



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

FRANCISCO CORACY CARNEIRO MONTEIRO

**APLICAÇÃO DO ULTRASSOM ANORRETAL TRIDIMENSIONAL NA CONDUTA
TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM NEOPLASIA NO RETO MÉDIO E INFERIOR**

FORTALEZA
2015

FRANCISCO CORACY CARNEIRO MONTEIRO

APLICAÇÃO DO ULTRASSOM ANORRETAL TRIDIMENSIONAL NA CONDUTA
TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM NEOPLASIA NO RETO MÉDIO E INFERIOR

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção de grau de Doutor em Ciências Médico-Cirúrgicas.

Orientadora: Prof^a. Dra. Sthela Maria Murad Regadas.

FORTALEZA
2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M776a Monteiro, Francisco Coracy Carneiro Monteiro.
Aplicação do Ultrassom Anorretal Tridimensional na Conduta de Pacientes Com
Neoplasia no Reto Médio e Inferior / Francisco Coracy Carneiro Monteiro Monteiro. – 2015.
71 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2015.
Orientação: Profa. Dra. Sthela Maria Murad Regadas.

1. Ultrassonografia. 2. Câncer colorretal. 3. Radiologia. I. Título.

CDD 617

FRANCISCO CORACY CARNEIRO MONTEIRO

APLICAÇÃO DO ULTRASSOM ANORRETAL TRIDIMENSIONAL NA CONDUTA
TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM NEOPLASIA NO RETO MÉDIO E INFERIOR

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção de grau de Doutor em Ciências Médico-Cirúrgicas.

Aprovada em: ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Sthela Maria Murad Regadas
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Lusmar Veras Rodrigues
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Francisco Sérgio Pinheiro Regadas
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof Dr. Antônio Bruno Nepumuceno
Universidade de São Paulo (USP)

Prof. Dr. Charles Jean Gomes de Mesquita
Centro Universitário Christus (Unichristus)

À minha família amada: Lara, Luiz, Fátima e Tábata, por estarem sempre presentes em minha vida, mente e coração.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a. SHELMA MARIA MURAD REGADAS, Professora Associada do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFC, orientadora, amiga e conselheira; exemplo de dedicação, esforço e perseverança nos estudos, nas pesquisas científicas e superação perante as dificuldades.

Ao Prof. Dr. FRANCISCO SÉRGIO PINHEIRO REGADAS, Professor Titular Emérito do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFC, exemplo de profissionalismo, serenidade, competência e pela sua sempre disponibilidade em transmissão de sua experiência e seus conhecimentos.

Ao Prof. Dr. LUSMAR VERAS RODRIGUES, Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina e coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará (UFC), pela sua dedicação à Pós-Graduação.

Às Sras. MARIA LUCIENE VIEIRA DE OLIVEIRA e MAGDA MARIA GOMES FONTENELE, secretárias da Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, , pelo carinho e dedicação dispensados aos mestrandos e doutorandos deste programa.

À Dr^a. DORYANE MARIA DOS REIS LIMA, médica coloproctologista e Doutora em Cirurgia pela UFC, pelo convívio e importante incentivo para meu ingresso no Programa de Pós-Graduação.

À secretária do Serviço de Coloproctologia do Hospital São Carlos, Sra. LUISA MARIA CAVALCANTE MOTA, pela disponibilidade em ajudar com dados e informações no Serviço de Ultrassonografia.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação, pelas aulas ministradas e ensinamentos compartilhados.

Aos pacientes do ambulatório de Coloproctologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, pela mais fundamental importância na realização desta pesquisa científica.

A RUBENS ANTONIO TEIXEIRA MACIEL, sogro, amigo, pai e irmão, que há alguns anos passou a fazer parte de minha vida de forma tão intensa.

À IONE IRIS NICOLAU PINHEIRO MACIEL, pela sua generosidade e por todo seu cuidado comigo e com minha esposa.

Enfim, a todos que de alguma forma especial participaram e viabilizaram a realização deste trabalho.

"Conhece-te, aceita-te, supera-te."

(Santo Agostinho)

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Desenho do estudo | 23 |
| Figura 2 - Transdutor Anorretal Tridimensional (B-K Medical)..... | 25 |
| Figura 3 - Imagem ultrassonográfica volumétrica digitalizada..... | 26 |
| Figura 4 - Imagem ultrassonográfica do terço médio do reto – plano sagital..... | 26 |
| Figura 5 - Transdutor dentro do retoscópio | 27 |
| Figura 6 - Distribuição Anatômica da musculatura esfinteriana no canal anal em .. paciente do sexo feminino..... | 28 |
| Figura 7 - Distribuição dos pacientes de acordo com o estadiamento do US-3D nos Grupo I e II. Subdivisão dentro do Grupo II quando ao tipo de tratamento ou conduta “Watch and Wait“ | 35 |
| Figura 8 - Imagens do US-3D pós-QT/RT não evidenciando resposta completa ao tratamento neoadjuvante (resposta parcial)..... | 37 |
| Figura 9 - Imagens do US-3D pós-QT/RT não evidenciando resposta ao tratamento neoadjuvante | 38 |
| Figura 10 - Peça cirúrgica de paciente masculino submetido à ressecção cirúrgica com preservação esfinteriana | 40 |
| Figura 11 - Imagens do US-3D pós-QT/RT evidenciando resposta completa ao tratamento Neoadjuvante | 41 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Correlação entre a avaliação ultrassonográfica anorretal e o exame histopatológico no estadiamento do tumor e linfonodos | 36 |
| Tabela 2 - Dados quantitativos do US-3D pós-QT/RT nos pacientes do Grupo II. | 42 |
| Tabela 3 - Correlação entre o 3D-US pós-QT/RT e achados histopatológicos referentes à identificação de tumor residual na parede do reto..... | 43 |
| Tabela 4 Correlação entre o 3D-US pós-QT/RT e achados histopatológicos referentes ao comprometimento de linfonodos. | 44 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|--|
| AVC | Acidente vascular cerebral |
| EAE | Esfíncter anal externo |
| EAI | Esfíncter anal interno |
| HUWC | Hospital Universitário Walter Cantídio |
| IAM | Infarto agudo do miocárdio |
| PE | Preservação esfínteriana |
| PETscan | <i>positron emission tomography scanning</i> (tomografia com emissão de prótons) |
| PR | músculo puborretal |
| QT | Quimioterapia |
| QT/RT | Quimiorradioterapia |
| RNM | Ressonância nuclear magnética |
| US | Ultrassom |
| US-2D | Ultrassom bidimensional |
| US-3D | Ultrassom tridimensional |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TC | Tomografia computadorizada |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|----|
| 1 | – INTRODUÇÃO | 15 |
| 2 | – OBJETIVOS | 21 |
| 3 | – CASUÍSTICA E MÉTODOS | 22 |
| | 3.1. Casuística | 22 |
| | 3.2. Critérios de inclusão | 24 |
| | 3.3. Critérios de exclusão | 24 |
| | 3.4. Biópsia transcolonoscóptica | 24 |
| | 3.5. Ultrassom Anorretal Tridimensional | 25 |
| | 3.5.1 Equipamento utilizado | 25 |
| | 3.5.2. Preparo do paciente para o exame | 27 |
| | 3.5.3. Técnica do exame | 27 |
| | 3.6. Ultrassom anorretal tri-dimensional pré-quimiorradioterapia | 29 |
| | 3.7. Quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes | 29 |
| | 3.8. Ultrassom anorretal tri-dimensional pós-quimiorradioterapia | 29 |
| | 3.8.1. Regressão completa da lesão | 30 |
| | 3.8.2. Tumor residual | 30 |
| | 3.9. Tratamento | 30 |
| | 3.9.1. Tratamento cirúrgico | 30 |
| | 3.9.2. Conduta “Watch and Wait” (seguimento) | 31 |
| | 3.10. Exame histopatológico | 32 |
| | 3.11. Análise estatística | 32 |
| 4 | – RESULTADOS | 34 |
| | 4.1. Ultrassom anorretal tridimensional – avaliação inicial e divisão dos grupos | 34 |
| | 4.2. Grupo I – Pacientes encaminhados ao tratamento sem QT/RT neoadjuvante | 35 |
| | 4.3. Grupo II – Pacientes encaminhados à QT/RT neoadjuvante | 36 |
| 5 | – DISCUSSÃO | 45 |
| 6 | – CONCLUSÃO | 51 |
| | REFERÊNCIAS | 52 |
| | APÊNDICES | 58 |
| | ANEXO | 73 |

RESUMO

Aplicação do ultrassom anorretal tridimensional na conduta terapêutica de pacientes com neoplasia no reto médio e inferior. Francisco Coracy Carneiro Monteiro. Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Cirurgia. Departamento de Cirurgia. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará (Grau de Doutor em Ciências Médico-Cirúrgicas). Agosto, 2015. Orientadora. Prof^ª. Dr^ª. Sthela Maria Murad Regadas.

A ultrassonografia tridimensional (US-3D) anorretal é um método útil para estadiamento local do câncer no reto, com elevada acurácia. Porém, apresenta reestadiamento questionável após quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes (QT/RT). Avanços tecnológicos têm possibilitado uma melhor avaliação da resposta do tumor ao tratamento neoadjuvante. O objetivo deste estudo consiste em determinar a função do US-3D no tratamento dos pacientes com tumor no reto, comparando os achados de imagem com o exame histopatológico (HP). Foi realizado um estudo multicêntrico, prospectivo, descritivo, envolvendo 94 pacientes, todos submetidos ao US-3D. Após essa avaliação inicial, foram divididos em dois grupos. Grupo I: 18 pacientes operados sem QT/RT prévias. Grupo II: 76 pacientes submetidos à QT/RT neoadjuvante. Os pacientes do Grupo II foram reavaliados pelo US-3D e então encaminhados ao tratamento cirúrgico. Foi observado ao US-3D comprometimento do canal anal em 34 pacientes, os quais foram submetidos a ressecção abdominoperineal do reto (RAP), enquanto 44 pacientes foram tratados com preservação esfinteriana (PE), pelo não comprometimento do canal anal ao US-3D. Foram incluídos no programa "Watch and Wait" 8 pacientes, que apresentaram resposta completa à QT/RT, tanto clinicamente quanto ao US-3D. Para análise estatística, foi utilizado o teste t de Student e o teste Lee Kappa. No Grupo I, a concordância entre os achados observados ao US-3D e à HP foi quase perfeita para T0 (K = 0,87), T2, T3 e N1 (K = 1) e substancial para T1 (K = 0,77). Não houve recorrência ou óbito. A concordância entre o HP e o US-3D pós-QT/RT foi substancial para a identificação de tumor residual ou resposta completa (K = 0,63). A acurácia do US-3D pós-QT/RT em identificar tumor residual ou resposta completa foi de 88%. A concordância entre a HP e US-3D pós-QT/RT foi moderada para linfonodo (K = 0,42). O parâmetro mais importante para a seleção de pacientes para PE foi a distância entre o tumor e o esfíncter ($\geq 1,5$ cm). O US-3D mostrou-se um método reproduzível para avaliar os pacientes com câncer retal e apresentou bons resultados quando realizado num protocolo bem estabelecido.

