

MICROCIRURGIA ENDOSCÓPICA TRANSANAL E TRATAMENTO ADJUVANTE NO CÂNCER RETAL PRECOCE

Transanal endoscopic microsurgery and adjuvant therapy in the treatment of early rectal cancer

Roberto da Silveira **MORAES**, Grazielle Moraes **LOSSO**, Jorge Eduardo Fouto **MATIAS**,
Liselote **MAILAENDER**, Jose Ederaldo Queiroz **TELLES**, Osvaldo **MALAFAIA**, Julio Cesar Uilli **COELHO**

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Digestiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

RESUMO - Racional - A excisão total do mesorreto é considerada a operação padrão no tratamento dos tumores do reto, apesar de não existir comprovação científica de que ela deva ser usada para todos os estádios da doença. Tem sido demonstrado que em casos escolhidos de tumores retais, resultados promissores podem ser conseguidos com tratamento local por microcirurgia endoscópica transanal. Tais tumores, denominados de câncer retal precoce, são tumores T1 - menores do que 4 cm -, bem diferenciados sem invasão angiolinfática pT1 Sm1. Como o risco de comprometimento linfonodal nesses tumores é de aproximadamente 3%, a ressecção local teria grande chance de ser curativa. **Objetivo** - Apresentar os resultados de uma série prospectiva não randômica de pacientes portadores de câncer retal precoce submetidos ao tratamento local por microcirurgia endoscópica transanal. **Métodos** - Entre 2002 e 2010, 38 pacientes avaliados por protocolo pré-operatório como portadores de câncer retal precoce foram submetidos à ressecção local endoscópica microcirúrgica de toda a parede retal com o tumor quando localizado entre 2 e 8 cm da linha pectínea. A avaliação pré-operatória consistiu de toque retal, retossigmoidoscopia rígida para macrobiópsias, enema opaco e/ou colonoscopia, ultrassonografia endorectal e abdominal, tomografia axial computadorizada do abdome, radiografia do tórax e dosagem sérica do CEA. Realizou-se seguimento pós-operatório endoscópico e ultrassonográfico endorectal a cada três meses nos dois primeiros anos, e a cada seis nos próximos três anos, além de dosagem do CEA a cada seis meses nesse mesmo período de cinco anos. Avaliou-se a recidiva tumoral, morbidade e mortalidade. **Resultados** - Após avaliação anatomopatológica da lesão, 29 cânceres retais precoces foram categorizados como de baixo risco e nove sendo de alto. O seguimento na série variou de um a sete anos. Recidiva tumoral foi confirmada em dois casos dos 38 (5,26%), uma lesão considerada de alto e a outra de baixo risco. **Conclusão** - Microcirurgia endoscópica transanal, associada ou não à quimiorradioterapia, pode ser considerada atualmente o padrão-ouro na ressecção retal local, apresentando resultados animadores em casos escolhidos de tumores retais precoces de baixo risco.

DESCRITORES - Câncer retal precoce. Excisão local. Microcirurgia endoscópica transanal. Tratamento adjuvante.

Correspondência:

Roberto da Silveira Moraes,
e-mail: rds Moraes@ig.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 21/11/2010
Aceito para publicação: 25/01/2011

HEADINGS - Early rectal cancer. Local excision. Transanal endoscopic microsurgery. Adjuvant treatment.

ABSTRACT - Background - The total mesorectal excision is considered the standard operation in the treatment of rectal tumors, although there is no scientific proof that it should be used for all stages of the disease. It has been demonstrated that in selected cases of rectal tumors, promising results can be achieved with local treatment by transanal endoscopic microsurgery. These tumors, called early rectal cancer, T1 tumors, are less than 4 cm, well differentiated without angiolymphatic invasion - pT1 SM1. As the risk of lymph node involvement in these tumors is approximately 3%, local resection would have a great chance to be curative. **Aim** - To present the results of a non-random prospective series of patients with early rectal cancer treated by transanal endoscopic microsurgery. **Methods** - Between 2002 and 2010, 38 patients evaluated by preoperative protocol as patients with early rectal cancer underwent endoscopic microsurgical resection of the entire rectal wall including the tumor when located between 2 and 8 cm from the dentate line. The preoperative evaluation consisted of digital rectal examination, rigid sigmoidoscopy macrobiopsies, barium enema and/or colonoscopy, endorectal ultrasound and abdominal computed tomography of the abdomen, chest radiography and serum CEA. Was conducted follow-up with endoscopy and endorectal ultrasound every three months during the first two years, and every six in the next three years, and CEA every six months during the same period of five years. Was evaluated the tumor recurrence, morbidity and mortality. **Results** - Pathologic evaluation considered 29 categorized as low risk and nine being high. The follow-up in the series ranged from one to seven years. Tumor recurrence was confirmed in two of the 38 cases (5.26%), in one the lesion was considered high and another low risk. **Conclusion** - Transanal endoscopic microsurgery associated or not to adjuvant therapy, may be, currently, considered the gold standard in local rectal resection, with encouraging results in cases chosen with early rectal tumors at low risk.

INTRODUÇÃO

Câncer retal precoce é definido como o adenocarcinoma invasivo que se estende até a submucosa porém não além dela, sendo o tumor pT1 na classificação TNM^{5,6,14,15,16}. Estes tumores têm menor chance de comprometimento linfonodal do que aqueles adenocarcinomas que invadem as porções mais inferiores da submucosa devido à exiguidade de linfáticos dentro da submucosa colorretal².

