

OPINIÕES E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Câncer Ano-Reto-Cólico: Aspectos Atuais III – Câncer de Reto – Terapêutica Neoadjuvante

Anal Canal and Colorectal Cancer: Current Features III - Rectal Cancer - Neodajuvant Chemoradiation

JÚLIO CÉSAR M SANTOS JR¹

¹ Secção de Coloproctologia do Departamento de Cirurgia - Hospital Maternidade Frei Galvão de Guaratinguetá - SP.

SANTOS JR JCM. Câncer Ano-Reto-Cólico: Aspectos Atuais III – Câncer de Reto – Terapêutica Neoadjuvante. **Rev bras Coloproct.** 2008;28(1): 108-118.

RESUMO: O tratamento cirúrgico do câncer de reto era feito por meio de operação via abdominal se o tumor estivesse no terço superior ou abdominoperineal, se o tumor estivesse no terço médio ou inferior, era associado à radioterapia e/ou a quimioterapia. A preservação do esfíncter anal, pelos princípios cirúrgicos vigentes, era limitada e destinava-se aos tumores que estavam acima do alcance do toque digital. As anastomoses baixas, ensaiadas em doenças benignas, foram introduzidas para o câncer, mas somente ganharam destaque com grampeadores mecânicos. Avanços posteriores incorporaram novas concepções sobre a anatomia cirúrgica do reto e seus aspectos oncológicos, provocando alterações operatórias cujos resultados promoveram revisão de conceitos e emancipação da terapêutica. O arsenal farmacológico foi tão ampliado e enriquecido, que o embaraço atual está em escolher e testar as drogas oncológicas disponíveis. Paralelamente aos aceleradores lineares, os avanços na área de computação e produção de imagens radiológicas possibilitaram o planejamento tridimensional do segmento anatômico a ser atingido, com ganhos valorosos para a radioterapia. O maior desafio no tratamento do câncer de reto, superado os aspectos físicos e cirúrgico-anatômicos, continua sendo o controle da recidiva local, ainda que bem inferiores aos observados no passado. Esse progresso ocorreu graças ao avanço tecnológico das imagens ultra-sonográficas e da ressonância magnética que, no campo propedêutico, vêm aprimorando o estadiamento do tumor; à maior definição do uso da terapêutica neo-adjuvante, à técnica cirúrgica de excisão total do mesorreto e ao apuro manual dos cirurgiões.

Descritores: câncer de reto, recidiva local, excisão total do mesorreto (ETM), terapia neo-adjuvante.

A abordagem terapêutica de uma doença, qualquer que seja ela, pode ser sintetizada num único objetivo - a cura - independentemente do tipo de esforço desprendido e da multiplicidade da equipe que desenvolve os meios para a satisfação plena do objetivo almejado. Contudo, nem todas as doenças podem ser assim enquadradas, e a meta se torna em objetivos dispersos que fundamentam os estudos para as continuadas buscas dos melhores resultados terapêuticos para aquela doença.

O câncer de reto está enquadrado no item em que os “objetivos são dispersos” e, nesse caso, a mola propulsora dos centros de pesquisas e da indústria que

se afinam e potencializam seus recursos, na impossibilidade de curar, buscam atender, com indiscutíveis benefícios para os doentes, os seguintes objetivos:

- a. controle local da doença
- b. maior sobrevida
- c. preservação esfínteriana e
- d. melhor qualidade de vida.

A base em que se fundamentam esses objetivos, quase que na totalidade das vezes, é expressa por classificações em que o parâmetro principal é a chance de sobrevida do paciente, a qual depende do tamanho do tumor e de suas características histológicas, em termos de maior ou menor diferenciação.

Trabalho realizado no Hospital Maternidade Frei Galvão de Guaratinguetá, SP - Brasil.

A sobrevida é sempre definida em números percentuais, num período de tempo, convencionalmente estipulado em 5 anos e que, em alguns casos, pode ser interpretado como cura.

Uma dessas classificações, para o câncer de reto, é a de Dukes, proposta em 1930, agrupando os tumores em 3 classes ou categorias.

Se o paciente tem o câncer cuja classe é A (tumor ocupa a mucosa e submucosa), a chance de sobrevida por 5 anos ultrapassa 90%; se é classe B (absolutamente restrito a parede do reto), o percentual cai para 70% e, se é classe C (quaisquer dos anteriores, mas com invasão nodal regional), cai para 25%.

Essa e outras classificações contam com recursos técnicos, dos mais antigos aos mais modernos e sofisticados – desde o dedo do cirurgião, ultra-som intra-retal, tomografia computadorizada, tomografia de varredura com emissão de pósitron, ressonância magnética até a ressonância magnética de alta resolução. Tudo com uma equipe multidisciplinar altamente especializada e custosa, para que se confeccione um produto final, cuja aparência, a consistência e a qualidade, tenham valores que excedam aqueles das primeiras observações coletadas com a classificação de Dukes, e que sejam capazes da plena sustentação dos “objetivos dispersos” ou de sua sintetização no sentido, não só, de viabilizar diferentes métodos terapêuticos, mas também a cura do paciente.

O câncer colorretal, sobretudo o câncer do reto, tem 4 tipos de tratamento – operação cirúrgica, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia – que podem ser combinados, em grupos de 2 ou 3 modalidades, ao mesmo tempo ou separados, de acordo com a classificação inicial do tumor.

Duas ou três décadas atrás, o tratamento do câncer retal incluía a operação cirúrgica a qual se adicionava a radioterapia convencional – com extensas lesões de superfície e pouco efeito sobre a lesão - ou a quimioterapia que dispunha apenas do 5-fluorouracil¹.

Nos anos 60 e décadas anteriores, 80% das operações dos tumores localizados no reto era a amputação abdômino-perineal com a colostomia definitiva, empregando ou não a radioterapia que, melhorada tecnicamente com o advento de novos aparelhos (telecobalto/aceleração linear), era administrada tal como na década de 50².