Palavras-chave: ultrassonografia. Câncer colorretal. Radiologia.

ABSTRACT

Application of three-dimensional anorectal ultrasound in therapeutic management of patients with cancer in the middle and lower rectum. Francisco Coracy Carneiro Monteiro. Post-Graduate Program (*Stricto Sensu*) in Surgery. Department of Surgery. Faculty of Medicine, Federal University of Ceará (Degree of Doctor of Medical-Surgical Sciences). August 2015. Thesis advisor. Prof^a. Dr^a. Sthela Maria Murad Regadas.

Three-dimensional anorectal ultrasound (3-DAUS) is a useful method for local staging of rectal cancer, with high accuracy. However, it presents questionable restaging after neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy (CRT). Technological advances have made possible a better evaluation of tumor response to neoadjuvant treatment. The purpose of this study is to determine the function of the 3-DAUS in the treatment of patients with tumor in the rectum comparing imaging with histopathological (HP) findings. A multicenter, prospective, descriptive, involving 94 patients submitted to the 3-DAUS was performed. After this initial evaluation, they were divided into two groups. Group I: 18 patients operated without previous CRT. Group II: 76 patients submitted to CRT. The patients in Group II were reassessed by the 3-DAUS and then forwarded to surgical treatment. It was observed the US-3D involvement of the anal canal in 34 patients, who underwent abdominoperineal resection of the rectum (APR); and 44 patients were treated with sphincter preservation (SP), because there was no involvement of the anal canal by 3-DAUS. Eight patients with complete clinical and ultrasound response were included in Watch and Wait program. Statistical analysis was performed using the Student t test and the Lee Kappa test. On Group I, the correlation between the findings observed in 3-DAUS and HP was almost perfect for T0 (K = 0.87), T2, T3 and N1 (K = 1) and substantial to T1 (K = 0.77). There was no recurrence or death. The agreement between HP and the post-CT / RT 3-DAUS was substantial for the residual tumor identification or complete response (K = 0.63). The accuracy of post-CT / RT 3-DAUS to identify residual tumor or complete response was 88%. The agreement between HP and post-CT / RT 3-DAUS was moderate for lymph node (K = 0.42). The most important parameter for the selection of patients for SP was the distance between the tumor and the sphincter (≥ 1.5 cm). 3-DAUS was a reproducible method to assess patients with rectal cancer and showed good results when performed in a well-established protocol.

Keywords: ultrasonography. Colorectal cancer. Radiology

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é o tumor maligno gastrointestinal mais comum e a segunda causa de mortes relacionadas ao câncer nos países ocidentais (ROVERA *et al*, 2007). Cerca de 30% destes surgem no reto (MEREDITH; HOFFE; SHIBATA, 2009). Segundo estimativa do Ministério da Saúde, surgiram 32.600 casos novos em 2014, terceiro maior incidência, depois de câncer de próstata e mama (INCA, 2014).

Apesar da alta prevalência e incidência, a ressecção cirúrgica tem potencial curativo e tem sido historicamente o tratamento de escolha para essa doença (COTTI; CUTAIT, 2004). Entretanto, a associação com a quimiorradioterapia (QT/RT) neoadjuvantes vem sendo utilizada cada vez mais, principalmente nos adenocarcinomas de reto médio e inferior (DAVID-FILHO; FERRIGNO, 2004).

De fato, o tratamento neoadjuvante tem proporcionado um controle locoregional significativo, reduzindo o tamanho da lesão e possibilitando transformar tumores irresssecáveis em ressecáveis, bem como aumentar as chances de preservação esfinteriana (SAUER *et al*, 2004; WOLPIN, 2007).

Nesse contexto, pacientes submetidos à QT/RT que apresentam resposta clínica completa têm sido acompanhados em alguns estudos, sem indicação imediata de cirurgia. Habr-Gama *et al* (2013), objetivando evitar as comorbidades e possíveis complicações próprias do procedimento cirúrgico, adotaram uma conduta conservadora, conhecida como “Wacht and Wait”, indicado em casos selecionados. Os critérios de inclusão no protocolo foram: portadores de adenocarcinoma retal com comprovação histológica; neoplasia localizada até 7 cm da borda anal; estadiamento T2NxM0 e T3NxM0 pelo ultrassom (US) anorretal e à tomografia computadorizada (TC) de pelve antes do tratamento neoadjuvante e ausência de lesão estenosante. O seguimento foi realizado também de forma bastante rigorosa, com exame proctológico, biópsia, radiografia de tórax, US abdominal, TC de abdome e pelve e dosagem de antígeno carcinoembrionário, US anorretal e TC com emissão de pósitrons (PETscan) e/ou ressonância nuclear magnética (RNM). Segundo os próprios autores, houve limitações no estudo, mais notadamente pelo curto período de acompanhamento pós-adjuvância e tamanho da amostra.

Na abordagem inicial desses pacientes, o US endorretal atualmente é o método de escolha para o estadiamento clínico locorregional do carcinoma retal

extraperitoneal (GARCIA-AGUILAR *et al*, 2002). O estadiamento ultrassonográfico das neoplasias localizadas no reto foram estabelecidas de forma semelhante à classificação TNM (HILDREBANT; FIELFE, 1985):

uT0 - Lesão não-invasiva acometendo a mucosa e muscular da mucosa

uT1 – Invasão da submucosa

uT2 – Invasão da muscular própria

uT3 – Invasão da gordura perirretal

uT4 – Invasão de órgãos adjacentes

uN0 – Sem comprometimento de linfonodos

uN1 – Com comprometimento de linfonodos

Vários estudos têm demonstrado a alta precisão do US anorretal para avaliar o grau de invasão local do carcinoma retal. Puli *et al* (2009a) realizaram meta-análise avaliando 42 estudos (N=5034), demonstrando acurácia elevada, variando de 88 a 95%. A sensibilidade e especificidade do US anorretal para diagnosticar câncer uT1 foram 87,8% e 98,3%, respectivamente. Para as neoplasias uT2, o US obteve sensibilidade e especificidade de 80,5% e 95,6%, respectivamente. Para o estágio uT3, US teve uma sensibilidade e uma especificidade de 96,4% e 90,6%, respectivamente. No diagnóstico de câncer estágio uT4, sensibilidade de 95,4% e especificidade de 98,3%. Nova meta-análise desenvolvida por Puli *et al* (2010) avaliaram onze estudos considerados relevantes (N = 1791), dos períodos de 1980 a 2008, para avaliar a acurácia do US anorretal no estadiamento de câncer no reto apenas em estágio inicial. A sensibilidade no diagnóstico de uT0 foi de 97,3% (IC 95%: 93,7-99,1) e especificidade de 96,3% (IC 95%: 95,3-97,2). O razão de verossimilhança positiva de 21,9 (IC 95%: 16,3-29,7) e razão de verossimilhança negativa de 0,08 (IC 95%: 0,04-0,15). Conforme esses dados, os autores concluíram pela confiabilidade do US em auxiliar de forma decisiva o tratamento a ser realizado.

Na avaliação de metástase para os linfonodos, o US anorretal tem se mostrado menos preciso. Uma meta-análise de 35 estudos que envolveu 2.732 pacientes, o US anorretal obteve sensibilidade de 73,2% e especificidade de 75,8%. no diagnóstico de comprometimento de linfonodo em pacientes com câncer no reto (PULI *et al*, 2009b).

Entretanto, a avaliação ultrassonográfica após QT/RT neoadjuvante é ainda controversa, devido às dificuldades em quantificar a regressão tumoral e,

consequentemente, a precisão no reestadiamento. Alguns autores acreditam que o exame não tenha valor após esse tratamento neoadjuvante, pois as alterações produzidas na parede do reto pela ação da irradiação dificultam ou até impossibilitam a identificação das camadas da parede retal, limitando, portanto, a possibilidade de reestadiamento das lesões. Rau *et al* (1999) demonstraram uma eficácia de 50% com relação à invasão parietal após radioterapia, subestadiamento em 13% e supraestadiamento em 37% dos pacientes. Foi observado que a radioterapia eleva a espessura da parede do reto e dificulta a identificação das camadas hipocóicas, prejudicando a interpretação da imagem.

Estudos utilizando a avaliação ultrassonográfica da resposta à radioterapia com relação à regressão no tamanho da lesão, desaparecimento de linfonodos ou resposta completa relataram variação entre 75 e 92% ao comparar com outros exames de imagem e com os achados histopatológicos (GAVIOLI *et al*, 2000; LIERSCH *et al*, 2003; JUSKA; PAVALKIS; PRANYS, 2004).

Pastor *et al* (2011) avaliaram a resposta à QT/RT neoadjuvantes, utilizando apenas o US bidimensional (US-2D) no reestadiamento dos seus pacientes. Obteve um subestadiamento em 23% dos casos em relação ao tumor e em 47% em relação aos linfonodos. A concordância encontrada entre o US anorretal e os resultados histopatológicos foram de 54% para o tumor (T) e de 75% para os linfonodos (N). Os autores concluíram que o ultrassom bidimensional não proporcionou segurança em conduzir os pacientes apenas de forma expectante, sem a necessidade de realização de tratamento cirúrgico após a neoadjuvância.

Gavioli *et al* (2000) demonstraram que a fibrose é a base da imagem gerada no US após a radioterapia, sendo realizado portanto o estadiamento da fibrose que pode ou não conter tumor residual. Dessa forma, relataram que o papel do US é indireto, avaliando a extensão da fibrose e por conseguinte da lesão em seu interior. Evidenciaram ainda que a visualização das camadas da parede retal sugere regressão completa da lesão. Os autores utilizaram transdutor linear, realizando avaliação setorial da lesão.

Estudo envolvendo dados clínicos e achados endoscópicos também foram realizados por Habr-Gama *et al* (2010) para avaliar a resposta à QT/RT neoadjuvante para câncer no reto distal. Concluíram pela viabilidade do método em adotar uma

conduta expectante nos pacientes com tumores em estágios iniciais, mas identificaram limitações, principalmente pela necessidade de um estudo mais amplo, com uma casuística maior e envolvendo centros especializados em câncer colorretal.

Outros métodos também vêm sendo utilizados para avaliar a resposta à QT/RT. Van der Paardt *et al* (2013) realizaram uma revisão de trinta e três publicações, com um total de 1.556 pacientes, objetivando obter valores de RNM para reestadiamento de câncer no reto localmente avançado, com foco no tumor, linfonodos e margem livre de tumor. Para o reestadiamento do tumor, a sensibilidade média foi de 50,4%, especificidade média foi de 91,2%, razão de verossimilhança positiva foi de 5,76, e razão de verossimilhança negativa de 0,54. No reestadiamento dos linfonodos, a sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa, foram 76,5%, 59,8%, 1,90, e 0,39, respectivamente. Quanto às margens livres de tumor, encontraram sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa de 76,3%, 85,9%, 5,40, e 0,28, respectivamente. Os autores concluíram que os resultados da RNM se mostraram heterogêneos no reestadiamento de câncer, o que mantém esse tipo de avaliação ainda um desafio, principalmente em relação aos linfonodos.