Células neoplásicas confinadas na mucosa colorretal são corretamente denominadas como displasia ou adenoma no Reino Unido. Na literatura americana e japonesa denominações não apropriadas de carcinoma intramucoso e carcinoma in situ são usadas⁵. A excisão local para o carcinoma do reto de baixo risco vem tendo recentemente aumento crescente na sua popularidade^{2,3,18,29}. Entretanto, é necessária seleção criteriosa dos doentes quando se deseja tratamento curativo.

Para se indicar o tratamento local de um carcinoma retal, sem a realização de linfadenectomia, deve-se cotejar o risco de metástases linfonodais existente e também a mortalidade da ressecção radical, especialmente nos idosos. Outros aspectos essenciais incluem avaliação histológica minuciosa, seguimento rigoroso e a advertência ao paciente da possível necessidade de ressecção radical curativa adicional a qualquer momento. O tratamento do câncer retal precoce objetiva oferecer cura e, ao mesmo tempo, minimização da morbimortalidade.

A ressecção anterior e a amputação abdominoperineal do reto têm taxa de mortalidade ao redor de 7% nos primeiros 30 dias e morbidade de 35%, além de pobres resultados funcionais¹. Entretanto, esses procedimentos dão aos doentes melhor chance de cura. A radioquimioterapia adjuvante pode exercer papel importante quando se utiliza métodos menos invasivos. O estadiamento do câncer retal precoce representa risco ao tratamento se não for realizada avaliação histológica adequada - fator mais importante do risco de disseminação linfática.

Esses aspectos serviram de estímulo para o desenvolvimento de novo método cirúrgico, combinando a boa visualização proporcionada pela endoscopia, com o avanço tecnológico do instrumental cirúrgico para a ressecção minimamente invasiva. Esse método foi denominado de Microcirurgia Endoscópica Transanal (TEM) para diferenciá-lo do procedimento endoscópico e do cirúrgico convencional. Passou a ser praticado a partir de 1982 na Alemanha, sendo realizado atualmente em grandes centros. Sua introdução no Brasil se deve ao primeiro autor deste trabalho, em 2002 no Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná em Curitiba, PR^{20,21,22,23,24,25}.

Este trabalho apresenta os resultados de uma série prospectiva não randômica de pacientes portadores de

câncer retal precoce submetidos ao tratamento local por microcirurgia endoscópica transanal

MÉTODOS

Entre abril de 2002 e outubro de 2010 foram operados pela mesma equipe 38 portadores de carcinomas precoces de reto, com idades de 25 a 92 anos, compilados em estudo prospectivo não-randômico, aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e registrado no BANPESQ - UFPR (Banco de pesquisa da UFPR) sob número 2002012334. Os dados de história clínica foram registrados em protocolo padrão de atendimento que relacionava a queixa principal, história mórbida atual, os antecedentes mórbidos pessoais e familiares e aqueles possivelmente relacionados à doença. Também foram pesquisados e registrados dados detalhados das características da lesão, dos exames complementares e observações de interesse do pré, bem como os do trans e pós-operatórios. Foram candidatos a realizar a TEM os pacientes com tumores retais cujo diagnóstico pelos métodos atuais convencionais os classificavam como pT1 de baixo risco. Aqueles pacientes cujos tumores no pós-operatório mostravam-se de alto risco e não aceitavam a operação radical eram submetidos ao tratamento adjuvante com radioquimioterapia segundo protocolo convencional de adjuvância. Os pacientes participantes do protocolo foram orientados, através de termo de consentimento livre e esclarecido, sobre as características do procedimento a que seriam submetidos, das suas vantagens, desvantagens, benefícios, riscos e possibilidade de serem submetidos a operações radicais de resgate.

No pré-operatório, todos os pacientes foram submetidos a toque retal com o objetivo, nos tocáveis, de verificar extensão mobilidade e localização na circunferência retal; retossigmoidoscopia rígida com objetivo de se realizar macrobiópsias e, fundamentalmente, de se determinar a distância do tumor da linha pectínea e da margem anal e a sua localização na parede do reto - se anterior, posterior, lateral esquerda ou lateral direita. Também, realizava-se colonoscopia e/ou enema opaco para verificação de lesões associadas e doenças concomitantes, ultrassonografia endorretal, ultrassonografia abdominal, avaliação tomográfica abdominal, dosagem de CEA e estudo radiográfico de tórax. A comprovação da inexistência de envolvimento além da submucosa indicava a TEM. Além disso, a avaliação histológica pré-operatória incluiu: 1) definição da natureza da lesão neoplásica conforme os critérios da OMS e UICC-TNM; 2) critérios histomorfológicos de estimativa de risco de metástases angiolinfáticas associadas à profundidade da invasão do tumor primário (uT), ao grau de diferenciação celular histológica conforme a OMS, à presença ou ausência de linfangiose carcinomatosa (baseado na constatação de células tumorais no interior

de cavidades revestidas por endotélio e sem elementos musculares na parede). O estágio uTNM era feito no pré-operatório baseado nos critérios ultrassonográficos de Hildebrandt, sendo a) uT0 - lesão restrita à mucosa; b) uT1 - restrita à submucosa; c) uT2 - restrita à muscular própria; d) uT3 - restrita à gordura perirretal; e) uT4 - invadindo órgãos adjacentes; f) No - sem invasão linfonodal; g) N1 - com invasão linfonodal²³.