As experiências nos anos subsequentes, inclusive na década de 80, estavam por definir o uso siste-

mático da radio-quimioterapia, então no período pós-operatório, e o quimioterápico (5-FU) era aplicado em “bolo”. No mesmo período, a infusão do quimioterápico passou a ser contínua, e o momento do uso da radiação foi sendo transferido para o pré-operatório com as notáveis vantagens de que o campo irradiado preservava sua irrigação sanguínea original e era “estéril”, pois era livre de lesões anatômicas e das seqüelas cirúrgicas, o que proporcionavam a mais efetiva ação dos raios ionizantes². O maior entusiasmo com os novos aparelhos de radioterapia e com as novas técnicas estava na constatação do desaparecimento, às vezes completo, do tumor retal, mas a maior decepção se ligava ao florescimento precoce de metástases distantes.

Nós vivenciamos essa fase e abandonamos o procedimento quando já tínhamos incluídos, no estudo, 22 pacientes (dados pessoais). Optamos por aguardar que “o novo” se firmasse por meio de estudos procedentes de outros centros com possibilidade de inclusão, em tempo menor, de maior número pacientes. No Brasil, os pioneiros foram Reis Neto e col.³ e Habr-Gama e col.⁴

Os primeiros, com a pretensão de comparar o efeito da radioterapia pré-operatória no auxílio do tratamento cirúrgico do câncer de reto, estudaram 68 pacientes com surpreendentes resultados, não só em termos de recidiva local como também em sobrevida, no período de 5 anos, observados entre os que foram irradiados antes da operação.

Os outros avaliaram o impacto da radioterapia pré-operatória associada à quimioterapia (5-FU modulado pelo leucovorim) no tratamento de lesões do reto baixo, potencialmente ressecáveis tendo em vista a toxicidade, a resposta clínica e patológica, a recidiva local, a regressão tumoral e a sobrevida global. A conclusão foi que a modalidade de tratamento empregada, foi bem tolerável para a regressão completa da lesão em um número significativo de pacientes (30,5%), o que possibilitou a preservação esfínteriana em outros (38%) e significativa diminuição da recidiva local.

Na última década, centrada na presença do 5-FU, o arsenal terapêutico foi enriquecido com o uso sistemático de moduladores bioquímicos tais como os antimetabólitos – nesse caso o ácido fólico - e os novos análogos da pirimidina, tal como a capecitabina (como monoterapia facilitada pelo uso oral ou outras formulações orais como a associação da uracila com tegafur (combinação UFT)^{2,5} ou S1 (derivado da fluoropirimidina combinada com dois inibidores da de-

gradação: “gimeracil” e “oteracil”⁶, ou outras associações em que se introduziu um alquilante (oxaliplatina) num esquema tríplice denominado de Folfox (5FU, oxaliplatina, leucovorim).

Foram 40 anos, no que concerne à terapia adjuvante, o tempo percorrido pelos oncologistas interessados nos tumores gastrintestinais, sobretudo, para o adenocarcinoma do intestino grosso, cujo comportamento biológico difere do congênere que afeta o estômago. Ao longo desse tempo, as inovações ficaram restritas às variações na forma de aplicação do agente e na modulação de dose e de tempo, sem afastar-se, no entanto, do esquema básico, até então definido.

As observações, frutos daquelas experiências, levaram as seguintes conclusões: primeiro, a infusão contínua do 5-FU associado à radioterapia era melhor do que a infusão em “bolo”, quando a intenção era reduzir a recidiva local e as metástases⁷, todavia, com valores de resultados, mais tarde, postos em questão⁸⁻¹⁰, exceto para a toxicidade, e sem afetar a sobrevida de 5 anos livre de doença ou a sobrevida global; segundo, a radioterapia convencional, lesiva aos tecidos circunjacentes e de baixa efetividade sobre o tumor, foi substituída pelas novas modalidades de emissão e aceleração da radiação iônica do cobalto (radioisótopo Co-60). Além disso, os avanços na área de computação e nas técnicas de produção de imagens radiológicas ensejaram a construção de máquinas, possibilitando o planejamento tridimensional do segmento anatômico a ser atingido, com a grande vantagem da concentração pontual dos raios gama mais efetivos, para as células tumorais e menos lesivos para os tecidos vizinhos. Por outro lado, como mencionaremos adiante, ficou patente o reconhecimento da ação potencializadora dos quimioterápicos sobre os efeitos da irradiação, além de que ficou, também, definido o melhor momento dessa associação. No entanto, em terceiro, pode ser observado que a maior conquista no tratamento do câncer do reto teve seu nascimento no meado da década de 80, com as modificações introduzidas pela técnica cirúrgica de excisão total de mesorrecto (ETM), cujo valor é a retirada em bloco do reto e do tumor, com todas suas estruturas anatômicas - vasculares, linfáticas e de sustentação local - intactas¹¹⁻¹⁸.

Os resultados da hábil aplicação desse procedimento ratificaram a idéia de que, por enquanto, o futuro do paciente com câncer colorretal parecia se re-

velar mais no diagnóstico precoce e na subsequente oportunidade do tratamento cirúrgico¹⁹⁻²¹.

O sucesso dessa operação, por outro lado, ficou mais bem definido com a adequada avaliação pré-operatória não só para determinar, a extensão crâneo-caudal e circunferencial do tumor, como seu grau histológico de diferenciação e a identificação de metástase locais, independente ou não de metástases distantes²²⁻²⁴.

O aprendizado e as habilidades adquiridas pelo cirurgião tornaram-se fatores incontestes de riscos para os resultados do tratamento do câncer de reto. Contudo, hoje se sabe, não envolve só a habilidade manual no desenvolvimento da técnica cirúrgica em aplicação^{18,25-34}, mas também os conhecimentos médicos necessários para a adequada seleção dos pacientes e a familiaridade com os métodos de tratamentos a serem empregados³⁵.