De forma semelhante, Hötker *et al* (2014) também realizaram uma meta-análise com trabalhos de 2000 a 2013 para avaliar a resposta ao tratamento neoadjuvante utilizando RNM com difusão ponderada de imagem. Encontraram como melhores resultados na avaliação de resposta completa, com sensibilidade 64% e especificidade de 98%. Entretanto, observaram dificuldades em distinguir fibrose da necrose de um tumor residual e que, por falta de padronização técnica e pelo modo experimental de realização desses exames, seria necessário um estudo prospectivo multicêntrico para validação do método.

O PETscan também vem sendo utilizado para avaliar a resposta à QT/RT pré-operatória (PEREZ *et al*, 2014). Houve alteração na resposta quando analisados em 6 e 12 semanas após a neoadjuvância. Os autores concluíram que o PETscan teria uma maior probabilidade de acerto nos pacientes com resposta completa; porém

também poderia ser útil nos demais casos. De modo semelhante, Leccisotti *et al* (2015) reavaliaram pacientes após QT/RT, objetivando identificar resposta ao tratamento neoadjuvante, sobrevida livre de doença e sobrevida global. Concluíram que esse método isolado não é suficientemente preciso para definir qual é o melhor tratamento; se ressecção ou conduta conservadora. Análise qualitativa de imagens de PETscan também não foi sensível o suficiente para excluir a presença de doença residual.

O uso do US anorretal tem sido ampliado à medida que novas técnicas são desenvolvidas. Inicialmente, o transdutor anorretal convencional bidimensional com 360°, rotatório e biplano com comprimento focal de 2-5 cm e frequência de 7-10 MHz, foi desenvolvido para projetar imagens radialmente ao eixo do transdutor, no plano axial, demonstrando a circunferência anorretal e os tecidos perianorretais. Mais recentemente, devido à limitação para visualizar as imagens no plano longitudinal, foi desenvolvido transdutor capaz de reconstruir imagens tridimensionais após serem captadas no modo bidimensional com e sem aquisição automática das imagens (KIM *et al.*, 2002; CHRISTENSEN *et al.*, 2004; MURAD-REGADAS *et al.*, 2005; REGADAS *et al.*, 2006.).

Esses avanços recentes na tecnologia e no desenvolvimento da modalidade anorretal tridimensional tornam possível uma avaliação de imagens multiplanares com alta resolução, possibilitando a revisão da imagem volumétrica em tempo real. Assim, estudos têm sido propostos para avaliar a resposta do tumor ao tratamento neoadjuvante utilizando o US tridimensional (US-3D), e determinar se houve diminuição parcial ou completa de tumor (MURAD-REGADAS *et al.*, 2009; MURAD-REGADAS *et al.*, 2011).

Murad-Regadas *et al* (2011) avaliaram de forma precisa os critérios ultrassonográficos que caracterizam o tipo de resposta do tumor e linfonodos à QT/RT neoadjuvante; bem como as medidas que auxiliaram na escolha do tratamento. Foram avaliados 35 pacientes, ao correlacionar os resultados histopatológicos e o US-3D anorretal pós-QT/RT, obtiveram uma concordância quase perfeita para a identificação de tumor residual ou resposta completa ($k = 1,0$) e concordância substancial para metástases em linfonodos ($k = 0,74$). Assim, conseguiram selecionar 16 pacientes para ressecção cirúrgica com preservação esfínteriana. O exame histopatológico revelou margem distal livre em todos os casos. Determinaram como parâmetro mais importante a distância entre o tumor e o esfíncter anal interno.

A praticidade na realização do exame e os bons resultados obtidos nos pacientes com câncer no reto conduzidos segundo os achados ultrassonográficos pré e pós-QT/RT, estimulam a ampliação do estudo. Essa expansão seria necessária tanto no tamanho da casuística quanto na quantidade de examinadores envolvidos, aprimorando ainda mais o US-3D anorretal na abordagem desses pacientes.

2. OBJETIVO

Determinar a aplicação do ultrassom tridimensional anorretal na avaliação das neoplasias no reto médio e inferior, comparando os achados de imagem com resultados histopatológicos, utilizando um estudo multicêntrico.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1. Casuística

O estudo é do tipo prospectivo, descritivo e teve seu projeto previamente aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), conforme Código CEP 154.12.09 (Anexo A). Todos tiveram acesso ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, após leitura e entendimento, aceitaram a participação na pesquisa.

No período de janeiro de 2010 a outubro de 2014, foram avaliados pacientes com neoplasia no reto provenientes dos Ambulatórios de Coloproctologia de quatro centros no país: HUWC da Universidade Federal do Ceará (UFC), Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Brasília, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Maranhão e Hospital Gastroclínica, Cascavel, Paraná. Todos eram portadores de neoplasia no terço médio e distal do reto avaliados previamente com exame proctológico, colonoscopia com biópsias transcoloscópica conforme rotina padronizada nos quatro serviços envolvidos no estudo. Em cada um desses centros, foi utilizado o Ultrassom Tridimensional (US-3D) anorretal por um examinador com experiência nessa modalidade diagnóstica e avaliados conforme protocolo previamente estabelecido. As medidas utilizadas para avaliação foram padronizadas, tanto quanto possível para permitir as comparações.

Inicialmente, os pacientes foram avaliados com US-3D anorretal e realizado o estadiamento quanto ao grau de invasão parietal e comprometimento de linfonodos. Conforme estadiamento ultrassonográfico, foram distribuídos em dois grupos:

Grupo 1 (G1) – estágios iniciais (uT0N0, uT1N0-N1, uT2N0 sem indicação para QT/RT neoadjuvante); com indicação para ressecção endoscópica, local ou cirurgia colorretal sem QT/RT neoadjuvante;

Grupo 2 (G2) – estágios mais avançados (uT2N1, uT3, uT4) com indicação para QT/RT neoadjuvante.

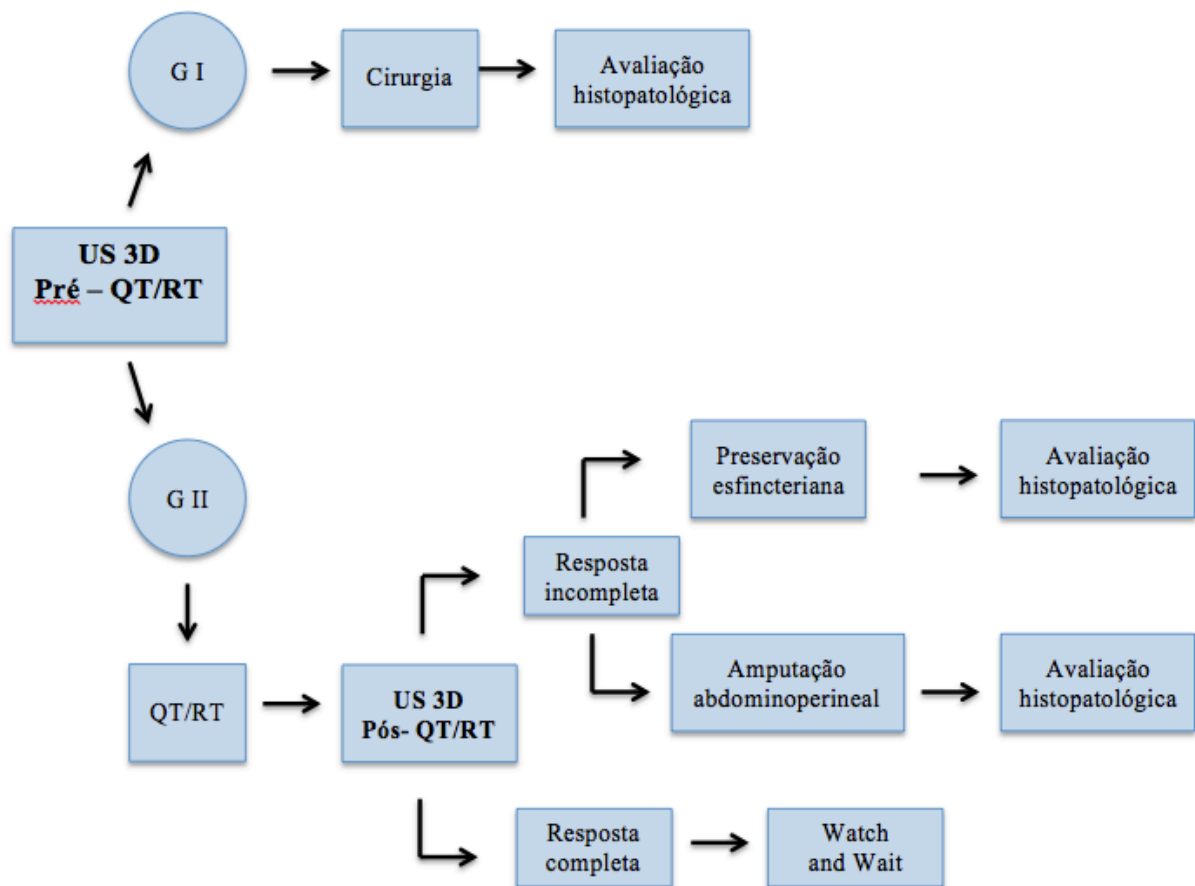
Os pacientes do G2 foram submetidos a um segundo US-3D, realizado pelo mesmo examinador, após 50 a 55 dias do tratamento neoadjuvante. Esse exame de reavaliação identificava o tipo de resposta ao tratamento com QT/RT, sendo caracterizado: pacientes com resposta completa ou doença residual (tumoral e/ou em linfonodos).

De acordo com achados ultrassonográficos, os pacientes foram selecionados para tratamento cirúrgico com preservação esfinteriana ou amputação abdominoperineal e os casos com redução completa da lesão ao exame, conduzidos segundo a conduta “Watch and Wait”.

As peças cirúrgicas foram analisadas pelos setores de Patologia de cada centro. Os patologistas desconheciam os resultados dos US-3D. Os achados foram comparados e analisados.

Os dados foram coletados e incluídos na pesquisa de todos os pacientes que participaram de todas as etapas do estudo (Figura 1).

Figura 1 – Desenho do estudo.



3.2. Critérios de inclusão

Pacientes portadores de neoplasia no reto médio e inferior proveniente dos 4 Serviço de Coloproctologia: HUWC-UFC, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Brasília, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Maranhão e Hospital Gastroclínica, Cascavel, Paraná. Todos aceitaram participar do estudo, após leitura do TCLE e esclarecimento de eventuais dúvidas.

3.3. Critérios de exclusão

Pacientes portadores de neoplasia no reto com histologia diferente de adenocarcinoma, antecedentes de cirurgia e radioterapia pélvicas e aqueles que, por condições clínicas ou por decisão própria, não seguiram todas as etapas do protocolo (US-3D pré-QT/RT, QT/RT, US-3D pós-QT/RT, tratamento e exame histopatológico ou conduta Watch and Wait).