O procedimento operatório (TEM)

Era realizado através do equipamento idealizado e denominado de retoscópio de Buess (Richard Wolf Co., Knittlingen, Germany) em técnica anteriormente já publicada²³. Após ser obtida a visualização adequada do tumor, o retoscópio era fixado em suporte apropriado (Martin). O diafragma de vidro - que serviu para acesso à visualização -, era substituído pelo portal de trabalho composto de: a) eletrocautério de alta frequência que regulava automaticamente o arco de voltagem e a intensidade elétrica, para proporcionar controle eletrônico instantâneo de corte (Erboton ICC 350M; Erbe Elektromedizin, Alemanha); b) telescópio binocular rígido de visão tridimensional estereoscópica; c) uma ótica de documentação acoplada ao equipamento para que a equipe cirúrgica acompanhasse o procedimento. Essa imagem produzida pela ótica de documentação para a equipe cirúrgica era bidimensional, como a da videolaparoscopia, diferente daquela do cirurgião, que era tridimensional²³.

Os limites de ressecção estabelecidos foram de 2 cm acima da linha pectínea como limite inferior e 8 cm dela como limite superior, isto é, reto extraperitoneal. A ressecção total da parede foi realizada em todos os tumores com diagnóstico pré-operatório de carcinoma localizados no reto extraperitoneal (Figura1).

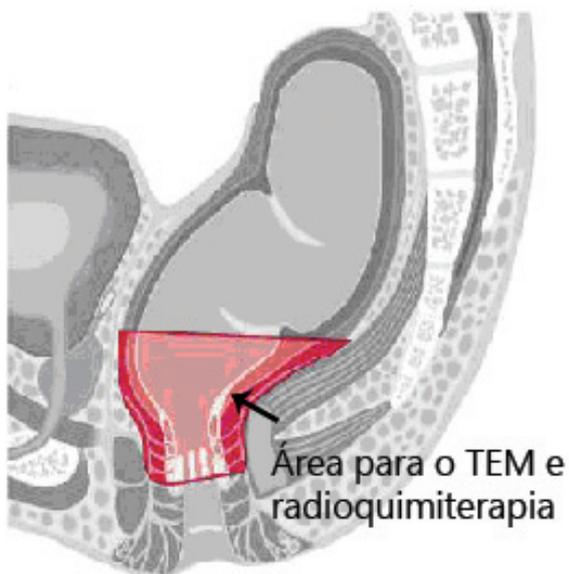


FIGURA 1 – Diagrama representativo dos limites de ressecção por TEM dos tumores do reto submetidos à radioquimioterapia

Preparação dos espécimes e estudo anatomopatológico

O tecido excisado era imediatamente fotografado, distendido em superfície lisa e fixado em solução de formalina a 10%. Após 48h de fixação, o espécime era refotografado, pintado com tinta nankin com duas cores que permitiam a identificação no exame histológico, das margens ou limites de ressecção radial e perimetral, sendo realizado desenho esquemático com registro detalhado das amostras colhidas, que eram numeradas e, a seguir, o espécime era totalmente incluído (Figuras 2 e 3).



FIGURA 2 – Aspecto macroscópico do tumor totalmente incluído

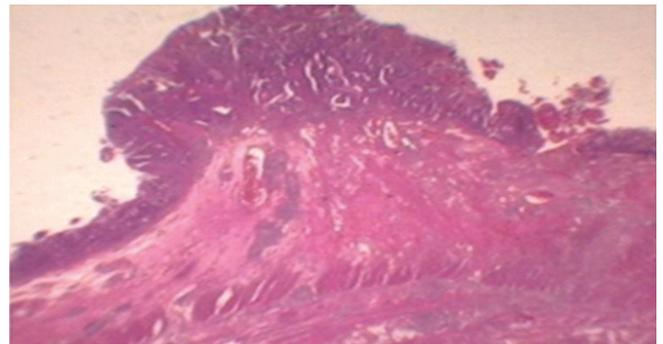


FIGURA 3 – Aspecto histológico (H&E) do tumor invadindo a submucosa (pT1)

Para garantir informações relevantes ao patologista, utilizava-se formulário padrão que mencionava sistematicamente a localização, o tipo macroscópico (plano, pediculado ou ulcerado), o número de lesões excisadas e a impressão do uTNM. Os cortes histológicos foram corados com hematoxilina-eosina (H&E). Para estimar-se o risco de metástase linfогênica foi usado o termo de baixo risco, para os adenocarcinomas de graus G1 e G2 sem linfangiose carcinomatosa. Os tumores G3 e G4 e aqueles com evidência de linfangiose carcinomatosa eram classificados como de alto risco (H&E). Naqueles onde havia vários graus de diferenciação associados, o grau menos diferenciado era utilizado. Para melhor

visualizarem-se blocos epiteliais diminutos e infiltrativos, e para confirmar o fenômeno de invasão vascular linfática, foi realizado estudo imunoistoquímico com anticorpos tipo CD34 e citoqueratinas (Figura 4). O laudo anatomopatológico dos espécimes da TEM continham: a) quantidade de camadas envolvidas; b) natureza da lesão; c) profundidade da invasão; d) tipo histológico e gradação; e) avaliação de invasão vascular; f) avaliação da margem radial e perimetral. Esses critérios foram baseados na proposta de Hermanek descritos em publicação anterior²³. O registro eventual da categoria "tumor residual" foi feito nos casos que apresentaram recidivas e foram documentados no protocolo dos submetidos à reoperação da seguinte forma: residual ausente = R0; residual microscópico = R1; residual macroscópico = R2. A classificação R refere-se ao tumor primário, linfonodos regionais e metástases à distância. O estadiamento final no pós-operatório entre alto e baixo risco foi baseado na classificação de Haggitti¹⁰ e Kikuchi¹² que divide o interior da submucosa em três terços; dentro do terço mais superior a disseminação foi descrita separadamente. A classificação de Kikuchi foi usada para tumores sésseis e a de Haggitti para lesões pediculadas.