Não há dúvidas que, dentro desses acertos, a recidiva local pode ser diminuída, apenas com o tratamento cirúrgico (ETM), em mais de 50%^{15,28,30,31,33}. Desse modo, os métodos auxiliares de tratamento ficaram destinados para os pacientes de alto risco para recidiva local, apesar de não haver, ainda, meios definitivamente apropriados para a inequívoca seleção de doentes com os “mais baixos riscos”, que seriam dispensados da terapia neo-adjuvante³⁵, como veremos adiante, ou da certa definição dos que seriam incluídos por causa do estágio mais avançado do câncer³⁶. Por isso, pelo menos por enquanto, ficamos com a expectativa dos criadores da técnica ETM que, baseados em experiência acumulada ao longo de 20 anos, disseram que as terapias adjuvantes ou neo-adjuvantes precisariam ser criteriosamente incorporadas ao referido método cirúrgico para a definição e escolha do melhor tratamento para o câncer do reto¹⁷.

Ao longo das últimas duas décadas, a quarta observação pôs em destaque a crescente diminuição do procedimento cirúrgico convencional como opção única de tratamento do câncer de reto; ou seja, a operação cirúrgica, como opção isolada, diminuiu em 62%, no período de 1980-1989, e em 42%, no período de 1995-2000. Nesse tempo, a combinação de operação e radioterapia aumentou de 25 para 40%, a radioterapia pós-operatória diminuiu de 25 para 4% e a pré-operatória aumentou de 1 para 35%¹. Não houve mudança na distribuição do tumor no que diz respeito ao seu estadiamento pré-operatório, mas houve melhora nos resultados do tratamento o que pode ser atribuído

a três fatores: primeiro, à mudança no momento da irradiação - do pós-operatório para o pré-operatório; segundo, à maior familiarização com a nova técnica de ETM e, terceiro, a especialização do cirurgião³⁷. Eses fatores, em geral, beneficiaram pacientes com idades inferiores aos 75 anos³⁸, o que de certa forma introduziu a idade como um critério a mais de seleção para a o uso de procedimentos neo-adjuvantes.

Houve, de fato, uma mudança geral de comportamento na abordagem do câncer retal, mas não há indícios de que os métodos propedêuticos e terapêuticos ideais tenham sido alcançados – até agora, nem mesmo fomos capazes de provocar suficiente sensibilização popular no sentido de ver, como regra, no perfil do paciente que procura o tratamento o mais precoce estágio de evolução da doença. Por esta razão, e principalmente por ela, os princípios de tratamentos estabelecidos – mormente os adjuvantes e neo-adjuvantes – foram postos em questão ao ser introduzido a ETM como nova técnica operatória³⁹, mesmo que ela tenha sido criticamente avaliada, quando seus autores propuseram re-exame do papel da ETM no tratamento do câncer retal¹⁷.

Os debates fortalecem a idéia de que novas estratégias deveriam ser criadas, principalmente com relação aos pacientes portadores do câncer do reto que, na classificação TNM, sejam estágios II (T3; tumor que invade a parede retal, não comprometendo os linfonodos regionais) e III (qualquer tumor, com diferentes graus de invasão da parede, mas com comprometimento de linfonodos regionais) – sem excluir do foco de atenção, é óbvio o câncer T1N0 e T2N0 - para que não se firme a posição radical de que todos os doentes com câncer de reto sejam encaminhados para o tratamento neo-adjuvante ou que alguns sejam sistematicamente excluídos³⁹. Na realidade, embora a técnica ETM, em mãos hábeis, seja bem superior às operações convencionais, mesmo quando essas são associadas às terapias adjuvantes, foi possível pensar, para muitos pacientes, numa maior redução da recidiva local. Isso, como já foi mencionado, ensejou a quinta observação; ou seja, que a quimiorradiação pré-operatória seria superior à sua introdução pós-cirúrgica, principalmente para pacientes apropriadamente selecionados no que diz respeito ao controle local da doença^{36,40}, mesmo sabendo que isso não incrementou, significativamente, a sobrevida global³⁶ e, pior, criou a oportunidade de, no sentido do extremo oposto, optar pela quimiorradiação como meio terapêutico único.

Por outro lado, a observação de que a extensão da ressecção, o estágio de evolução e a maior ou menor diferenciação do tumor eram fatores prognósticos relevantes⁴¹ ao lado da consideração de que as terapêuticas adjuvantes ou neo-adjuvantes não estariam interferindo com a maior ou menor sobrevida ou taxa de recidiva local, para alguns pacientes; isto é, o tratamento não passava de paliativo para curativo⁴², e motivou o endereçamento mais seletivo da neo-adjuvância.

O sexto aspecto mostrado pelos estudos dessas últimas décadas foi que a terapêutica adjuvante bem sucedida para o câncer de cólon, nem sempre pode ser extrapolada para o câncer de reto.⁸

O sétimo acréscimo foi que os vários estudos sobre os diferentes modos de combinação de drogas, incluindo tempo e velocidade de infusão, a associação com a irradiação na terapêutica adjuvante ou neo-adjuvante, não foram capazes de serem reunidos ou combinados em um esquema distinto que pudesse rotineira e universalmente ser eleito para complementar o tratamento cirúrgico do câncer de reto^{8,10}. Mostraram, no entanto, que os resultados da aplicação dos recursos disponíveis, associados à ETM, foram melhores que os obtidos com as táticas cirúrgicas antigas; foram melhores quando a comparação foi feita com a operação como modalidade de tratamento exclusivo e que, quando a técnica de ETM foi associada à quimiorradiação, os resultados foram melhores do que o uso isolado da operação mais quimioterapia ou que da operação mais radioterapia. Nessa seqüência, foi também salientado que as combinações químicas e físicas proporcionaram melhores resultados quando utilizadas antes da intervenção cirúrgica^{8,10,43}.

Apesar de tudo isso, ainda falta algo. Assim, como disseram Ramsey e col.⁴³, “o encaminhamento futuro do tratamento do câncer do reto consistirá, certamente, na melhoria das técnicas diagnósticas por meio de imagem e no aparecimento de outras técnicas diagnósticas capazes de permitir melhor definição do uso ou da necessidade da terapia adjuvante ou neo-adjuvante. Estão sob investigação modalidades múltiplas de terapia em que a radioterapia é combinada às drogas sistêmicas e aos agentes biológicos sensibilizadores da radiação que, certamente, permitirão melhorar o controle local do câncer, e talvez minimizar a extensão cirúrgica de ressecção, em situações selecionadas”⁴³, sem, no entanto, esquecer que, antes de tudo isso, o diagnóstico deve ser cada vez mais precoce.