3.4. Biópsia transcolonoscópica

Durante a colonoscopia foram retirados seis fragmentos para análise histopatológica do tumor. A amostra foi colocada em recipiente com solução de formalina, fixados com parafina e corados com hematoxilina e eosina (ROSAI, 2004). Foram analisadas quanto ao tipo histológico do tumor.

3.5. Ultrassom Anorretal Tridimensional

3.5.1 Equipamento utilizado

Foi utilizado um equipamento de ultrassonografia Pro-Focus com transdutor com 360°, tipo 2050-2052, rotatório, com frequência de 16 MHz e distância focal variando de 5.8 a 6.2 cm, B-K Medical (Herley, Denmark). Este transdutor realiza a aquisição da imagem de forma automática no sentido proximal-distal num segmento de 6,0 cm, durante 55 segundos (Figura 2). Não foi necessário mover repetidamente o transdutor dentro do reto e/ou canal anal (REGADAS *et al.* 2005; MURAD-REGADAS *et al.* 2006b; MURAD-REGADAS *et al.* 2007a). Uma sequência de numerosas imagens paralelas transaxiais (0,25mm) foram adquiridas resultando numa imagem volumétrica digitalizada em forma de cubo amplamente móvel possibilitando análise em múltiplos planos e em tempo real (Figuras 3 e 4). Dessa forma, o examinador tem a possibilidade de revisar o exame posteriormente, tantas vezes quanto necessárias, adicionando maior número de informações.

Figura 2- Transdutor anorretal tridimensional (B-K Medical).



Figura 3 – Imagem volumétrica digitalizada.

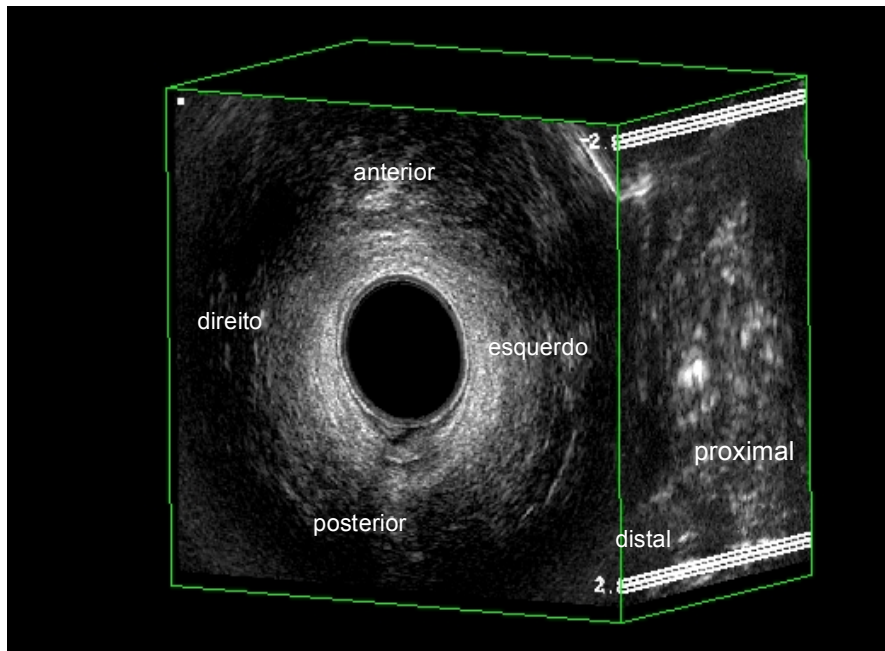
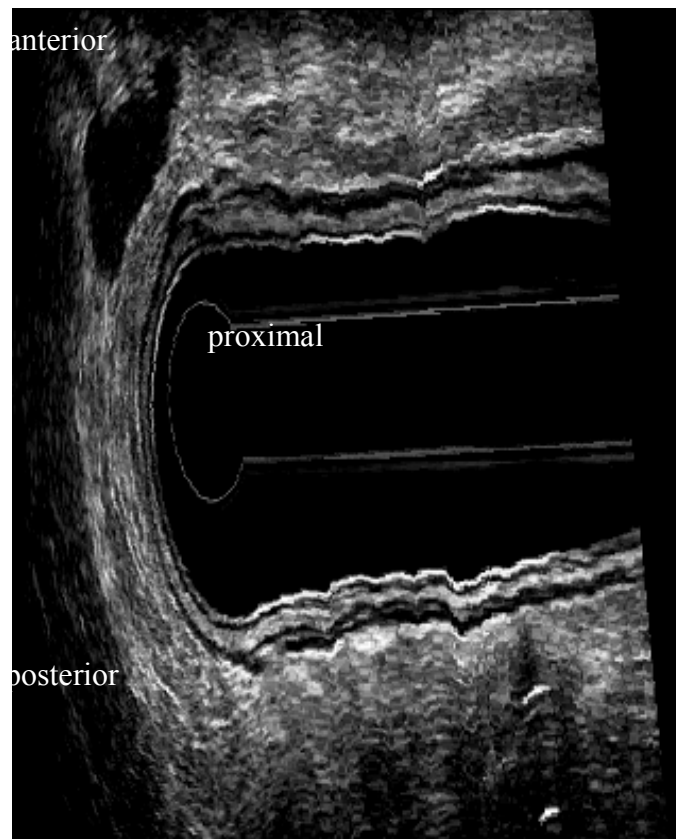


Figura 4 – Reto médio - Plano Sagital



3.5.2. Preparo do paciente para o exame

Todos foram submetidos ao enema retal com 250ml de fosfato de sódio duas horas antes do exame, sem necessidade de sedação anestésica.

3.5.3. Técnica do exame

É necessário preparo adequado do transdutor sendo acoplado um balão insuflado com água destilada ao longo da área de escaneamento do transdutor. Devem-se aspirar as bolhas de ar retidas dentro do balão evitando a formação de artefatos. O balão produz distensão das paredes do reto evitando a formação de dobras na mucosa e, simultaneamente, proporciona o acoplamento e confecção de uma interface acústica sonda-balão.

Pacientes foram posicionados em decúbito lateral esquerdo (posição de Sims). Após toque retal, realizou-se retoscopia rígida prévia ao exame visando aspirar o resíduo fecal e/ou muco, identificar o tumor e ultrapassá-lo. Foi introduzido o transdutor por dentro do retoscópio possibilitando manter o balão insuflado na área escaneada e iniciar as aquisições das imagens (Figura 5). Três escaneamentos foram realizados. O primeiro no segmento proximal ao tumor, visando avaliar a gordura perirretal. O segundo objetivando visualizar e mensurar o comprimento longitudinal do tumor e o último escaneamento para medir a distância da borda distal do tumor até a borda proximal da musculatura esfínteriana. Utilizou-se o esfíncter anal interno (EAI) no quadrante posterior, para esta mensuração, pois este músculo posiciona-se mais proximal na distribuição anatômica da musculatura esfínteriana no canal anal (REGADAS *et al.* 2007) (Figura 6).

Figura 5 – Transdutor dentro do retoscópio

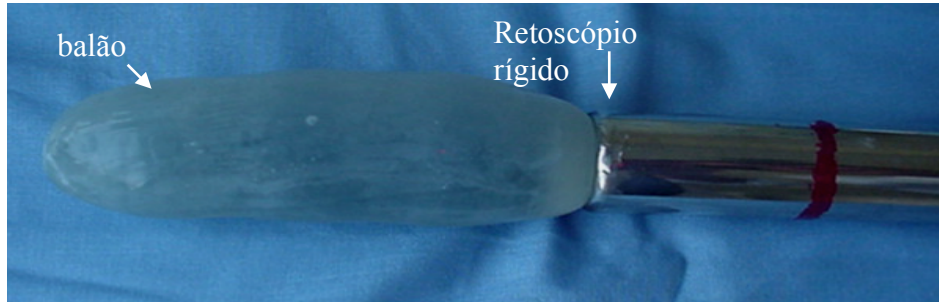
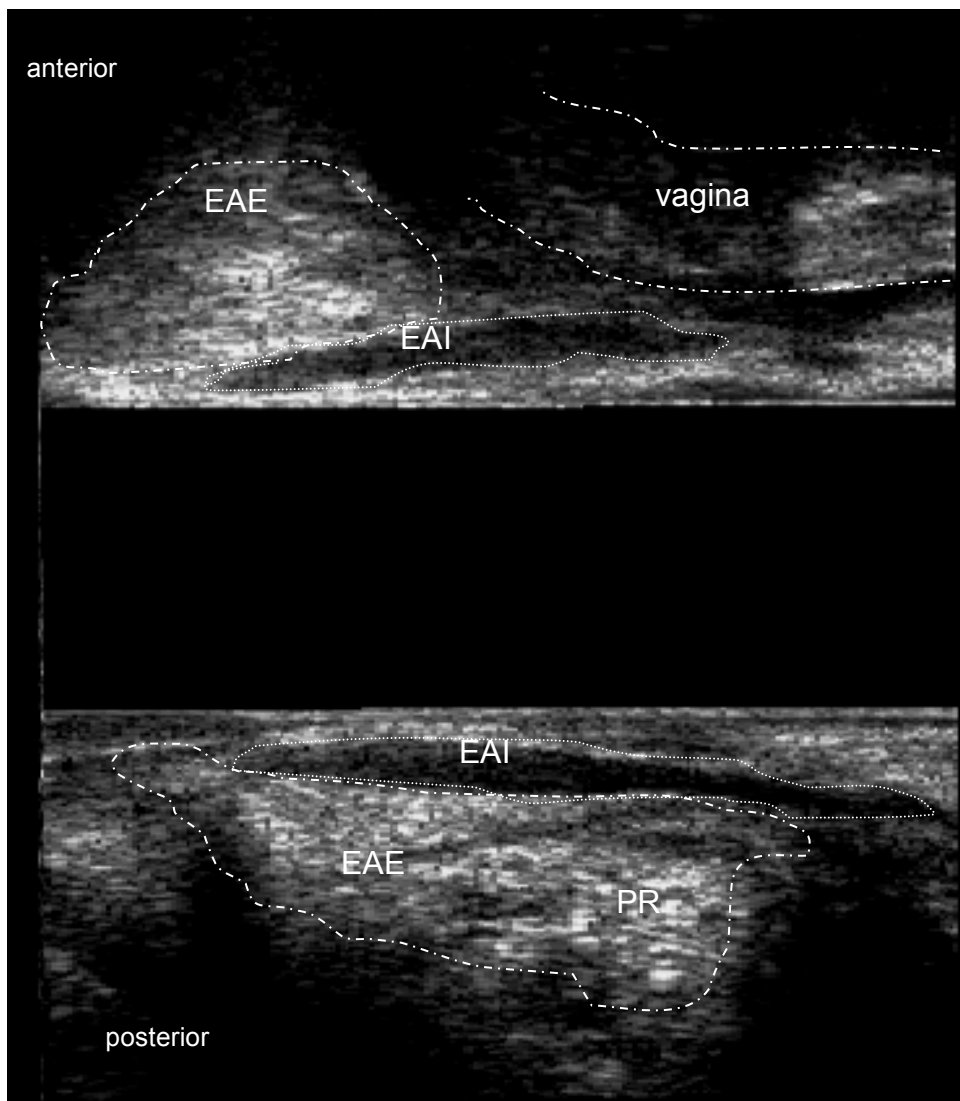


Figura 6 – Distribuição Anatômica da musculatura esfinteriana no canal anal. Paciente do sexo feminino. EAE – esfíncter anal externo; EAI – esfíncter anal interno; PR – músculo puborretal.