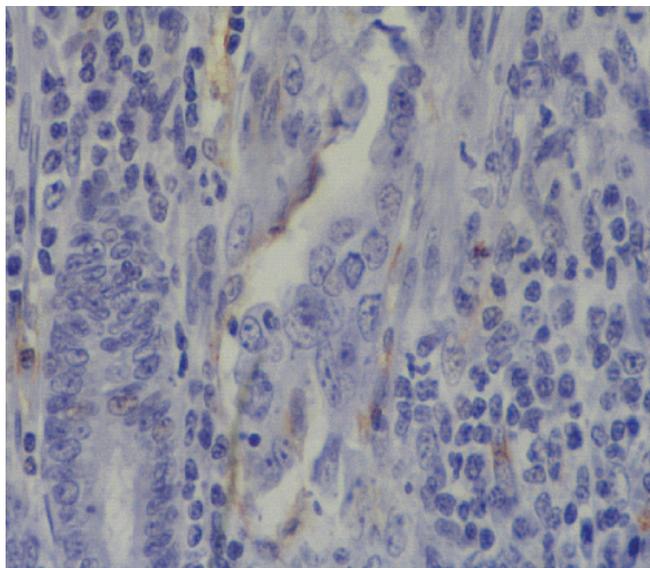


FIGURA 4 – Estudo imunoistoquímico CD34 mostrando bloco neoplásico no capilar caracterizando câncer retal precoce de alto risco pós TEM

Radioquimioterapia

A todos os doentes com diagnóstico pós TEM de carcinoma de alto risco, era recomendada operação radical ou radioquimioterapia (5-fluorouracil e leucovorin). Excepcionalmente, foi empregada a associação folfox 6 e cetuximab.

A radioterapia adjuvante foi indicada em todos aqueles tumores nos quais o diagnóstico histológico final pós TEM mostrava que eram de alto risco (Sm2/Sm3 ou naqueles com invasão angiolímfática) e/

ou naqueles que se recusavam a excisão total do mesorreto. O esquema proposto era: Rt 45-50 Gy associado à quimioterapia 5-FU 420mg/m² + LV 20 mg/m² D1-D5 e seis ciclos adicionais de 28/28 dias. Quando se utilizava a técnica conformatada 3-D, o doente era submetido à dose total de 50,4 Gy em 28 frações de 1,8 Gy (45y pelve +5,4 Gy boost)

Cuidados pós-operatórios e de seguimento

Retoscopia flexível era feita no 5º e no 21º dias do pós-operatório para se verificar a permeabilidade da anastomose. O seguimento endoscópico e ultrassonográfico endorretal pós-operatório eram feitos de três em três meses nos dois primeiros anos, e de seis em seis meses nos três anos subsequentes. Consistia de endoscopia com múltiplas biópsias na área anastomótica. Passado o período de risco de recidiva, adotou-se o rastreamento feito para a população em geral, isto é, a cada cinco anos. O controle do CEA era feito de seis em seis meses durante cinco anos.

RESULTADOS

Foram operados por TEM 38 pacientes portadores de adenocarcinomas retais com classificação pT1, sendo 29 de baixo risco e nove de alto. A maior incidência dos tumores foi observada entre 60 e 79 anos (28 pacientes). Dos considerados pT1 de alto risco a idade mínima variou de 25 a 57 anos. Os limites de ressecção para esses tumores foi 2 cm acima da linha pectínea e até 8 cm acima dela - reto extraperitoneal. Em 37 pacientes realizou-se a ressecção total da parede. Em um foi realizada mucosectomia modificada com ressecção parcial do músculo esfíncter interno associada à ressecção total da parede e radioquimioterapia adjuvante. A TEM foi considerada oncológicamente satisfatória isoladamente em 29 doentes. Todos os pacientes com tumores considerados de alto risco e um considerado de baixo risco foram submetidos à radioquimioterapia adjuvante.

Seguimento

O tempo de seguimento variou de 12 meses a sete anos nesta série. Desses 38 pacientes operados, 40% têm seguimento superior a cinco anos.

Recidiva

A taxa de recidiva global foi de 5% (2/38), uma relacionada à lesão de alto risco e outra de baixo risco (Tabela 1 e Figura 5) respectivamente 12 e 24 meses após a TEM. Um desses doentes foi a óbito cinco anos e seis meses após a operação de resgate com metástases hepática e pulmonar. O outro encontra-se sem sinais de doença ativa há seis anos após a operação de resgate. Uma paciente de 38 anos, com lesão classificada como pT1Sm3, recusou-se ao tratamento complementar e encontra-se livre da doença há sete anos.

TABELA 1 – Recidiva tumoral e tempo de seguimento livre de doença de lesões pT1 de alto risco (8/38) submetidos à TEM e radioquimioterapia adjuvantes

37 anos	TEM -T1sm 3 7 anos: sem recidiva Recusa de Tratamento complementar
38 anos	TEM - T1sm3 (Rt + Qt) 7 anos: sem recidiva
53* anos	TEM - T1 com invasão angiolinfática 18 meses: recidiva - Rt + Qt + Cirurgia de resgate/ Qt 5 anos. 6 meses: sem recorrência
48*anos	TEM - T1 (foco isolado) 24 meses: recidiva - Rt + Qt Cirurgia resgate Qt + Mol. Kras - 48 meses: metástase pulmonar - Qt 5 anos (Óbito com Doença Metástática)
42 anos	TEM- T1sm3(Rt+Qt) 4 anos: sem recidiva
57 anos	TEM - T1sm3 (Rt + Qt) 30 meses: sem recidiva
51 anos	TEM -T1sm3 (Rt + Qt) 27meses: sem recidiva
25 anos	TEM -T1Sm3 + invasão angiolinfática (Rt + Qt) 12 meses: sem recidiva