Por enquanto, na expectativa dos futuros acréscimos, algumas questões têm sido postas para discussão³⁹.

Tendo em mente o definitivo controle local da doença, a maior sobrevida sem doença, a preservação esfíncteriana e a melhora qualidade de vida, que tipo de paciente poderia ser selecionado para uma definida modalidade de tratamento? Quais seriam os elementos indicadores para a seleção de paciente e qual seria a acurácia da seleção estabelecida? Estabelecido o tratamento, a tática definida seria sempre a neo-adjuvante?

Para alguns pacientes o tratamento cirúrgico poderia ficar num plano de espera após a quimiorradiação? Em outros, o tratamento seria apenas cirúrgico? Na composição de tratamento, qual seria a melhor associação?

Essas são apenas algumas das questões dentro as que foram levantadas por Moser e col.³⁹

As respostas poderiam ser resgatadas na literatura médica concernente ou nos conhecimentos sobre aspectos patológicos do câncer retal, sobretudo na sua extensão.

É de crucial importância para qualquer planejamento terapêutico em cada paciente a obtenção de meios para determinar com exatidão o crescimento crânio-caudal e circunferencial do tumor; detectar, independentemente do aspecto transversal e longitudinal do tumor, as micrometastases de linfonodos, locais e à distância¹.

O estudo patológico da lesão, de tanta importância, mas que não é comensurável, restringe-nos à questão do estadiamento de tal maneira que a acurácia é variável de 62 a 92% para a massa tumoral, e de 64 a 88% para o comprometimento nodal – resultados que podem ser atingidos, melhor do que com qualquer outro método, com a ultra-sonografia endorretal⁴⁵ e, na disponibilidade da aplicação, com a ressonância magnética⁴⁵.

A ultra-sonografia endorretal é viável (em termos de ser exequível, mas não de ser universalmente disponível), para quase todos os tipos de lesões, exceto as muito extensas e invasivas^{44,46}; para as estenosantes⁴⁶ e as que estão muito altas ou as que ocupam o extremo distal do reto⁴⁷⁻⁴⁹. Outro aspecto limitante é a experiência do examinador^{47,50}, e eventual uso de irradiação antes do exame ultrasonográfico^{51,52}.

Quando se trata da avaliação dos campos fora do tumor e, portanto, das metástases locais

(envolvimento nodal) a acurácia do ultra-som endorretal varia entre 70-75%^{53,54}, melhor que a tomografia e que a ressonância magnética^{45,55,56}.

A limitação do método, quando se pretende comparar com a viabilidade do mesmo para o tumor, prende-se ao fato de que nem sempre é fácil localizar a massa tumoral diminuta dentro do nódulo. Os fatores de referência são a hipoeogenicidade do nódulo, a aparência com maior ou menor regularidade de forma, e o tamanho, em geral maior que 1 cm, mas com a consideração de que os nódulos maiores que 0,5 cm têm de 50-70% de probabilidade de conter invasão metastática^{45,51,57,58} e os menores que 0,4 cm, cerca de 20%⁵⁸. Nesses casos, alguns autores dão maior ênfase para a ressonância magnética⁴⁶.

Outro aspecto relevante no momento da avaliação pré-operatória que pode ajuizar a escolha do procedimento terapêutico é a “definição anatômica” do reto e a topografia do tumor.

O reto pode ser definido, no adulto, como os últimos 15 cm (não exatamente 15) ou pouco mais centímetros do intestino grosso acima da margem anal ou como a parte pélvica do cólon que perdeu o mesentério e as tênias que perdem a distinção e se tornam confluentes. Em geral isso ocorre no nível do promontório do sacro (projeção superior e anterior da primeira vértebra sacral) ou no corpo dessa vértebra⁵⁹. Nesse local, o cólon comece sua aderência à concavidade ventral do sacro, as tênias não estão individualizadas, não há mesocôlon – aí comece o reto com suas curvaturas ântero-posterior e látero-laterais. Estas em número de três – duas, a superior e a inferior, com concavidades para a direita e a média com concavidade para a esquerda. As curvaturas laterais formam a válvulas de Houston – uma superior e outra inferior, ambas do lado esquerdo e uma média, do lado direito. Esta, também chamada de prega de Kohlrausch, coincide com a reflexão peritoneal, e separa o que seria o reto extraperitoneal do reto intraperitoneal, além de definir o limite superior do que se convencionou chamar de ampola retal. Mas, tratando-se de câncer de reto, daí até o segmento que complete não mais que 12 cm da borda anal, no sentido cranial – mais ou menos abaixo do limite inferior da segunda vértebra sacral, pouco acima, portanto da reflexão peritoneal - para alguns autores, termina o reto, que perde, pelo menos 6 cm para o que foi anteriormente descrito.

Essa limitada extensão (12 cm) tem destacada importância do ponto de vista oncológico, porque a maior

recorrência local do câncer pode estar relacionada à sua localização no reto^{60,61}, e porque mais de 80% dos tumores retais são passíveis de serem tocados⁶², estando portanto pelo menos 3 cm abaixo dos 12 cm.

A incidência de recidiva local para tumores abaixo dos 12 cm referidos é da ordem de 68%, sendo 40% para a metade superior e 28% na metade inferior. Acima dos 12 cm a incidência se iguala a vista em outros segmentos do cólon e, em geral, é igual ou inferior a 9%. Em média, a recidiva local para tumor acima de 12 cm é de 9,6% e abaixo, é de 30%, não importando, para uma mesma altura, a localização do tumor na circunferência do reto – se anterior, lateral ou posterior⁶³.

As recidivas, relacionadas com tumores mais invasivos, ocorrem ou na anastomose (21%) ou fora dela (79%), onde, em 93% das vezes, é de localização posterior e, em 7%, anterior⁶⁴.

A observação desses dados estaria relacionada a fatores anatômicos e cirúrgicos tais como a ausência da serosa, que seria obstáculo para a mais fácil infiltração local, o tipo de drenagem linfática (lateral e inferior), a estreita proximidade da parede do reto com estruturas vizinhas que impediria mais ampla ressecção circunferencial do órgão e o exígido espaço da pelve inferior⁶⁰.

