodrigues (2014). "Fragmented pattern of tumor regression and lateral intramural spread may influence margin appropriateness after TEM for rectal cancer following neoadjuvant CRT." J Surg Oncol **109**(8): 853-858.

Read, T. E., R. J. Myerson, J. W. Fleshman, R. D. Fry, E. H. Birnbaum, B. J. Walz and I. J. Kodner (2002). "Surgeon specialty is associated with outcome in rectal cancer treatment." Dis Colon Rectum **45**(7): 904-914.

Ricciardi, R., P. L. Roberts, T. E. Read, N. N. Baxter, P. W. Marcello and D. J. Schoetz (2011). "Presence of specialty surgeons reduces the likelihood of colostomy after proctectomy for rectal cancer." Dis Colon Rectum **54**(2): 207-213.

Rodel, C., P. Martus, T. Papadopoulos, L. Fuzesi, M. Klimpfinger, R. Fietkau, T. Liersch, W. Hohenberger, R. Raab, R. Sauer and C. Wittekind (2005). "Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer." J Clin Oncol **23**(34): 8688-8696.

Roy, S. and C. Evans (2016). "Overview of robotic colorectal surgery: Current and future practical developments." World J Gastrointest Surg **8**(2): 143-150.

Sathyakumar, K., A. Chandramohan, D. Masih, M. R. Jesudasan, A. Pulimood and A. Eapen (2016). "Best MRI predictors of complete response to neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer." Br J Radiol **89**(1060): 20150328.

Sauer, R., H. Becker, W. Hohenberger, C. Rodel, C. Wittekind, R. Fietkau, P. Martus, J. Tschmelitsch, E. Hager, C. F. Hess, J. H. Karstens, T. Liersch, H. Schmidberger, R. Raab and G. German Rectal Cancer Study (2004). "Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer." N Engl J Med **351**(17): 1731-1740.

Scheele, J., J. Lemke, M. Meier, S. Sander, D. Henne-Bruns and M. Kornmann (2015). "Quality of Life After Sphincter-Preserving Rectal Cancer Resection." Clin Colorectal Cancer **14**(4): e33-40.

Sebag-Montefiore, D., R. J. Stephens, R. Steele, J. Monson, R. Grieve, S. Khanna, P. Quirke, J. Couture, C. de Metz, A. S. Myint, E. Bessell, G. Griffiths, L. C. Thompson and M. Parmar (2009). "Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial." Lancet **373**(9666): 811-820.

Stevenson, A. R., M. J. Solomon, J. W. Lumley, P. Hewett, A. D. Clouston, V. J. Gebiski, L. Davies, K. Wilson, W. Hague, J. Simes and A. L. Investigators (2015). "Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial." JAMA **314**(13): 1356-1363.

Taylor, F. G., P. Quirke, R. J. Heald, B. Moran, L. Blomqvist, I. Swift, D. J. Sebag-Montefiore, P. Tekkis, G. Brown and M. s. group (2011). "Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study." Ann Surg **253**(4): 711-719.

van de Velde, C. J. and C. B. van den Broek (2012). "Quality assurance in rectal cancer treatment." Dig Dis **30 Suppl 2**: 126-131.

Washington, M. K., J. Berlin, P. Branton, L. J. Burgart, D. K. Carter, P. L. Fitzgibbons, K. Halling, W. Frankel, J. Jessup, S. Kakar, B. Minsky, R. Nakhleh, C. C. Compton and C. o. A. P. Members of

the Cancer Committee (2009). "Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum." Arch Pathol Lab Med **133**(10): 1539-1551.

Weiser, M. R., R. Beets-Tan and G. Beets (2014). "Management of complete response after chemoradiation in rectal cancer." Surg Oncol Clin N Am **23**(1): 113-125.

Weiser, M. R., H. M. Quah, J. Shia, J. G. Guillem, P. B. Paty, L. K. Temple, K. A. Goodman, B. D. Minsky and W. D. Wong (2009). "Sphincter preservation in low rectal cancer is facilitated by preoperative chemoradiation and intersphincteric dissection." Ann Surg **249**(2): 236-242.

You, Y. N., J. M. Skibber, C. Y. Hu, C. H. Crane, P. Das, E. S. Kopetz, C. Eng, B. W. Feig, M. A. Rodriguez-Bigas and G. J. Chang (2016). "Impact of multimodal therapy in locally recurrent rectal cancer." Br J Surg.