FIGURA 5 – Aspecto macroscópico dos cortes mostrando a recidiva pós TEM

Morbidade

As complicações observadas em 38 pacientes foram: uma fístula retovaginal em re-resecção pós ressecção endoscópica prévia e três sangramentos pós-operatórios - todos em tumores localizados na parede lateral do reto, sendo dois dentro das 24 horas e outro no sétimo dia. Nenhum deles necessitou reintervenção. Cessaram espontaneamente sendo submetidos apenas à reposição volêmica. Dois doentes apresentaram dermatite actínica perineal pós radioterapia e uma deiscência parcial da anastomose retoanal

Mortalidade

A taxa de mortalidade pós-operatória foi zero neste grupo de doentes

DISCUSSÃO

"Existe uma tendência atual, infelizmente um

retrocesso, de alguns cirurgiões se utilizarem de cirurgias menos radicais no tratamento do câncer do reto, como intuito de abolir a colostomia. Mas segundo a minha experiência no Royal Cancer Hospital, não existe conservadorismo para o tratamento dessa doença maligna." O texto anterior faz parte do prefácio da segunda edição do livro "Rectal Surgery", escrito por ninguém menos do que Sir William Ernest Milles, eminência mundial na cirurgia colorretal. Mas esta não é uma verdade absoluta nos nossos dias. É bem verdade que naquela época Dr Milles não dispunha dos avanços científicos que contamos agora para diagnóstico e tratamento. A literatura considera que a operação padrão para o tratamento dos tumores do reto é a TME (Total Mesorectal Excision), proposta por Heald há mais de 20 anos. Entretanto, não existem dados científicos na literatura mostrando que ela deva ser usada em todos os estádios da doença¹¹. Devido à morbidade associada a esse procedimento operatório, atualmente tem-se recorrido à utilização de métodos mais conservadores tais como a ressecção local associada ao tratamento adjuvante ou neoadjuvante em casos selecionados de tumores retais^{8,14,16,30}. Dos métodos de ressecção local, o procedimento padrão é a TEM proposta por Buess em 1982 e introduzida no Brasil por Moraes em 2002. Dados de séries isoladas bem como, mais recentemente, dados de estudos prospectivos multicêntricos sugerem que a TEM associada ao tratamento adjuvante é alternativa razoável à operação radical em pacientes selecionados. A ressecção local isoladamente é tratamento aceitável somente para tumores sem aspectos histopatológicos adversos, enquanto a ressecção local com tratamento adjuvante é alternativa para os tumores pT1 de alto risco¹⁶. Os resultados funcionais do tratamento local são geralmente bons, a morbidade e a mortalidade pós-operatórias são aceitáveis. As complicações foram baixas em cifras percentuais. Foi observada uma fístula retovaginal na re-resecção de um carcinoma pT1, realizada previamente com alça de polipectomia, cujas margens ficaram coincidentes com a neoplasia. A cauterização excessiva do leito cruento deve ter sido a causa do seu aparecimento. Foi instituído tratamento conservador, com consequente fechamento da fístula²⁴. Houve três sangramentos pós-operatórios que cessaram espontaneamente sem reintervenção tratados apenas com reposição volêmica. Todos eles estavam localizados na parede lateral do reto. Segundo Kreissler-Haag, et al.¹⁴ eles são mais frequentes nessa localização e isso se deve à anatomia vascular do reto. As complicações não estão relacionadas ao número de procedimentos realizados. Nesta série a mortalidade foi zero e a morbidade de 9%, taxas semelhantes às que foi obtida em operações para adenomas e neoplasias intraepiteliais de alto grau²³. Além de ser método menos invasivo e com menor morbimortalidade, as vantagens da TEM se fazem presentes em outros aspectos igualmente importantes. Recentemente analisaram-se dados relacionados ao custo efetividade e custo benefício em uma série de pacientes

submetidos à TEM. Tais parâmetros, quando comparados às técnicas convencionais de ressecção retal (amputação abdominoperineal ou ressecção anterior), também se mostraram significativamente favoráveis ao método²⁴.

Em outro estudo, estimulou-se os pacientes submetidos à TEM a relacionarem aspectos positivos e negativos do procedimento. Os principais aspectos positivos foram ausência de cicatriz pós-operatória e ausência de colostomia permanente. Os aspectos negativos foram relacionados a dor, medo da possibilidade da operação radical e desconforto nos vários exames pré-operatórios e preparo intestinal. Todos eles relataram que foram detalhadamente informados sobre a natureza do procedimento e o indicariam a um amigo ou familiar, mesmo aqueles que tiveram complicações, tais como fistula retovaginal, derivação temporária e recidiva²⁵.

Os conceitos de radioterapia sofreram modificações nos últimos anos com a ampliação da dose total para 45-50 Gy e a associação com a quimioterapia, a qual adicionaria o benefício de uma ação sinérgica visando o controle de eventuais resíduos tumorais pós-cirúrgicos. Desta forma, baseado em abrangentes estudos prospectivos como aqueles publicados pelo Gastrointestinal Tumors Study Group (GITSG)⁶ e pela Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group (MC/NCCTG)²⁶, foi estabelecido através de uma conferência de consenso promovida pelo National Cancer Institute²⁷, em 1990, que radio e quimioterapia combinadas é o tratamento adjuvante padrão para o câncer de reto. Esta abordagem contribuiu de forma decisiva para importante redução dos índices de recidiva local, embora o impacto sobre a sobrevida tenha sido ainda modesta na maior parte dos estudos.