No entanto, é preciso realçar que os tumores menos invasivos, nessas localizações, dos quais se espera índices menores de recorrências, tais como os T1N0, quando são abordados de forma conservadora, põem os pacientes sob riscos 3 a 5 vezes maiores para recidiva local comparados com os procedimentos cirúrgicos mais radicais. Assim, a excisão local deve ser reservada, exclusivamente, para câncer T1N0 considerado de “baixo risco” e o paciente informado da maior chance para a recidiva local, da necessidade de acompanhamento criterioso e da possibilidade de uma nova e mais agressiva operação⁶⁵.

A ênfase a esse aspecto, devido à alta incidência de metástases linfonodais e consequentemente de recidiva local registradas em pacientes com lesão T1N0, já fora dada por Nascimbeni e col.⁶⁶, quando estudaram os riscos de metástase nodais em câncer T1 de reto analisando a invasão por estratos da mucosa (camada superficial, média e profunda) e o nível de localização do tumor no reto. Entre os tumores T1, a metástase linfonodal foi de 13% e os fatores preditivos para a metástase foi a invasão da camada profunda da mucosa, células neoplásica na luz vascular ou linfáti-

ca⁶⁷ e o fato do câncer estar localizado no terço inferior do reto.

Essas observações indicam procedimento cirúrgico oncológicos para tumor T1N0 com aquelas características. Para o último parâmetro (localização no terço inferior), a terapia neo-adjuvante pode ser uma alternativa de preparo para uma abordagem cirúrgica localizada, com a preservação do esfíncter anal⁶⁵. Opinião semelhante foi expressa por Schäfer e col.⁶⁸, numa carta onde comentou o trabalho de Bentrem e col.⁶⁵, salientando que a excisão local tem lugar apenas se for tecnicamente exequível em caso que, comprovadamente, o tumor está no estágio T1 e definido como de “baixo-risco”. Ao contrário, nas situações em que não foi possível a definição de risco a excisão local e a complementação terapêutica (radioquimioterapia) só tem lugar nos casos em que haja contra-indicação para o procedimento cirúrgico radical⁶⁸. O mesmo, com muito mais rigor, deve ser considerado para as lesões T2N0^{69,70}.

O melhor meio de avaliação, então disponível, deixa, em média, na melhor das hipóteses, uma perda de 20% de casos “positivos” e com pior prognóstico, pois T1 limitado a mucosa tem relação com metástase em linfonodos em aproximadamente 20%⁶³. O estadiamento, em algumas circunstâncias é difícil -18% dos pacientes aleatoriamente distribuídos no estudo de Sauer e col.³⁶, vistos como sendo estágios III e IV, pelo exame de ultra-sonografia endorretal, no pós-operatório, por meio de estudos histopatológicos, foram reclassificados como estágio I. Todavia, é sobre o que se discute, sem nenhum cinismo, a composição terapêutica. São sobre os valores desses resultados que se têm tentado definir o nível aceitável de recidiva local, que segundo Moser e col.³⁹, em analogia com outras doenças malignas, poderiam ser de 5% decorrente de metástases nodais perdidas nos tumores considerados, agora, como T1N0 e T2N0, por meio dos exames disponíveis³⁹.

Seria esse um dos parâmetros para definir o tratamento e, nesse caso, decidir o uso ou não da neo-adjuvância. Do ponto de vista técnico e científico é fácil de ser absorvido, mas difícil de ser explicado para o paciente, que pode entender, mas não compreender. Por exemplo, um pai com 70 anos, tratado cirurgicamente aos 55 anos de idade de câncer de ceco, acompanhava o filho, então com 45 anos e possuidor de um câncer do 1/3 médio reto, parede póstero-lateral esquerda, com 2 cm de diâmetro, depressão central com

largura da polpa digital, bordas elevadas e leve mobilidade. Na ocasião do diagnóstico, foi feito o planejamento para o estadiamento do tumor que além do exame proctológico incluiu o ultra-som endorretal e a tomografia tóraco-abdominal. Durante os esclarecimentos, o médico foi questionado sobre a colostomia, a quimioterapia, a radioterapia, mas, sobretudo sobre a chance de cura. As explicações foram detalhadas, para cada um dos itens, nos termos da literatura médica onde as probabilidades são expressas em números percentuais, para cada um dos tratamentos ou associações que poderiam ser definidos de acordo com os resultados dos exames.

Passada essa fase, o pai respondeu pelo filho, dizendo que, independentemente do resultado do estadiamento - T1 ou T2 - eles iriam optar por um conjunto de todos os procedimentos passíveis de serem associados, porque no seu entender, se o filho tivesse comprometimento de nódulo não detectado ele estaria recebendo um tratamento menos eficiente. O argumento da escolha foi que “os números da sorte ou do azar oriundos do exercício matemático é um brinde de destaque na investigação científica” e, por isso, gostaria que o filho fosse colocado num banco de dados, não para um tratamento universal, mas sim eleito como alvo de uma terapêutica exclusiva. Justificou dizendo que os 5% ou na pior hipótese os 20% do possível insucesso, mesmo que o tumor fosse considerado T1N0, para ele e para o filho seria 100%.

O tumor, nesse caso, estava limitado à parede do reto, penetrando até a parte mais interna da camada muscular externa, classificado clinicamente como T2N0M0.

O planejamento cirúrgico foi feito com terapêutica neo-adjuvante - radioterapia pré-operatória (34,5 Gy, divididos em 15 doses diárias de 2,3 Gy em cinco dias por semana), foi aplicada durante três semanas consecutivas⁷¹, associado à quimioterapia feita com a combinação de 5-fluorouracil e ácido fólico.

A operação constou de retossigmoidectomia abdominal, com excisão total do mesorreto. Toda a região peritumoral, crânio-caudal, com margem distal de 2,5 cm do tumor (a proximal envolveu o terço médio e distal do cólon sigmóide) e circunferencial (mesorreto) estavam livres de infiltração metastática. Todavia, foi observado micrometastase num nódulo resgatado no trajeto da retal superior, imediatamente após a emergência do último ramo sigmoideo (T2N1M0).