3.6. Ultrassom anorretal tridimensional na avaliação inicial.

Foi avaliado o grau de invasão parietal do tumor e a identificação de linfonodos potencialmente metastizados. O estadiamento ultrassonográfico foi realizado segundo os critérios preconizados por Hildebrant & Fielf (1985), baseado na classificação TNM. Avaliou-se a extensão distal quanto à presença de invasão no canal anal ou à distância (cm) entre a borda distal do tumor (qualquer quadrante) até a borda proximal do EAI no quadrante posterior (MURAD-REGADAS et al, 2008). De acordo com o estadiamento ultrassonográfico, os tumores foram incluídos no Grupo I ou II.

Em relação aos linfonodos, estes foram considerados metastizado quando apresentavam forma arredondada, bordas irregulares e imagem com ecogenicidade semelhante à lesão primária ou hipoeecóico. De modo contrário, foram considerados linfonodos inflamatórios quando apresentavam forma alongada, bordas regulares e imagem hiperecogênica central, correspondente ao hilo do linfonodo preservado.

3.7. Quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes.

Os pacientes foram submetidos à radioterapia (40-50Gy, frações de 1,8 a 2Gy) pela técnica de três campos, durante um período de 6 semanas. A quimioterapia incluiu a infusão contínua de 5-fluoruracil ($425\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$) com leucovorin ($20\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$) aplicados durante o tratamento combinado.

3.8. Ultrassom anorretal tridimensional pós-QT/RT.

Todos os pacientes do GII foram submetidos novamente ao US-3D 50 a 55 dias após o término da quimioterapia e radioterapia. Não foi realizado o reestadiamento ultrassonográfico (uT) baseado no TNM. Entretanto, foram avaliados quanto à resposta ao tratamento neoadjuvante, identificando regressão completa, regressão parcial, sem regressão e determinando os padrões ultrassonográficos que caracterizam os tipos de resposta. Foram mensurados novamente o comprimento do tumor (C), taxa de redução do tumor (RT) e a distância (cm) entre a borda distal do tumor (qualquer quadrante) até a borda proximal do EAI no quadrante posterior (D).

Avaliou-se ainda o mesorreto quanto à resposta linfonodal classificando os linfonodos como positivos ou negativos, quando suspeitos de estarem acometidos ou não, respectivamente.

Os achados ultrassonográficos foram assim classificados:

3.8.1. Regressão completa da lesão – identificação das camadas da parede retal e/ou músculos do esfíncterianos em localização previamente ocupada por tumor. Imagem sugestiva de fibrose correspondente ao espessamento da parede retal ou imagem hipoeecóica, porém possibilitando a distinção das camadas na área ocupada pelo tumor.

3.8.2. Tumor Residual - imagem heterogênea, com áreas hipereecóicas devido ao tumor residual associadas com áreas hipoeecóicas causados pelo processo inflamatório. Ou ainda, imagens semelhantes às observadas no US-3D pré-QT/RT, porém mais hipoeecóicas devido à inflamação.

3.9 Tratamento

3.9.1. Tratamento cirúrgico

Os pacientes foram submetidos à ressecção endoscópica, ressecção cirúrgica local ou cirurgia colorretal radical com ou sem preservação esfíncteriana. Os pacientes do Grupo I, tiveram os resultados do US-3D pré-operatório comparados com estadiamento patológico pós-operatório. A infiltração na parede retal (uT) foi avaliada em todos os pacientes deste grupo. Os pacientes submetidos à cirurgia radical, tiveram também os linfonodos da gordura perirretal analisados e comparados.

Os pacientes do Grupo II, conforme imagens do US-3D pós-QT/RT, os quais apresentava tumor retal invadindo o canal anal ou distando menos de 1,5 cm entre a extremidade distal do tumor e a borda proximal das EAI foram submetidos à ressecção abdominoperineal do reto associado a ressecção total do mesorreto. Os pacientes com resposta completa à QT/RT ou distância maior ou igual de 1,5 cm entre a extremidade distal do tumor e a borda proximal das EAI foram submetidos à cirurgia com preservação esfíncter associado a ressecção total do mesorreto. O comprimento do tumor, taxa de redução do comprimento, e a distância entre a borda distal do tumor e o bordo proximal do esfíncter foram comparadas entre os pacientes submetidos à ressecção abdominoperineal com aqueles submetidos a cirurgia com preservação de esfíncter. Os achados do US 3D pós-QT/RT quanto à identificação de tumores residuais na parede retal e/ou linfonodos e resposta completa foram comparados com os achados patológicos pós-operatórias.

Foram selecionados pacientes para o conduta “Watch and Wait”, aqueles com resposta completa e a possibilidade do seguimento rigoroso conforme o protocolo pré-estabelecido.

3.9.2. Conduta “Watch and Wait” (seguimento).

Os pacientes com resposta clínica e ultrassonográfica completa foram conduzidos sem cirurgia imediata, e submetidos a um rigoroso programa de acompanhamento, incluindo visitas mensais com reavaliação utilizando exames clínicos e a ultrassonografia.

Os pacientes foram reavaliados 7-8 semanas após a QT/RT e considerados como resposta clínica completa inicial quando não se constatava ulceração residual, massa palpável ou irregularidade significativa na parede retal (HABR-GAMA *et al*, 2010).

Evidências ultrassonográficas de resposta completa também foram exigências para que esses pacientes não tivessem a cirurgia indicada e se mantivessem sob seguimento. Essas observações ao US-3D foram a identificação das camadas da parede retal e/ou músculos do esfíncterianos anais no local previamente ocupado pelo tumor e ausência de imagem suspeita de linfonodos metastizado

Seguimento

Os pacientes operados foram acompanhados semestralmente nos primeiros dois anos e depois anualmente. Em relação aos pacientes submetidos a seguimento rigoroso, a reavaliação foi realizada mensalmente no primeiro ano; a cada três meses no segundo ano e, a partir do terceiro ano, semestralmente.

3.10. Exame histopatológico

As peças cirúrgicas foram analisadas quanto à presença de lesão residual e linfonodos ou regressão completa da lesão. Avaliou-se a margem da lesão e correlacionaram-se esses resultados com os do US-3D após a quimioterapia e radioterapia.

3.11. Análise estatística

Foi utilizado o teste *t de Student* para comparar o comprimento do tumor, taxa de redução e distância entre a extremidade distal do tumor e do limite proximal do esfíncter; bem como a invasão do canal anal naqueles pacientes submetidos à ressecção abdominoperineal em relação ao grupo de pacientes submetidos à cirurgia de preservação do esfíncter.

Foi avaliado o grau de concordância entre os achados ultrassonográficos pré-operatórios e os laudos histopatológicos do Grupo I referentes ao comprometimento da parede retal e/ou linfonodos. Em relação ao Grupo II, o grau de concordância entre os achados ultrassonográficos pós-operatório e histopatológicos quanto à resposta completa ou identificação de tumores residuais na parede retal e / ou linfonodos detambém foi avaliado, utilizando-se estimado o índice Kappa Lee, assim caracterizado:

0 não há concordância

0,0 a 0,19 concordância pobre

0,20 a 0,39 concordância regular

0,40 a 0,59 concordância moderada

0,60 a 0,79 concordância substancial

0,80 a 1,0 concordância quase perfeita

1 concordância perfeita

A sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos também foram calculados. O nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$.

Os dados foram analisados usando o software SPSS (versão 14.0 para Windows; IBM-SPSS, Chicago, IL).

4. RESULTADOS

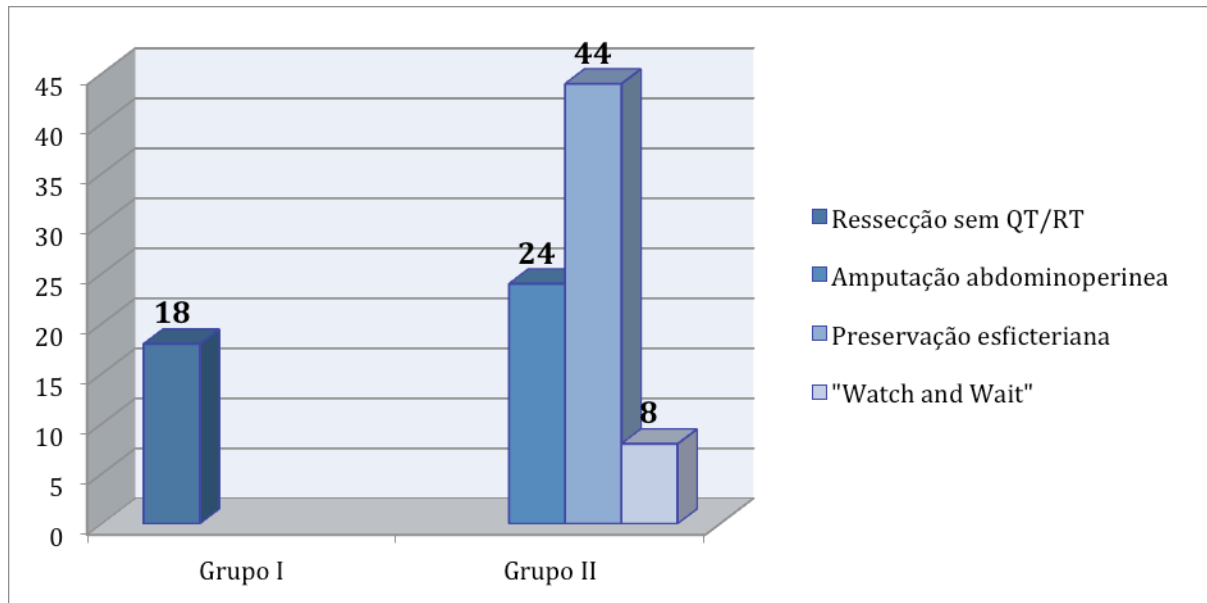
Um total de 94 pacientes participaram do estudo, sendo 44 (47%) do sexo feminino e 50 (53%) do sexo masculino. A média de idade foi 58 anos, na faixa etária de 28 a 79 anos. O equilíbrio entre o número de homens e mulheres foi semelhante nos 4 centros envolvidos no estudo. As médias de idade também foram equivalente nos 4 locais, permanecendo próximos à média geral.