Portanto, os resultados funcionais e oncológicos da excisão local e o tratamento radioquimioterápico são encorajadores.

Estudos clínicos randômicos são necessários para determinar, no entretanto, se este tratamento tem controle das recidivas locais e taxas de sobrevida comparáveis àquelas obtidas com a operação radical a longo prazo. Dados do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center sugerem que o risco global de metástases em linfonodos nos pacientes selecionados através dos critérios de baixo risco (pT1) é 10%³⁰. Pesquisadores do Centro de Câncer da Universidade de Minnesota, revisaram sua experiência com 82 pacientes com câncer retal classificados como T1 ou T2, tratados somente por excisão local transanal convencional, por um período de 10 anos. Concluíram que a estimativa global da taxa de sobrevida foi de 69% após excisão local comparada com 82% após operação radical (p=0.06). Em grupo similar de pacientes tratados com excisão local associada à radioterapia adjuvante, a taxa livre de recorrência e de sobrevida foram respectivamente 90% e 74%. Quando pacientes de alto risco foram selecionados para ressecção local e radioterapia pós-operatória, as taxas de controle livre de recidiva em cinco anos foi 85%. Os autores notaram que a melhora no resultado foi evidente apesar da presença de uma população de pacientes de maior risco no grupo

submetido à radioterapia adjuvante. Concluíram que essa modalidade de tratamento combinando radioterapia adjuvante está indicada para todos os pacientes T2 e para os T1 de alto risco submetidos à ressecção local Minnesota¹⁹.

Por outro lado quando analisam-se os tumores pT1 de baixo risco isoladamente, isto é, menores do que 4 cm bem diferenciados sem invasão angiolinfática e principalmente localizados no terço superior da submucosa, a probabilidade de comprometimento linfonodal está em torno de 3% e a recidiva média de 7%, o que autoriza a realização de procedimentos minimamente invasivos². Contribuições recentes da literatura têm mostrado que em casos escolhidos a TEM apresenta resultados oncológicos similares à operação radical convencional^{2,3,14,18,29}. A escolha do tratamento cirúrgico baseia-se nos achados clínicos, endoscópicos, radiológicos e fundamentalmente nos parâmetros histológicos. Duas pequenas séries do Reino Unido indicam que, de 49% a 62% dos tumores diagnosticados em rastreamento, são precoces (pT1-2N0M0; estágio I). O tratamento pela ressecção local isoladamente requer avaliação criteriosa da chance subsequente de recidiva local e envolvimento de linfonodos não ressecados. Se o tumor tratado por ressecção local estiver associado a alto risco de envolvimento linfonodal e recidiva local, a realização subsequente da operação clássica como resgate dentro de 30 dias, não comprometerá os resultados oncológicos comparados àqueles da operação clássica primária².

Dos 38 pacientes desta série 29 foram considerados de baixo risco após TEM pelos critérios histopatológicos, e o tratamento isoladamente foi considerado satisfatório com seguimento de 40% deles livre de recidiva em cinco anos. Para os restantes¹, considerados de alto risco, foram submetidos à radioquimioterapia adjuvante. Destes, três tiveram comportamento tumoral biomolecular distinto. O primeiro, uma paciente com pT1Sm3 sem tratamento complementar, encontra-se sem sinais de recorrência há sete anos; o segundo, classificado como pT1 de alto risco, com suspeita de invasão angiolinfática na coloração H&E, não confirmado no recorte para imunohistoquímica, recidivou após 12 meses, submeteu-se à operação de resgate e encontra-se livre de recorrência há cinco anos e quatro meses; o terceiro, portador de área isolada classificada como pT1 moderadamente diferenciado em adenoma, recidivou após 24 meses, submeteu-se à operação de resgate, com genótipo K-Ras selvagem, foi submetido à quimio e imunoterapia e teve evolução desfavorável morrendo após cinco anos com doença metastática disseminada. A ressecção primária foi na parede posterior e a recidiva na parede anterior.

Às vezes, na busca de uma melhor qualidade de vida, pode-se estar sub-tratando tais pacientes, e diminuindo a sobrevida. Mas, a má evolução acima relatada foi fruto de sub-tratamento ou do comportamento neoplásico agressivo? É fato conhecido da literatura que, quanto mais tardiamente for o diagnóstico, recidiva, operações

mais alargadas e pior prognóstico estão presentes.

Outro aspecto é que quando se tem recidiva após TEM, reopera-se em estádios mais avançados, como aconteceu com dois pacientes. Eles eram pT1N0 e foram operados como pT3N0 no resgate. A área de recidiva de câncer retal precoce tratado por excisão local pode estar limitada dentro da fáscia do mesorreto, mais do que na parede pélvica - como é geralmente visto nas recidivas após operação convencional -, o que pode levar à operação de resgate tecnicamente menos complexa²⁸. É o que pode ser observado na Figura 5, recidiva mais limitada à parede do órgão do que no espaço pélvico.

Nos dois primeiros cortes, sem tumor, pode-se observar a presença do clip de prata da operação anterior; no terceiro, nota-se nitidamente a presença de uma lesão polipóide na mucosa de 5 mm e área esbranquiçada comprometendo toda a espessura da parede (tumor pT3N0); no quarto, ausência de tumor na gordura perirretal.

Entretanto, é frequentemente encontrada doença localmente avançada, necessitando ressecção em bloco de órgãos pélvicos adjacentes. Entre 56% a 100% dos pacientes com recorrência após ressecção local, a operação clássica, realizada como resgate será apropriada²⁸. É importante notar que ela pode não proporcionar o mesmo resultado do tratamento inicial clássico. Taxa de sobrevida livre de doença entre 20% e 53% tem sido relatada. Também tem sido referido que há diminuição da sobrevida se a ressecção é retardada além do momento exato da recorrência clínica, e se o espécime de excisão local tem achado histológico adverso. Isto novamente realça a importância do estadiamento do câncer retal precoce e a escolha de tratamento adequado, uma vez que a histologia é conhecida^{7,19}.