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **ESTUDO COMPARATIVO DO GRAU DE REGRESSÃO TUMORAL AVALIADA PELA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E PELA HISTOPATOLOGIA APÓS RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTES EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE RETO**

Você foi selecionado, pois se submeteu a tratamento médico-cirúrgico da doença estudada e atende aos requisitos analisados pela pesquisa.

Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com os médicos assistentes, com o pesquisador ou com a instituição.

Os objetivos deste estudo são comparar os resultados oncológicos da ressonância nuclear magnética com os achados histopatológicos do material cirúrgico removido.

Sua participação nesta pesquisa consistirá apenas em permitir a avaliação do seu exame de ressonância magnética, bem como do resultado histopatológico (exame microscópico do material cirúrgico removido).

A sua participação não lhe confere riscos. Os benefícios relacionados com a sua participação são baseados no manejo de sua doença de maneira cada vez mais atualizada e segura a fim de favorecer outros pacientes no futuro.

As informações obtidas por meio dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados coletados serão utilizados apenas para finalidade de publicação, em congressos médicos ou revistas científicas, nos quais você, em hipótese alguma, será identificado. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Você poderá tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Nome e assinatura do pesquisador

Hospital Felício Rocho

Avenida do Contorno, 9530, Belo Horizonte MG. Contato: 31 84619025

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho

Coordenadora Selme Silqueira de Matos

Tel.: 3514-7626

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Paciente

Apêndice 2 – Instrumento de coleta de dados Resultados Ressonância Magnética Pré Neoadjuvância

Nome do paciente:

Data:

Data de nascimento:

Prontuário:

Exame tecnicamente satisfatório: Sim Não

Doença identificada: Sim Não

O paciente tem RM prévia? Sim Não

Estágio T:

Estágio N:

Tumor não visualizado / in situ

0

Invasão de subucosa

1

Invasão da muscular própria

2

Além da muscular própria: <1 mm(T3a)

1-5 mm(T3b)

6-15mm (T3c)

> 15 mm(T3d)

Invasão de órgão adjacente (T4a)

Perfuração da reflexão peritoneal (T4b)

Profundidade além da muscular própria (mm):

Invasão extramural venosa: sem sinais de invasão

vasos não caracterizados

vasos anatomicamente reconhecíveis

Distância da fásia mesorretal: < 1mm

> 1 mm

Estágio TNM:

Apêndice 3 – Instrumento de coleta de dados Resultados Ressonância Magnética Pós Neoadjuvância

Nome do paciente:

Data:

Data de nascimento:

Prontuário:

Exame tecnicamente satisfatório: Sim NãoDoença identificada: Sim NãoO paciente tem RM prévia? Sim Não

Estágio T:

Estágio N:

 Tumor não visualizado / in situ 0 Invasão de subucosa 1 Invasão da muscular própria 2 Além da muscular própria: <1 mm(T3a)

1-5 mm(T3b)

6-15mm (T3c)

> 15 mm(T3d)

 Invasão de órgão adjacente (T4a)

Perfuração da reflexão peritoneal (T4b)

Profundidade além da muscular própria (mm):

Invasão extramural venosa: sem sinais de invasão vasos não caracterizados vasos anatomicamente reconhecíveisDistância da fásia mesorretal: < 1mm > 1 mm

Estágio TNM:

mrTRG: 1 2 3 4 5

APÊNDICE 4

Avaliação histopatológica

Classificação de Dworak (histopatológica)

Grau 0: sem regressão

Grau 1: massa tumoral dominante com fibrose evidente e/ou vasculopatia

Grau 2: fibrose dominante com poucas células tumorais ou grupos de fácil identificação

Grau 3: muito poucas células tumorais de difícil identificação

Grau 4: sem células tumorais, apenas massa fibrótica

Estágio T N

ANEXO 1

Classificação TNM - Câncer de Reto (AJCC/UIC sétima edição)