O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 2 anos, variando de 3 meses a 6 anos. Ocorreu recidiva do tumor em 6 (6%) pacientes. Houve óbito em 5 (5%) casos, sendo em 3 pacientes devido à recidiva da doença. Os demais por complicações no período pós-operatório, como acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM).

4.1. Ultrassom anorretal tridimensional – avaliação inicial e divisão dos grupos.

Conforme demonstrado na Figura 1, os 94 pacientes foram submetidos à avaliação inicial com US-3D anorretal e, conforme os achados, foram distribuídos em 2 grupos. No Grupo I: foram incluídos 18 (19%) pacientes sem necessidade ou com contraindicação de QT/RT neoadjuvante. Os demais 76 (81%) pacientes submetidos à QT/RT, foram incluídos no Grupo II. Neste, houve nova divisão de acordo com a resposta ao tratamento neoadjuvante observada ao US-3D. Assim, a cirurgia com amputação abdominoperineal foi indicada em 24 (26%) pacientes, a cirurgia com preservação esfinteriana indicada em 44 (47%) pacientes e, os 8 (8%) pacientes que apresentaram resposta ultrassonográfica completa à QT/RT, passaram a ser acompanhados de forma conservadora, sem tratamento cirúrgico (figura 7).

Figura 7 – Distribuição dos pacientes quanto ao estadiamento ultrassonográfico. Grupo I – pacientes sem indicação de QT/RT neoadjuvante. Grupo II – pacientes submetidos QT/RT neoadjuvante e, em seguida, tratamento cirúrgico com preservação esfinteriana, amputação abdominoperineal ou conduta “Watch and Wait”.



4.2. Grupo I – Pacientes encaminhados ao tratamento sem QT/RT neoadjuvante.

O Grupo I incluiu 18 pacientes, sendo 7 do sexo masculino e 11 do sexo feminino. A idade média foi 54 anos, variando de 28 a 73 anos. No estadiamento ultrassonográfico observou-se: uT0 em 12 (67%) pacientes; uT1 em 03 (17%); uT2 em 1 (5%) e uT3 em 2 (11%) casos. Os 2 pacientes uT3 foram incluídos neste grupo por apresentarem contraindicação clínica para QT/RT (Apêndice C).

O comprimento médio do tumor foi de $2,9 \pm 1,0$ cm (variação de 1,3 a 4,7cm). A média de espessura foi de $1,5 \pm 0,24$ cm (variação de 0,5 a 2,4 cm). A distância entre a borda distal do tumor e o borda proximal do esfíncter foi de $2,2 \pm 1,7$ cm (variando de 0,3 a 7 cm). Neste grupo, 5 (28%) pacientes foram submetidos à ressecção endoscópica e 13 (72%) à ressecção cirúrgica (excisão local = 4; microcirurgia transanal endoscópica = 5 e cirurgia radical / ressecção anterior baixa com preservação dos esfíncteres = 4).

Na correlação entre os achados ultrassonográficos e resultado do exame histopatológico, observou-se uma concordância quase perfeita para T0 ($K = 0,87$), T2, T3 e N1 ($K = 1$) e concordância substancial para T1 ($K = 0,77$) (Tabela 1). Nenhum paciente apresentou recorrência do tumor ou óbito (Tabela 1).

Tabela 1 – Correlação entre a avaliação ultrassonográfica anorretal e o exame histopatológico no estadiamento do tumor e linfonodos.

| | | Exame Histopatológico | | | | Total |
|--------------|--------------|-----------------------|----|----|----|-------|
| | | T0 | T1 | T2 | T3 | |
| US-3D | uT0 | 12* | 0 | 0 | 0 | 12 |
| | uT1 | 1 | 2* | 0 | 0 | 03 |
| | uT2 | 0 | 0 | 1* | 0 | 01 |
| | uT3 | 0 | 0 | 0 | 2* | 02 |
| | Total | 13 | 2 | 1 | 2 | 18 |

* Dados concordantes.

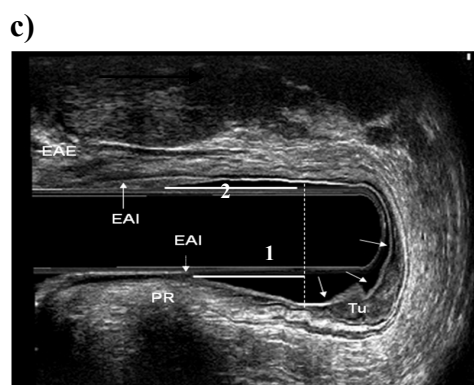
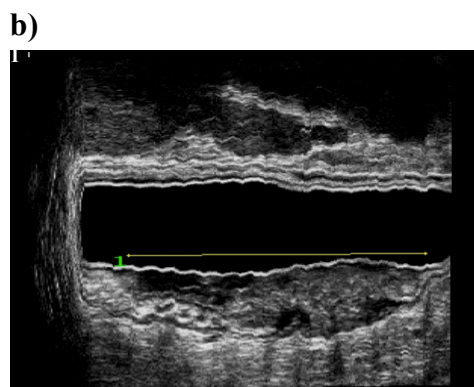
4.3. Grupo II – Pacientes encaminhados à QT/RT neoadjuvante.

O Grupo II incluiu 76 pacientes, sendo 43 do sexo masculino e 33 do sexo feminino, com idade média de 60 anos, variando de 31 a 79 anos. O estadiamento ultrassonográfico realizado antes da QT/RT, observou: uT2 em 7 (9%) pacientes; uT3 em 61 (80%) e uT4 em 8 (13%) pacientes. O comprometimento de linfonodos foi observado em 38 (50%) casos. Neste grupo, 27 (35%) pacientes apresentavam invasão do canal anal (Apêndices D, G e J).

Após a QT/RT e conforme avaliação ultrassonográfica da resposta a esse tratamento, pacientes que apresentaram resposta completa (conduta inicialmente adotada no estudo), aqueles com resposta parcial (figura 8) e sem resposta à neoadjuvância (figura 9) foram submetidos a ressecção cirúrgica.

Figura 08 – Resposta parcial: a (plano axial), b e c (plano sagital) - uT3 - Tumor no reto médio-inferior em paciente sexo masculino localizado no quadrante posterior (setas). Tumor com 5,7 cm de comprimento e posicionado a 2,0cm do esfíncter anal interno (EAI) e músculo puborretal (PR) (1) e 3,1cm do esfíncter anal interno anterior (2). d (plano axial), e, f (plano sagital) - Resposta parcial pós-QT/RT - Lesão residual, apresentando resposta significativa com redução no comprimento da lesão. Aumento da distância entre a borda distal do tumor (setas) e o EAI posterior.

US 3D pré-QT/RT



US 3D pós-QT/RT

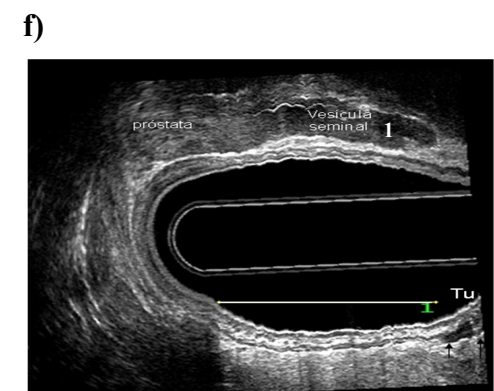
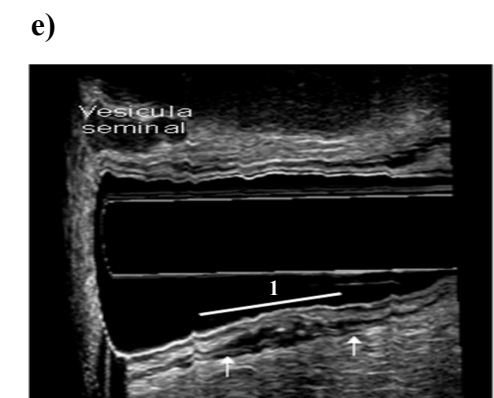
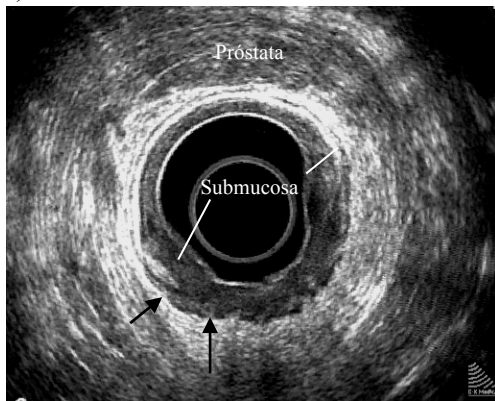


Figura 09 – a (plano axial); b (plano sagital) - uT3 – paciente do sexo masculino com tumor no reto inferior invadindo gordura perirretal estendendo-se ao canal anal superior (esfíncter anal interno e puborretal); c (plano axial); d (plano sagital) – Sem resposta.

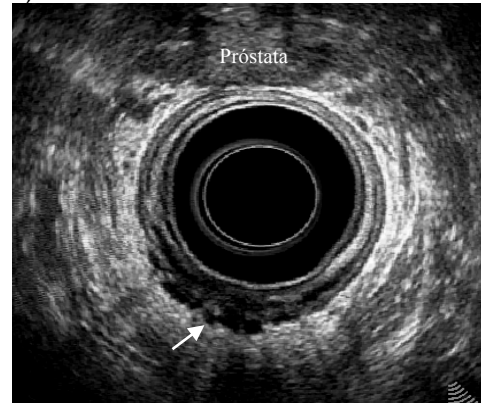
US 3D pré-QT/RT

US 3D pós-QT/RT

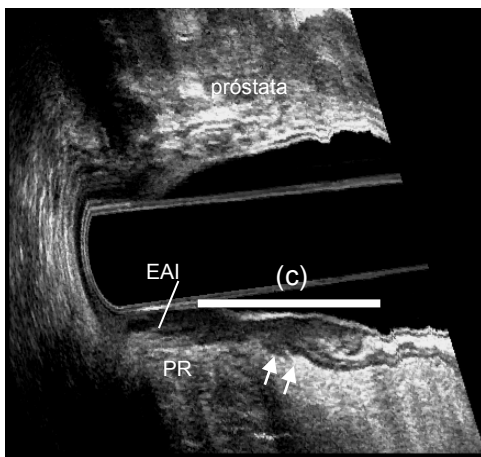
a)



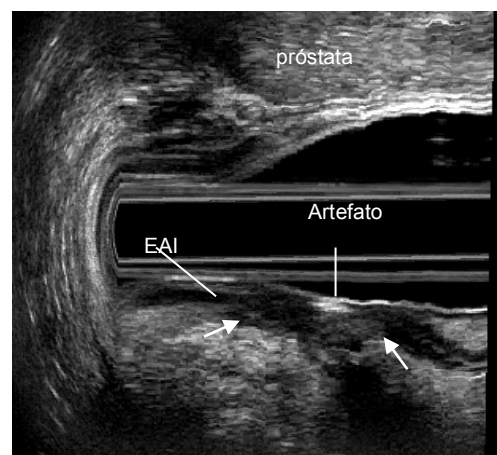
c)



b)



d)



Conforme os achados ultrassonográficos pós-QT/RT, a decisão de ressecção cirúrgica com amputação abdominoperineal foi tomada conforme distância menor que 1,5cm entre a borda distal do tumor e a borda proximal do EAI (quadrante posterior). Foram incluídos 24 pacientes, sendo 22 pacientes com uma distância menor 1,5cm. Outros 2 pacientes, com essa distância igual a 1,6cm foram operados sem preservação esfinteriana por dificuldades técnicas no intraoperatório (Apêndice E). Desse total de 24 pacientes, houve recorrência em dois (recidiva hepática e pulmonar). Ambos foram reoperados, permanecendo vivos no decorrer do estudo. Houve 2 óbitos, um de recidiva pélvica e outro de complicação pós-operatória (Apêndice F).