O exemplo não invalida qualquer proposição já feita sobre o estadiamento pré-operatório do câncer de reto, muito menos põe em questão a acurácia do ultra-som transretal como aparelho de escolha para aquele fim; mostra apenas o que está bem estabelecido pelas expectativas que a experiência já revelou. Sempre vai haver os casos que escapam da eficiência dos aparelhos, acrescidos dos que podem surgir, por um fato, talvez passageiro, mas fator limitante para o uso do ultra-som, que é a significativa variabilidade e erros de interpretações do operador^{50,51}, e a possibilidade real da existência de metástases além da capacidade física de detecção do aparelho.

Em suma, os recursos adquiridos nas últimas duas décadas orientam para a melhor definição de um esquema padronizado no tratamento do câncer de reto, onde o maior desafio é a recidiva local, mormente nos casos que são vistos como passíveis de cura. A ênfase que tem sido dada, dentro desse planejamento, orienta para a maior divulgação dos métodos de prevenção e diagnóstico precoce e para o mais acurado estadiamento da doença que, salvo em situações muito especiais, deverá sempre ser abordada cirurgicamente, num momento apropriado após a terapia neo-adjuvante, com todos os benefícios e desvantagens, que não são despresíveis³⁹.

O método de estadiamento não dispensa o exame clínico e os recursos de imagens, com destaque para o ultra-som endorretal, a ressonância magnética e, eventualmente, a tomografia como os mais corriqueiros e relativamente disponíveis, reconhecendo-se, é óbvio, as limitações de cada um desses exames.

A técnica cirúrgica que deve ser empregada é a excisão total do mesorreto, com preservação esfíncteriana - com o impositivo de que o cirurgião deve estar familiarizado com os passos dessa operação, seja pelo abdômen aberto, seja por via laparoscópica - ou a amputação abdominoperineal do reto, na impossibilidade da conservação dos esfíncteres do ânus. A definição tática das técnicas dependerá da avaliação pré-operatória e da justa classificação do tumor em relação ao seu espaço de comprometimento, sua diferenciação histológica e a possibilidade da extensão extra-retal, ficando a opção sempre cirúrgica preservada, independentemente de eventuais metástases distantes, excetos nos comprometimentos graves em que a doença não é passível de “tratamento”.

Além disso, repetindo o que já foi mencionado, há os elementos terapêuticos concorrentes (co-

adjuvantes) seja por meio da radioterapia, seja pela quimioterapia, ou pela associação de ambos com as vantagens proporcionadas pelo rico arsenal terapêutico à disposição do médico oncologista, em que o atual e maior desafio, ante essa riqueza de drogas, é definir a mais promissora combinação². No caso do câncer de reto, observa-se uma definição literalmente fundamentada, no sentido de que o auxílio concorra por meio da terapêutica neo-adjuvante, atenciosamente dispensada para o preparo cirúrgico de todos os tumores localizados nos últimos doze centímetros do intestino grosso, cujo estádio, no sistema TNM, pode variar de T1 a T4, enfocando principalmente os estágios 2 e 3, sem excluir o estágio 1. Essa conduta deve ser mantida até que se possa ter, por meios semiológicos, com ou sem o concurso de técnicas sofisticadas, a possibilidade certa de definir e selecionar os pacientes portadores de câncer retal que seja

absolutamente T1N0, e que poderão ser beneficiados com um tratamento conservador, com resultados semelhantes ao do tratamento radical⁷². É provável que esses meios semiológicos, estabelecidos pela melhor padronização tecnológica do ultra-som transretal e, com muito mais vantagens, das imagens da ressonância magnética, com a qualificação almejada, se tornem indispensáveis para a escolha do paciente e para a decisão pela terapêutica neo-adjuvante ou não³⁹. Até então, os pacientes eleitos pelos meios atualmente disponíveis para excisão local do câncer de reto, devem ser submetidos ao tratamento radical associado à terapêutica neo-adjuvante⁷³, ainda que com reconhecimento do risco da exposição desnecessária e de que a neo-adjuvância, *per se*, promove respostas favoráveis passíveis de serem detectadas e qualificadas por meio de análises histopatológicas dos espécimes cirúrgicos^{69,70}.

ABSTRACT: The management of locally advanced rectal cancer was done by surgery followed by radiotherapy and/or 5-fluorouracil chemotherapy. Anterior resection with sphincter-sparing was devised for removal malignant disease on the upper third of rectum and abdominoperineal resection was done for cancer of middle or distal rectum. However, rectal cancer has prominent tendency to recur locally which is often catastrophic – it is a very symptomatic and debilitating disease. On rectal cancer, this is the major threats for patients afflicted, in such a way that the prevention of local recurrence is one of the main goals of rectal cancer surgery. This has been possible with advances that it was brought because of surgical techniques improvement by total mesorectal excision (TME), because of wide variety of oncological drugs, because of role of endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging in the evaluation of rectal cancer, and the acquired knowledge on preoperative chemoradiation as a neoadjuvant therapy.

Key words: Rectal cancer, total mesorectal excision (TME), neoadjuvant therapy.

REFERÊNCIAS

1. Tulchinsky H, Rabau M. Rectal cancer: progress over past two decades. IMAJ 2006;8:711-12.
2. Tepper JE, Goldberg RM. An embarrassment of riches: neoadjuvant therapy of rectal cancer. J Clin Oncol 2005;7:1329-41.
3. Reis Neto JA, Quilici FA and Reis Jr. JA. A comparison of nonoperative vs. preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. A 10 years randomized trial. Dis Colon Rectum 1989;32:702-10.
4. Habr-Gama A, Souza PMSB, Ribeiro Jr U, Nadalin W, Gansl R, et al. Low rectal cancer - Impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. Dis Colon Rectum 1998;41:1087-96.
5. Hoff PMG. Estudo de fase II avaliando eficácia e toxicidade de UFT (uracil e tegafur) e leucovorin, administrados duas vezes ao dia, no tratamento de pacientes com câncer metastático de cólon e reto. (Tese doutorado). São Paulo (SP) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2007.
6. Chollet P, Shöffskib P, Weigang-Köhler K, Schellenls JHM, et al. Phase II trial with S-1 in chemotherapy-naïve patients with gastric cancer. A trial performed by the EORTC Early Clinical Studies Group (ECSG). Eu J Cancer 2003;39:1264-70.
7. O'Connell MJ, Martenson J, Wieand H, et al: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med 1994;331:502-07.
8. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, Hollis DR, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control—final report of intergroup 0114. J Clin Oncol. 2002;20:1744-50.
9. Poplin EA, Benedetti JK, Estes NC, Haller DG, et al. Phase III Southwest Oncology Group 9415/Intergroup 0153 randomized trial of fluorouracil, leucovorin, and levamisole versus fluorouracil continuous infusion and levamisole for adjuvant treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer. J Clin Oncol. 2005;23:1819-25.
10. Smalley SR, Benedetti J, Williamson S, Robertson J, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens

- plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006;24:3542-47.
11. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD: The mesorectum in rectal cancer surgery: the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-16.
 12. Heald RJ, Ryall RDH. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 2: 1479-82.
 13. Heald RJ. Local recurrence do rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1987;30:572-74.
 14. Heald RJ, Tha "holy plane" of rectal surgery. *J Roy Soc Med* 1988;21:503-8.
 15. Heald RJ, and Karanja ND. Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg* 1992;16:848-857.
 16. Heald RJ. Surgery for rectal cancer — Results and implications of total mesorectal excision (TME) *Eu Surg* 1997;29:102.
 17. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, et al: Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg* 1998;133:894-99.
 18. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal carcinoma due to inadequate surgical excision. *Lancet* 1986;2:996-99.
 19. Peeters KCMJ, van de Velde CJH. Surgical quality assurance in rectal cancer treatment: the key to improved outcome. *Eu J Sur Oncol*, 2005;31:630-635.
 20. Kapiteijn E, and van de Velde CJH. Developments and quality assurance in rectal cancer surgery. *Eur J Cancer* 2002;38:919-93.
 21. Arbman G, Nilsson E, Hallbook O, Sjödahl R. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 375-379.
 22. Daniels IR, Fisher SE, Heald RJ, Moran BJ. Accurate staging, selective preoperative therapy and optimal surgery improves outcome in rectal cancer: a review of the recent evidence. *Colorectal Disease* 2007;9:290–301.
 23. Jeyarajah S, Sutton CD, Miller AS, Hemingway D. Factors that influence the adequacy of total mesorectal excision for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2007;9:808–815.
 24. Rasheed S, Bowley DM, Aziz O, Tekkis PP, Sadat AE, Guenther T, et al. Can depth of tumour invasion predict lymph node positivity in patients undergoing resection for early rectal cancer? A comparative study between T1 and T2 cancers. *Colorectal Dis.* 2008;10:231-38.
 25. Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, Newman SC. Surgeon-Related Factors and Outcome in Rectal Cancer. *Ann Surg* 1998; 227:157-167.
 26. Stocchi L, Nelson H, Sargent D, Allmer C, Tepper J, Wiesenfeld M. Impact of Individual Surgeon on Rectal Cancer Outcome Within 3 North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) Protocols (Meeting abstract - 902). ASCO - Annual Meeting - Illinois, Chigaco 1999.
 27. Hermanek P. Impact of surgeon's technique on outcome after treatment of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1999;42:559-62.
 28. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedermark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. *Lancet* 2000;356:93–96.
 29. Stocchi L, Nelson H, Sargent DJ, O'Connell MJ, Tepper J E, et al. Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: A United States Community and Cooperative Group Report. *J Clin Oncol* 2001;19: 3895-3902.
 30. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Soreide O. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:327–34.
 31. Wibe A, Möller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ, Langmark F, Myrvold HE, Soreide O, Norwegian Rectal Cancer Group. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer-implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum* 2002;45:857-66.
 32. Read TE, Myerson RJ, Fleshman JW, Fry RD, Birnbaum EH, Walz BJ, Kodner IJ. Surgeon specialty is associated with outcome in rectal cancer treatment. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:904-14.
 33. Martling A, Holm T, Rutqvist LE, Johansson H, Moran BJ, Heald RJ, Cedermark B. Impact of a surgical training programme on rectal cancer outcomes in Stockholm. *Br J Surg* 2005;92:225–29.
 34. Heriot AG, Tekkis PP, Darzi A, Mackay J. Surgery for local recurrence of rectal cancer. *Colorectal Disease* 2006;8:733–47.
 35. van Lingen C P, Zeebregts CJ, Gerritsen JGM, Mulder H J, et al. Local recurrence of rectal cancer after total mesorectal excision without preoperative radiotherapy. *Inter J Gastroint Cancer* 2003;34: 129-34.
 36. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al - German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1731-40.
 37. Martijn H, Voogd AC, van de Poll-Franse LV, van Driel OJR, Rutten HJT. Improved survival of patients with rectal cancer since 1980: a population-based study. *Eur J Cancer* 2003;39: 2073-79.
 38. Rutten H, den Dulk M, Lemmens V, Nieuwenhuijzen G, Krijnen P. Survival of elderly rectal cancer patients not improved: Analysis of population based data on the impact of TME surgery. *Eur J Cancer* 2007;43:2295-2300.
 39. Moser L, Ritz JP, Hinkelbein W, and Höcht S. Adjuvant and neoadjuvant chemoradiation or radiotherapy in rectal cancer - a review focusing on open questions. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23:227-36.
 40. Kapiteijn E, Marijen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.