Se compararem-se os três casos, o do carcinoma incidental teoricamente deveria ter evoluído melhor do que os outros dois. Será que se tivesse sido feito nesse doente uma excisão total do mesorreto ou radioterapia adjuvante (overtreatment) teria havido evolução diferente? Qual de nos já não realizou uma excisão total do mesorreto em tumor pT1 e para surpresa houve aparecimento de metástase hepática cinco anos após? A operação radical também não oferece 100% de cura aos tumores pT1²⁴.

Bach, et al.² realizaram um estudo multicêntrico, em 20 centros ingleses e 1 belga, utilizando-se de uma seleção muito bem estabelecida, baseada no espectro de risco, isto é, tumores menores do que 4 cm, bem diferenciados, sem invasão angiolinfática, e invadindo apenas o terço superior da submucosa. Puderam concluir que a probabilidade de risco de invasão linfonodal está diretamente relacionada com a profundidade de invasão e que naquelas lesões de baixo risco é de aproximadamente 3%, o que autoriza a realização da TEM isoladamente. Para as lesões tipo Sm2/Sm3 e T2N0, considerados de alto risco, a probabilidade de comprometimento linfonodal aumenta geometricamente². Tais pacientes teriam tratamento inferior ao necessário se submetidos apenas à

TEM. Fica, portanto, a dúvida se haveria benefício submeter todos esses pacientes à radioterapia neoadjuvante. Mas como fazê-lo se frequentemente o melhor planejamento é estabelecido retrospectivamente, uma vez que o tumor tenha sido retirado e o estadiamento confirmado? Além disso, ainda existe a grande dificuldade atual dos métodos disponíveis estabelecerem com segurança o estadiamento desses tumores. Dessa forma, para responder esses questionamentos Bach and cols iniciaram estudo prospectivo randomizado denominado de CRUK/09/032:TREC (Microcirurgia Endoscópica Transanal e Radioterapia em Câncer Retal Precoce) que iniciou em janeiro de 2010. É um estudo randômico comparando a operação padrão excisão total do mesorreto com esse novo protocolo SCPRT (Curso Curto de Radioterapia Pré-operatória) e ressecção local tardia por TEM. Os resultados dessa avaliação serão apresentados em dois anos.

Na realidade, eles alteraram o conceito de abordagem oferecendo no pré-operatório a esses doentes selecionados com tumores precoces um curso curto de radioterapia seguido de uma macrobiópsia por TEM oito a dez semanas após. Pacientes que têm boa resposta à radioterapia são observados; aos restantes é oferecido a conversão para excisão total do mesorreto. Bujko, et al.⁴ relataram recentemente dados de uma pequena série com protocolo de tratamento similar - radioterapia pré-operatória e ressecção local do câncer retal, com operação radical imediata para os pacientes que não responderam.

O tratamento adjuvante após a ressecção local pode ser tratamento completo e apropriado para tumores retais precoces pequenos (T1), com aspectos histológicos não desfavoráveis (Sm2/Sm3 com invasão angiolinfática) ou pacientes com T2 que invadem a muscular própria. Nove pacientes desta série, com diagnóstico de alto risco, receberam adjuvância pós TEM, pelos argumentos já expostos, com resultados animadores. Alguns trabalhos com número limitado de casos demonstraram que a sobrevida do câncer retal classificado como T2 após excisão local associada a radioquimioterapia é equivalente ao tratamento do T1 após excisão local isolada. Os resultados de estudos maiores (CALGB8984), nos quais pacientes com T1 foram submetidos somente à excisão local, foi aceitável apenas para aqueles de baixo risco, mas inaceitável para os de alto. Pacientes com pequenos tumores retais tratados com excisão local podem se beneficiar com o tratamento adjuvante se parâmetros histopatológicos de alto risco estiverem presentes

Em estudo instigante recente, Habr-Gama, et al.⁹, investigando o papel da radioquimioterapia em tratamento não operatório do câncer retal, demonstraram que ela pode, por si só, ser curativa em certas circunstâncias. Estes dados corroboram com aqueles de outros estudos mostrando que a resposta patológica completa à radioquimioterapia pré-operatória está associada com a melhora do controle local da recidiva e da sobrevida.

Há tendência em direção à melhora do controle local com tratamento adjuvante após ressecção local dos tumores T1. Isto sugere importante reflexão para os

pacientes com margens cirúrgicas negativas e parâmetros histológicos favoráveis que tradicionalmente não são tratados com adjuvância.

Não é simplesmente porque se pode realizar a TEM que devemos executá-la sempre e em todos os pacientes. Esta prerrogativa deve ser muito bem discutida com os pacientes.

Um melhor estadiamento pré-operatório, com técnicas altamente sensíveis e marcadores moleculares se fazem necessários para definir quais cânceres retais precoces de alto risco requerem tratamento adjuvante ou neoadjuvante.

A verdade pertence ao futuro. Com o melhor entendimento comportamental da biologia molecular desses tumores pode-se delinear seu tratamento individualizado, baseado nesse perfil.

CONCLUSÃO

Microcirurgia endoscópica transanal pode ser considerada atualmente o padrão-ouro na ressecção retal local, apresentando resultados animadores em casos escolhidos de tumores retais precoces de baixo risco.