Conforme os achados ao US-3D pós-QT/RT (Apêndice H), 44 pacientes foram submetidos à cirurgia com preservação esfinteriana, incluindo ressecção anterior baixa e interesfintérica com anastomose colorretal baixa e/ou colo-anal (Figura 10). Destes, 32 pacientes apresentaram distância maior ou igual a 1,5 cm. Dez pacientes apresentaram resposta completa à QT/RT. Outros 2 pacientes com distância entre a borda distal do tumor e a borda proximal da musculatura esfinteriana igual a 1cm também foram incluídos neste grupo por decisão da equipe cirúrgica no momento do intraoperatório (Apêndice H). No seguimento, três pacientes foram reoperados por recidiva da doença, permanecendo vivos ao longo do estudo. Houve 4 óbitos, sendo 2 por recidiva, um por complicações pós-operatórias e 1 por outras causas. (Apêndice I).

Figura 10 – Peça cirúrgica de paciente masculino submetido à ressecção com preservação esfinteriana. Tumor uT3 com distância maior que 1,5cm da musculatura esfinteriana.

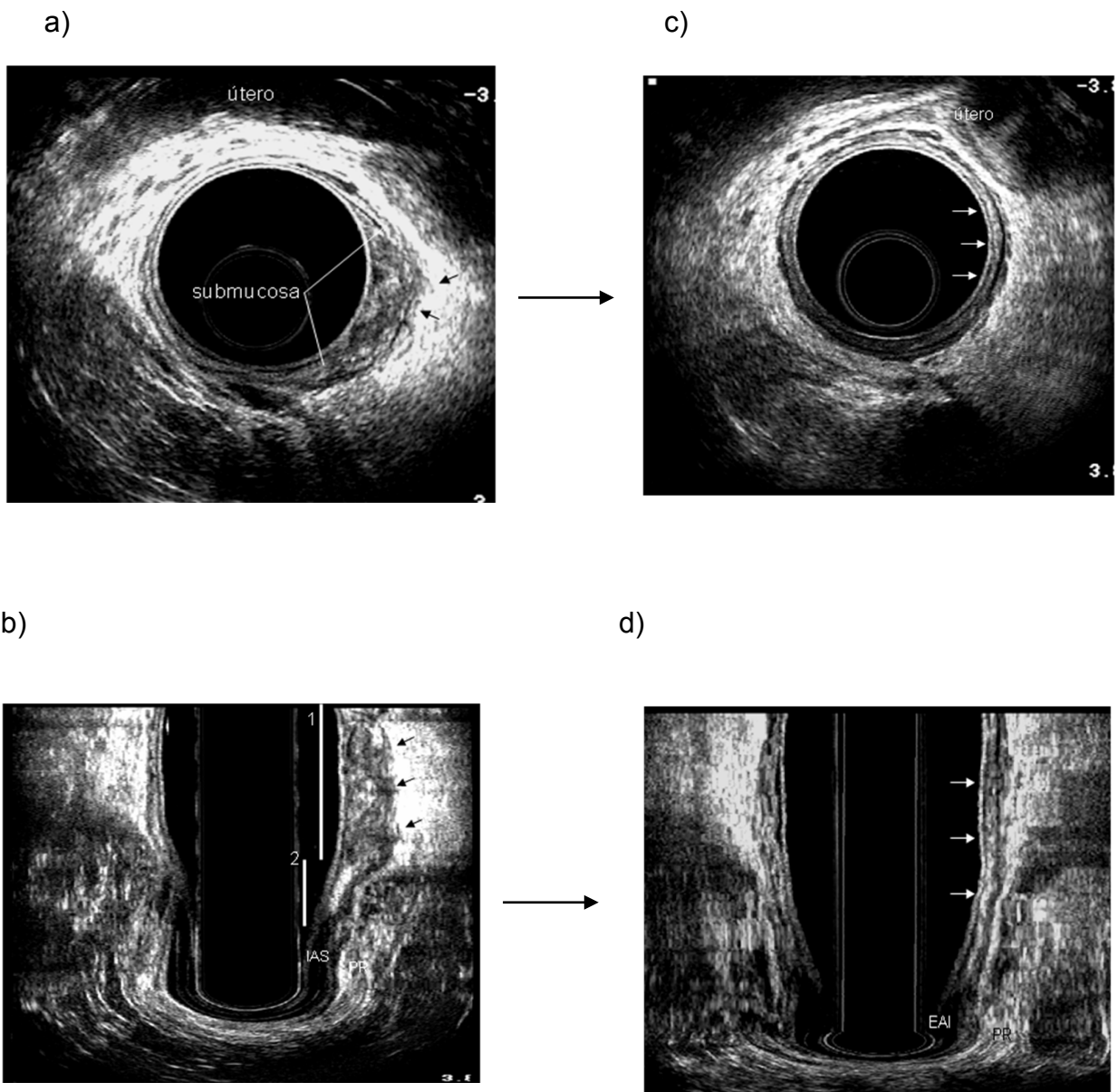


No Grupo II, a partir de janeiro de 2013 foi decidido empregar a conduta “Watch and Wait” nos pacientes com resposta completa demonstrado pelo US-3D pós-QT/RT. Foram incluídos 8 pacientes conduzidos sem indicação imediata de ressecção cirúrgica. Todos permaneceram sem sinais de recidiva da doença do decorrer do estudo (figura 11) (Apêndice J).

Figura 11 – Resposta completa ao US-3D pós-QT/RT neoadjuvante: a (plano axial), b (plano coronal) – uT3 - Tumor no reto inferior em paciente sexo feminino, localizada no quadrante lateral esquerda. Invasão na gordura perirretal (setas). Lesão de 3,2cm de comprimento (1), localizado a 2,5cm do EAI e músculo puborretal (PR) c (plano axial) d (Plano coronal)- Resposta completa pós-QT/RT- Identificação de todas as camadas do reto.

US 3D pré-QT/RT

US 3D pós-QT/RT



Correlacionando os achados do US-3D pós-QT/RT neoadjuvante, observou-se que os pacientes operados com preservação esfinteriana apresentaram maior distância entre a borda distal do tumor e o limite proximal da musculatura esfinteriana, menor comprimento do tumor e, conseqüentemente, um percentual de redução tumoral maior quando comparados com aqueles submetidos à amputação abdominoperineal ($p = 0,001$ e $p = 0,004$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Dados quantitativos do US-3D pós-QT/RT nos pacientes do Grupo II.

| Tratamento | Pacientes Nº (%) Total = 76 | Distância média* (variação) | Taxa de redução no comprimento do tumor (variação) |
|-------------------------|--|--|---|
| Amputação | 24 (31%) | 0.4 cm (± 0.5) | 41% (± 24) |
| Abdominoperineal | | (0 – 1,6) | (7 - 67) |
| Cirurgia | 44 (58%) | 3.09 cm (± 1.3) | 63% (± 18) |
| com preservação | | (1 - 6) | (10 – 100) |
| esfinteriana | | | |
| “Watch and Wait“ | 8 (11%) | Resposta completa | 100% |

Ao correlacionar os achados do US-3D pós-QT/RT (apêndices F e I) com os exames histopatológicos, obteve-se uma concordância substancial para a identificação de tumor residual na parede do reto ou resposta completa ($K = 0,62$). Ao analisar a validade diagnóstica do US-3D pós-QT/RT, obteve-se uma sensibilidade de 98%, especificidade de 56%, valores preditivos positivo de 88% e valor preditivo negativo de 90%. A acurácia foi de 88% no diagnóstico de tumor residual ou resposta completa. Houve supraestadiamento em 7 (10%) e subestadiamento em 01 (1%) caso (Tabela 3).

Tabela 3 – Correlação entre o 3D-US pós-QT/RT e achados histopatológicos referentes à identificação de tumor residual na parede do reto.

| | Exame histopatológico | | Total |
|--|-----------------------|-------------------|-------|
| | Tumor residual | Resposta completa | |
| US-3D pós-QT/RT Tumor residual | 51* | 7 ^a | 58 |
| US-3D pós-QT/RT Resposta completa | 1 ^b | 9* | 10 |
| Total | 52 | 16 | 68 |

* resultados concordantes;

^a supraestadiamento; ^b subestadiamento.

Na avaliação dos linfonodos, a concordância entre o US-3D pós-QT/RT e o achados histopatológicos foi moderada ($K = 0,42$). No cálculo da sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos obteve-se 46%, 92%, 60% e 88%, respectivamente. A acurácia do US-3D pós-QT/RT em diagnosticar comprometimento de linfonodo foi de 84%. Observou-se um supraestadiamento em 4 (5%) e subestadiamento em 7 (9%) pacientes (Tabela 4).

Tabela 4 – Correlação entre o 3D-US pós-QT/RT e achados histopatológicos referentes ao comprometimento de linfonodos.

| | Exame histopatológico | | Total |
|-------------------------------------|-----------------------|----------------|-------|
| | Positivo | Negativo | |
| US-3D pós-QT/RT Positivo | 6* | 4 ^a | 10 |
| US-3D pós-QT/RT Negativo | 7 ^b | 51* | 58 |
| Total | 13 | 55 | 68 |

* resultados concordantes;

^a supraestadiamento; ^b subestadiamento.

DISCUSSÃO

A resposta à QT/RT varia consideravelmente em pacientes com câncer no reto, sendo possível uma regressão patológica completa em 20 a 30% dos casos (HABR-GAMA et al, 1998; SAUER et al, 2004). Em pacientes que tinham a ressecção cirúrgica indicada por apresentarem clinicamente resposta parcial ao tratamento neoadjuvante, foi observada resposta patológica completa em até 7% dos casos (HABR-GAMA et al, 2006). Dessa forma, uma investigação detalhada e avaliação de resposta do tumor ao tratamento neoadjuvante são necessárias para definir o melhor tratamento.