TNM	Definições
Tumor Primário (T)	
Tx	Tumor primário não acessado
T0	Ausência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor invade submucosa
T2	Tumor invade muscular própria
T3	tumor invade serosa ou tecidos perirretais não peritonizados
T4a	Tumor penetra superfície do peritônio visceral
T4b	Tumor invade diretamente ou está aderido a outros órgãos ou estruturas
Linfonodos regionais (N)	
NX	Linfonodo regional não pode ser acessado
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional
N1	Metástases em 1-3 linfonodos regionais
N1a	Metástase em 1 linfonodo regional
N1b	Metástase em 2-3 linfonodos regionais
N1c	Depósito tumoral em subserosa, mesentério ou tecidos periretais não peritonizados, sem metástases em linfonodos regionais
N2	Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais
N2a	Metástase em 4-6 linfonodos regionais
N2b	Metástase em 7 ou mais linfonodos regionais
Metástases à distância (M)	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância
M1a	Metástase confinada a um órgão ou localização
M1b	Metástase em mais do que um órgão / localização ou peritônio

ANEXO 2

Estadiamento AJCC sétima edição

Estágio	T	N	M
Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio 1	T1, T2	N0	M0
Estágio IIA	T3	N0	M0
Estágio IIB	T4a	N0	M0
Estágio IIC	T4b	N0	M0
Estágio IIIA	T1, T2	N1/N1c/N2a	M0
Estágio IIIB	T3, T4aT2, T3T1,T2	N1/N1cN2aN2b	M0
Estágio IIIC	T4aT3, T4aT4b	N2aN2bN1/N2	M0
Estágio IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
Estágio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b

ANEXO 3 - APROVAÇÃO DO CEP - HOSPITAL FELÍCIO ROCHO

HOSPITAL FELÍCIO
ROCHO/MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da resposta oncológica do câncer de reto pós-neoadjuvância evidenciada pela Ressonância Nuclear Magnética comparada com o diagnóstico histo-patológico pós-operatório da peça cirúrgica

Pesquisador: Fábio Henrique de Oliveira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 11051212.4.0000.5125

Instituição Proponente: Hospital Felício Rocho/MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.393.921

Apresentação do Projeto:

Análise da resposta oncológica do câncer de reto pós-neoadjuvância evidenciada pela Ressonância Nuclear Magnética comparada com o diagnóstico histo-patológico pós-operatório da peça cirúrgica.

Objetivo da Pesquisa:

Relatório semestral.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador ainda está em coleta de dados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador ainda está em coleta de dados, devido diversas variáveis não apresentadas por todos indivíduos, não foi possível ainda criar um grupo homogêneo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Projeto em andamento.

Recomendações:

Pesquisador compromete manter o CEP informado.

Endereço: Avenida do Contorno, 9.530

Bairro: São Preto

CEP: 30.110-904

UF: MG

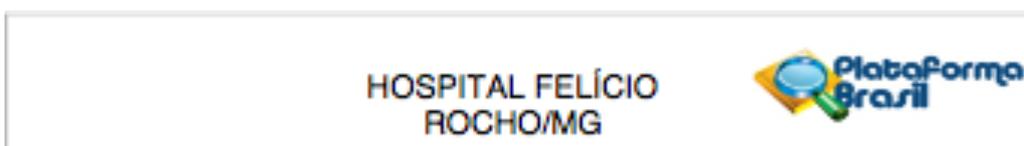
Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3514-7626

Fax: (31)3514-7626

E-mail: cep@felicirocho.org.br

ANEXO 4 - FOLHA DE ROSTO CONEP



Continuação do Parecer: 1.300.821

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Em andamento.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá apresentar ao CEP/HFR relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa e relatório final.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_256177_E2.pdf	24/11/2015 16:36:08		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Relatoriosemestral.pdf	24/11/2015 16:33:52	Fábio Henrique de Oliveira	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_241254_E1.pdf	29/10/2013 00:07:51		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO MESTRADO PLATAFORMA.docx	29/10/2013 00:04:38		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_110512.pdf	20/11/2012 15:02:36		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto Fábio.pdf	20/11/2012 15:01:00		Aceito
Outros	Coordenador.pdf	20/11/2012 15:00:35		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_110512.pdf	19/11/2012 17:20:26		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 25 de Janeiro de 2016

Assinado por:
Selme Silqueira de Matos
(Coordenador)

Endereço: Avenida do Contorno, 9.530
Bairro: Barro Preto CEP: 30.110-934
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3514-7626 Fax: (31)3514-7626 E-mail: cep@feliciorocho.org.br

ANEXO 5 - PARECER CÂMARA DEPARTAMENTAL

	<p align="center">FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG DEPARTAMENTO DE CIRURGIA</p> <p align="center">Av. Prof. Alcides Balieiro 190 - 2ª andar Caixa postal 310 - cep 30130-100 051-3409-9759 e 3409-9760 cirurgia@medicina.ufmg.br</p>	
---	---	---

Belo Horizonte, 10 de março de 2014.