REFERÊNCIAS

- Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Guidelines for the Management of Colorectal Cancer (3rd edn). 2007. <http://www.library.nhs.uk/theatres/Viewresource.aspx?resID=31479>.
- Bach SP, Hill J, Monson JR, Simson JN, Lane L, Merrie A, Warren B, Mortensen NJ. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg*. 2009 Mar;96(3):280-90.
- Bretagnol F, Merrie A, George B, Warren BF, Mortensen NJ. Local excision of rectal tumours by transanal endoscopic microsurgery. *Br J Surg*. 2007 May;94(5):627-33.
- Bujko K, Richter P, Kołodziejczyk M, Nowacki MP, Kulig J, Popiela T, Gach T, Oledzki J, Sopyło R, Meissner W, Wierzbiński R, Polkowski W, Kowalska T, Stryczyńska G, Paprota K. Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer with immediate radical re-operation for poor responders. *Radiother Oncol*. 2009 Aug;92(2):195-201.
- Day DW, Jass JR, Price AB, Shepherd NA, Sloan JM, Talbot IC et al. Epithelial tumours of the large intestine. In: *Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology* (4th edn). Blackwell Science: Oxford, 2003; 551-609.
- Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ, Thomas PR, Lindblad AS, Mittleman A, Stablein DM, Bruckner HW. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med*. 1986 Nov 13;315(20):1294-5.
- Friel CM, Cromwell JW, Marra C, Madoff RD, Rothenberger DA, Garcia-Aguilar J. Salvage radical surgery after failed local excision for early rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 875-879.
- Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum*. 1993 Jun;36(6):564-72.
- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004 Oct;240(4):711-7.
- Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wrubel LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985 Aug;89(2):328-36.
- Katherine Kahn DVM. Transanal Endoscopic Microsurgery may be preferable to Total Mesorectal Resection for some Rectal Cancer. SAGES 2006: Abstract S049. Presented April 29, 2006.
- Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, Uchida Y. Management of early invasive colorectal cancer: Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum*. 1995 Dec;38(12):1286-95.
- Kreissler-Haag D, Schuld J, Lindemann W, König J, Hildebrandt U, Schilling M. Complications after transanal endoscopic microsurgical resection correlate with location of rectal neoplasms. *Surg Endosc*. 2008 Mar;22(3):612-6.
- Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1991 Mar 14;324(11):709-15.
- Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy*. 1993 Sep;25(7):455-61.
- Lamont JP, McCarty TM, Digan RD, Jacobson R, Tulanon P, Lichliter WE. Should locally excised T1 rectal cancer receive adjuvant chemoradiation? *Am J Surg*. 2000 Dec;180(6):402-5.
- Lamont JP, McCarty TM, Digan RD, Jacobson R, Tulanon P, Lichliter WE. Should locally excised T1 rectal cancer receive adjuvant chemoradiation? *Am J Surg*. 2000 Dec;180(6):402-5.
- Maslekar S, Beral DL, White TJ, Pillinger SH, Monson JR. Transanal endoscopic microsurgery: where are we now? *Dig Surg*. 2006;23(1-2):12-22.
- Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, Madoff RD, Garcia-Aguilar J. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis Colon Rectum*. 2000 Aug;43(8):1064-71.
- Moraes RS, Buess G, Campos ACL, Malafaia O, Marinho Jr. CH, Coelho JCU. Transanal Endoscopic Microsurgery in the treatment of superficial rectal cancer. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2002; 15(1):36-39.
- Moraes RS, Campos ACL, Telles JEQ, Coelho JCU. Microcirurgia endoscópica transanal (TEM) no contexto da cirurgia minimamente invasiva para o tratamento dos tumores do reto. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2003;16:3-5.
- Moraes RS, Ferrarini DD, Telles JEQ, Scaccia E, Moura G. Ressecção oncológica minimamente invasiva de tumor carcinóide do reto por microcirurgia endoscópica transanal (TEM) [resumo]. In: *GASTREN 2004. Recife: Anais da VI Semana do Aparelho Digestivo 2004*. p.80.
- Moraes RS, Malafaia O, Telles JE, Trippia MA, Buess GF, Coelho JC. Transanal endoscopic microsurgery in the treatment of rectal tumors: a prospective study in 50 patients *Arq Gastroenterol*. 2008 Oct-Dec;45(4):268-74
- Moraes RS, Sobottka WH, Zanquet MC, Lima JHF, Morgenstern GA, Schlz GJ, Buess G, Malafaia O, Coelho JCU. Custo comparado da Microcirurgia Endoscópica Transanal (TEM) com a retossigmoidectomia anterior e com a amputação abdominoperineal do reto. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2007;20(3):150-3.
- Moraes RS, Zanquet MV, Sobottka WH, Lima JHF, Morgenstern GA, Malafaia O, Buess G, Coelho JCU. Qualidade de vida do paciente submetido a Microcirurgia Endoscópica Transanal (TEM). *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2007;20(1):34-7.
- Morson BC, Bussey HJ. Predisposing causes of intestinal cancer. *Curr Probl Surg*. 1970 Feb:1-46.
- NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 1990 Sep 19;264(11):1444-50.
- Sharma A, Hartley J, Monson JR. Local excision of rectal tumors. *Surg Oncol*. 2003 Jul;12(1):51-61.
- Stipa F, Burza A, Lucandri G, Ferri M, Pigazzi A, Ziparo V, Casula G, Stipa S. Outcomes for early rectal cancer managed with transanal endoscopic microsurgery: a 5-year follow-up study. *Surg Endosc*. 2006 Apr;20(4):541-5.
- Wagman RT, Minsky BD. Conservative management of rectal cancer with local excision and adjuvant therapy. *Oncology (Williston Park)* 2001; 15: 513-519, 524.