41. Dong XS, Xu HT, Yu ZW, et al. Effect of extended radical resection for rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9:970-73.
42. Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxì A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1008-15.
43. Ramsey S, Tepper JE. Rectal cancer radiotherapy. *Cancer J* 2007;13:204-9.
44. Hulsmans FH, Bosma A, Mulder PJ, Reeders JW, Tytgat GN. Perirectal lymph nodes in rectal cancer: in vitro correlation of sonographic parameters and histopathologic findings. *Radiology* 1992, 184:553-60.
45. Oh TY, Kim MJ, Lim JS, Kim JH, et al. Assessment of the prognostic factors for a local recurrence of rectal cancer: the utility of preoperative MR Imaging. *Korean J Radiol* 2005;6:8-16.
46. Hawes RH: New staging techniques. *Endoscopic ultrasound*. *Cancer* 1993, 71:4207-13.
47. Herzog U, von FM, Tondelli P, Schuppisser JP: How accurate is endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1993, 36:127-34.
48. Sailer M, Leppert R, Bussen D, Fuchs KH, Thiede A: Influence of tumor position on accuracy of endorectal ultrasound staging. *Dis Colon Rectum* 1997, 40:1180-86.
49. Doornbosch PG, Bronkhorst PJB, Hop WCJ, Bode WA, Sing AK, de Graaf EJR. The role of endorectal ultrasound in therapeutic Decision-making for local vs. transabdominal resection of rectal tumors. *Dis Colon Rectum*. 2008;51,38-42.
50. Kim HJ, MD, W. Wong D. Role of endorectal ultrasound in the conservative management of rectal cancers. *Semin Surg Oncol* 2000;19:358-66.
51. Napoleon B, Pujol B, Berger F, Valette PJ, Gerard JP, Souquet JC. Accuracy of endosonography in the staging of rectal cancer treated by radiotherapy. *Br J Surg* 1991, 78:785-88.
52. Rau B, Hünerbein M, Barth C, Wust P, Haensch W, Riess H, Felix R, and Schlag PM. Accuracy of endorectal ultrasound after preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Surg Endosc* 1999;13:980-84.
53. Hildebrandt U, Klein T, Feifel G, Schwarz HP, Koch B, Schmitt RM. Endosonography of pararectal lymph nodes. In vitro and in vivo evaluation. *Dis Colon Rectum* 1990, 33:863-68.
54. Thaler W, Watzka S, Martin F, La GG, Psenner K, Bonatti G, Fichtel G, Egarter-Vigl E, Marzoli GP: Preoperative staging of rectal cancer by endoluminal ultrasound vs. magnetic resonance imaging. Preliminary results of a prospective, comparative study. *Dis Colon Rectum* 1994, 37:1189-93.
55. Regadas SMM, Regadas FSP, Rodrigues LV, Leão PHS, Nogueira MAA. Estadiamento ultra-sonográfico de tumores no reto: Aspectos técnicos do exame e revisão da literatura. *Rev bras Coloproct*, 2001;21: 65-69.
56. Siddiqui AA, Fayiga Y, Herta S. The role of endoscopic ultrasound in the evaluation of rectal cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2006;3:36-42.
57. Harewood GC, Wiersema MJ, Nelson H, Maccarty RL, Olson JE, Clain JE, Ahlquist DA, Jondal ML: A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology* 2002, 123:24-32.
58. Beynon J, Mortensen NJ, Foy DM, Channer JL, Virjee J, Goddard P. Pre-operative assessment of local invasion in rectal cancer: digital examination, endoluminal sonography or computed tomography? *Br J Surg* 1986, 73:1015-17.
59. Salerno G, Daniels IR, Brown G. Magnetic resonance imaging of the low rectum: defining the radiological anatomy. *Colorectal Dis* 2006;8(s3):10-13.
60. Yuan HY, Li Y, Yang GL, Bei DJ, Wang K. Study on the causes of local recurrence of rectal cancer after curative resection:analysis of 213 cases. *WJG*, 1998;4:527-29.
61. Tiret E. Transanal excision or radical surgery - which is the best treatment for T1 rectal cancer? *Nat Clin Pract Gastroenterol & Hepatol* 2006;3:246-47.
62. Santos Jr JCM. Contribuição à campanha nacional de conscientização sobre o câncer do intestino grosso - A questão da prevenção e do diagnóstico precoce. *Rev Bras Coloproct*, 2003;23:32-40
63. Ulrich A, Himmer K, Koch M, Kienle P, Büchler MW, and Weitz J. Location of rectal cancer within the circumference of the rectum does not influence lymph node status. *Surg Oncol* 2007;14:2257-62.
64. Hruby G, Barton M Miles S, Carroll S, Nasser E and Stevens G. Sites of local recurrence after surgery, with or without chemotherapy, for rectal cancer: implications for radiotherapy field design. *Inter J Rad Oncol Biol & Phys* 2003;55:148-43.
65. Bentrem DJ, Okabe S, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, Temple LK, Ben-Porat LS, Minsky BD, Cohen AM, Paty PB. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? *Ann Surg*. 2005;242:472-77; discussion 477-79.
66. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, et al. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:200-06.
67. Schäfer H, Baldus SE, Gasper F, Hölscher AH. Submucosal infiltration and local recurrence in pT1 low-risk rectal cancer treated by transanal endoscopic microsurgery. *Chirurg* 2005;76:379-84.
68. Schäfer H, and Hölscher AH. Letters to the Editor: T1 Adenocarcinoma of the Rectum: Transanal Excision or Radical Surgery? *Ann Surg*. 2007 February; 245: 338-39.
69. Perez RO, Habr-Gama A, Proscurshim I, Campos FG, Kiss D, Gama-Rodrigues J, et al. Local excision for ypT2 rectal cancer - much ado about something. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:1431-38; discussion 1438-40.
70. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Rawet V, Pereira DD, Sousa, et al. Absence of lymph nodes in the resected specimen after radical surgery for distal rectal cancer and neoadjuvant chemoradiation therapy: what does it mean? *Dis Colon Rectum* 2008;51: 277-83.

71. Gérard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pène F, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Ann Surg. 1988;208: 606-14.
72. Lezoche E, Baldarelli M, De Sanctis A, Lezoche G, Guerrieri M. Early Rectal Cancer: Definition and Management. Dig Dis 2007;25:76-9.
73. Blumberg D, Paty PB, Guillem JG, Picon AI, et al. All patients with small intramural rectal cancers are at risk for lymph node metastasis. Dis Colon Rectum 1999;42:881-88.

Endereço para correspondência:

JÚLIO CÉSAR M SANTOS JR
Instituto de Medicina
Av. Ministro Urbano Marcondes, 516
12515-230 Guaratinguetá, SP
E-mail: instmed@provale.com.br