Parecer

Titulo do projeto de pesquisa:

"Tratamento neoadjuvante do câncer de reto - estudo comparativo entre a resposta oncológica avaliada por ressonância magnética e pela histopatologia".

Responsável: Professor Antonio Lacerda Filho

Instituição: Faculdade de Medicina da UFMG, Departamento de Cirurgia da UFMG.

Histórico:

Em 24/01/2014 o Professor Marcelo Filer Miranda, chefe do Departamento de Cirurgia, encaminhou o projeto em epígrafe para análise e posterior deliberação pela Câmara Departamental. Acompanha o projeto o formulário para envio ao COFP (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido).

Objetivos:

Avaliar a resposta obtida pós neo-adjuvância observada na RNM da pelve, com ênfase no reto, comparada com os achados histopatológicos evidenciados na peça cirúrgica, adotando-se a classificação de Dworak para regressão tumoral.

Mérito:

O câncer colorretal (CCR) é a terceira causa de morte por neoplasia maligna no sexo masculino e a segunda no sexo feminino, sendo o reto acometido em até 30% dos casos da CCR. Desde 1991 pacientes vem sendo tratados e acompanhados baseando-se fundamentalmente na resposta patológica completa pós radia/quimioterapia (RT/QT) oferecendo ao paciente terapia não cirúrgica, ou minimamente invasiva, quando se utiliza a operação transanal endoscópica, que é factível devido à diminuição significativa do tamanho do tumor.

O objetivo desta pesquisa é comparar os resultados das ressonâncias magnéticas (RNM) pré e pós RT/QT com os achados histopatológicos da peça cirúrgica dos pacientes submetidos à Excisão Total do Mesorreto (ETM) com os achados histopatológicos da peça cirúrgica dos pacientes submetidos à excisão total do mesorreto (ETM).

Serão analisados os exames de RNM de reto e os exames anátomo-patológicos das peças cirúrgicas de 30 pacientes, maiores de 18 anos, portadores de neoplasia maligna do reto (T1/T4) que foram submetidos à terapia neoadjuvante combinada. Todos os pacientes foram submetidos à excisão total do mesorreto como modalidade cirúrgica de escolha, realizada 6-8 semanas após o fim da RT/QT. A amostra está adequada aos propósitos da pesquisa. Os critérios de exclusão são adequados. O estudo tem caráter retrospectivo, observacional e

comparativo. O protocolo de pesquisa está bem delineado. Todos os procedimentos são éticos e adequados aos objetivos propostos.

Conclusão:

Portanto, considerando a relevância dessa pesquisa somos, s.m.j., favoráveis à aprovação desse projeto por esta Câmara Departamental.

Parecer aprovado pela Câmara Departamental em 12/03/2014


Prof. Manoel Riber Miranda
Inscrição 67465/1
Chefe do Departamento de Cirurgia
Faculdade de Medicina - UFMG

ANEXO 6 - FOLHA DE APROVAÇÃO PELA BANCA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À
OFTALMOLOGIA

UFMG

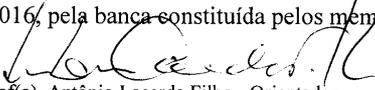
FOLHA DE APROVAÇÃO

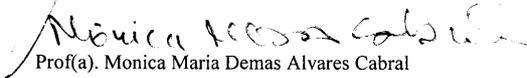
GRAU DE REGRESSÃO DO ADENOCARCINOMA DE RETO AVALIADO PELA
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E PELA HISTOPATOLOGIA APÓS RADIOTERAPIA
E QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTES

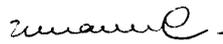
FÁBIO HENRIQUE DE OLIVEIRA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA.

Aprovada em 06 de junho de 2016, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Antônio Lacerda Filho - Orientador
UFMG


Prof(a). Monica Maria Demas Alvares Cabral
UFMG


Prof(a). Luciana Costa Silva
UFMG

Belo Horizonte, 6 de junho de 2016.