Assim, esta pesquisa avaliou pacientes com câncer no reto médio e inferior submetidos à QT/RT de 4 regiões distintas, proporcionando uma casuística mais significativa e com a possibilidade de esclarecer se os resultados são reprodutíveis entre examinadores experientes. Apesar da complexidade da neoplasia de reto em relação às decisões terapêuticas, este estudo multicêntrico foi previamente planejado quanto à coleta de dados e à exata aplicação do US-3D anorretal no estadiamento inicial e nas mensurações antes e após a neoadjuvância. Essa avaliação foi constantemente monitorada e o contato entre os agentes da pesquisa se manteve de forma permanente, objetivando maior homogeneidade no desenvolvimento do estudo. Todos os grupos responsáveis pela aquisição de imagens são formados por médicos especialistas em Coloproctologia e com treinamento e experiência em US-3D anorretal.

O US-3D anorretal com 360° utilizado neste estudo apresenta frequências elevadas com até 16MHz, distância focal com até 6,2 cm lateralmente e realiza escaneamento automático sem a necessidade de mover o transdutor, pois o cristal movimenta-se automaticamente no sentido proximal-distal, resultando numa imagem volumétrica digitalizada amplamente móvel, o que possibilita o estudo de múltiplos planos simultaneamente e a revisão do exame em tempo real. (CHRISTENSEN et al., 2004; MURAD-REGADAS et al., 2005; REGADAS et al., 2006.). Além da comodidade e rapidez para o paciente com essa modalidade de exame, pois cada escaneamento dura apenas 55 segundos, apresenta ainda vantagens para o examinador ao possibilitar a revisão detalhada do exame em tempo real e a comparação das imagens adquiridas antes e após a QT/RT.

Gavioli et al. (2000) com uso de transdutor linear rígido, avaliaram imagens ultrassonográficas do tumor no reto após QT/RT e publicaram pela primeira vez que a regressão completa da lesão seria identificada pelo reaparecimento das 5 camadas da parede do reto, no local previamente ocupado pelo tumor. Murad-Regadas et al. (2009), utilizando o US-3D com a digitalização automática conseguiram determinar padrões ultrassonográficos para identificar lesão residual e resposta completa nos pacientes com neoplasia de reto médio e inferior após QT/RT neoadjuvante, bem como determinar a distância entre o tumor e os músculos esfínterianos anais.

O desenho deste estudo é baseado nos padrões de imagem ultrassonográficas de Murad-Regadas et al. (2009). O método possibilitou a ampliação da pesquisa, tanto no tamanho da casuística, como na inclusão de participantes para reprodução dos resultados previamente apresentados.

Na avaliação inicial, todos foram submetidos ao US-3D anorretal e, conforme estadiamento, encaminhados para ressecção endoscópica ou cirúrgica (Grupo I) ou QT/RT neoadjuvante (Grupo II). A avaliação inicial é feita quanto ao grau de invasão do tumor na parede do reto e em relação ao comprometimento de linfonodos. Estas são as informações mais importantes na decisão do tratamento. Entretanto, a mensuração do comprimento do tumor e da distância do tumor aos músculos esfínterianos são medidas adicionais que tornam possível a escolha da melhor abordagem cirúrgica (tipo de ressecção) em cada caso.

Assim, foram estadiados 16 pacientes como uT0, uT1 ou uT2; portanto, sem indicação de QT/RT neoadjuvante. Juntamente com estes, participaram do Grupo I, 2 pacientes com estadiamento uT3 que, por contraindicação clínica, foram encaminhados diretamente para a ressecção cirúrgica. O estadiamento ultrassonográfico foi comparado ao resultado histopatológico da peça cirúrgica. A concordância quase perfeita e concordância substancial corroboram com os achados na literatura como método confiável de avaliar esses pacientes. Houve apenas um caso de supraestadiamento, no qual o tumor era T0 ao histopatológico e ao US-3D, uT1. O paciente foi submetido à ressecção local e apresentou peça cirúrgica livre de doença. Os resultados neste grupo foram semelhantes aos da literatura (BIPAT et al, 2004; PULI et al, 2009a) com elevada concordância para estadiamento da lesão e de linfonodos no período pré-QT/RT (GARCIA-AGUILAR et al, 2002)

O reestadiamento do tumor após o tratamento neoadjuvante não foi objetivo deste estudo. A literatura tem demonstrado redução expressiva no reestadiamento pós-neoadjuvância utilizando a ultrassonografia. Isto se deve ao processo inflamatório produzido pela irradiação, o que dificulta a identificação das camadas da parede retal e a diferenciação de invasão tumoral do processo inflamatório-fibrótico (GAVIOLI *et al*, 2000; VANAGUNAS *et al*, 2004; PASTOR *et al*, 2011). Assim, por não contribuir para decidir a melhor conduta quanto à técnica cirúrgica, o reestadiamento não foi utilizado.

Dessa maneira, na abordagem dos pacientes submetidos à QT/RT neoadjuvante, o US-3D anorretal foi empregado na avaliação da resposta do tumor a esse tratamento. Vários critérios foram utilizados, como comprimento do tumor, taxa de redução do tumor e distância entre a borda distal do tumor e a margem proximal da musculatura esfíncteriana. Nesta última medida, a distância igual ou maior 1,5cm foi utilizada para selecionar os pacientes ao tratamento cirúrgico com preservação esfíncteriana.

Os 22 pacientes não candidatos à preservação do esfíncter anal, por apresentarem distância menor que 1,5cm, foram submetidos à amputação abdominoperineal. Outros 02 pacientes também tiveram essa mesma indicação por dificuldades técnicas no momento da ressecção cirúrgica. De outro modo, 44 pacientes puderam ser tratados com preservação esfíncteriana, sendo 32 por apresentarem distância igual ou maior que 1,5cm, 10 pacientes com resposta completa ao US-3D pós-QT/RT e outros 2 que, embora tivessem distância de 1cm do tumor ao esfíncter, foi possível a preservação deste no momento da operação. Todos tiveram margens cirúrgicas livres de doença, segundo exame histopatológico.

Diante do fato do US-3D pós-QT/RT demonstrar resposta completa ao tratamento neoadjuvante em 10 pacientes, o que foi confirmado pelo exame histopatológico, e considerando publicações anteriores (MURAD-REGADAS *et al*, 2009; MURAD-REGADAS *et al*, 2010) que demonstram bons resultados em determinar resposta completa à neoadjuvância, uma conduta conservadora “Watch and Wait” passou a ser factível, sendo selecionado 8 casos para essa abordagem (Apêndices J e L). Entretanto, foi utilizado apenas no centro coordenador da pesquisa (HUWC-UFC).

Ao correlacionar as mensurações obtidas com US-3D pós-QT/RT dos pacientes submetidos à amputação abdominoperineal com os pacientes operados com preservação de esfíncter anal, constatou-se de forma evidente um padrão de comportamento distinto, no que se refere a resposta do tumor à QT/RT neoadjuvante. Desta maneira, a preservação esfíncteriana foi possível em mais da metade dos pacientes submetidos à QT/RT (44 dos 76 pacientes). Neste grupo, observou-se uma redução mais significativa no tamanho do tumor e maior distância deste à musculatura esfíncteriana e, conseqüentemente, uma maior taxa de redução do comprimento do tumor. Apenas 1 paciente apresentou recidiva na anastomose, sendo reoperado e permanecendo livre da doença durante o transcorrer do estudo. Houve apenas 2 óbitos relacionados à doença, um por metástase hepática e outro por disseminação pulmonar. Estes índices de recidiva se assemelham à literatura. Wibe *et al* (2002) observaram uma recidiva local em até 5%, após ressecção com margem livre e Engelen *et al* (2013) obtiveram uma sobrevida global em 5 anos de 84,5% em pacientes submetidos à QT/RT e ressecção cirúrgica.

A validade do US-3D pós-QT/RT foi testada como método diagnóstico em identificar presença de tumor residual ou resposta completa na parede do reto. Assim, os resultados do US-3D pós-QT/RT coincidiram com os achados do histopatológico em 60 dos 68 casos, apresentando uma acurácia de 88%. Dentre os 68 pacientes do Grupo II operados, o US-3D conseguiu identificar a presença de tumor residual em 51 dos 52, obtendo uma sensibilidade de 98%. Assim, o US-3D é capaz de identificar na quase totalidade dos casos tumor residual. Na avaliação da resposta completa, dos 10 pacientes que o US-3D apontou como resposta completa, 9 foram comprovados pelo exame histopatológico (valor preditivo negativo de 90%).

Houve um supraestadiamento em 7 casos de resposta completa, nos quais as imagens foram interpretadas como presença de tumor residual. Nesses casos, os pacientes foram conduzidos com ressecção colorretal e preservação do esfíncter, já que as imagens de fibrose distavam mais de 1,5cm no esfíncter anal.

O subestadiamento ocorreu em 1 paciente (Apêndice I, paciente 22), no qual foram obtidas imagens sugestivas de fibrose. Devido à dúvida, foi indicada a cirurgia (ressecção interesfínctérica) com resultado do histopatológico compatível com T1. O paciente permanece em acompanhamento e livre de doença. Em alguns casos de fibrose, mesmo estudos com RNM mostram resultados limitados, com sensibilidade

de 50% e especificidade de 91%. Melhores resultados foram demonstrados com análise de contraste dinâmico (VAN DE PAARDT *et al*, 2013). A confiabilidade do teste apresentou uma concordância substancial ($k = 0,63$).

Na avaliação da resposta dos linfonodos à QT/RT, a acurácia foi de 84%, havendo concordância em 57 dos 68 pacientes operados do Grupo II. Dos 55 pacientes sem comprometimento de linfonodos, o US-3D identificou 51, com uma especificidade de 92%. Assim, o US-3D apresenta uma alta confiabilidade em identificar linfonodos não comprometidos. Entretanto, a sensibilidade foi baixa (46%), com um subestadiamento de 7 casos. Isto é uma importante limitação do método, pois somente é possível avaliar a gordura perirretal até o local onde o transdutor alcança em comprimento, como também há restrição em profundidade na avaliação da gordura perirretal e fáscia mesorretal. Além da fascia mesorretal posterior, não é possível avaliar a relação da lesão com estruturas extramurais distante, como ossos pélvicos e cadeia linfonodal lateral. No entanto, o US-3D consegue avaliar a relação da lesão com estruturas adjacentes anteriores, como vagina e útero na mulher, próstata e vesícula seminal no homem.

Para avaliar a relação da lesão com estruturas extramurais a RNM é o exame de escolha. A visualização da disseminação tumoral para vasos, nervos, órgãos pélvicos e estruturas ósseas tem sido bem relatada na literatura (BEETS-TAN *et al*, 2004; MAI-LAN *et al*, 2008).

Estudos utilizando imagem de RNM ponderada de difusão e sequências de aperfeiçoamento de contraste dinâmico no estadiamento dos linfonodos demonstram acurácia de 84 a 93%, sensibilidade de 97% e especificidade de 81% (LAMBREGTS *et al*, 2011; MIZUKAMI *et al*, 2011; ALBERDA *et al*, 2013).

As respostas após QT/RT são heterogêneas. Esse tratamento provoca alterações reativas, como inflamação e fibrose e, em alguns casos, as reações inflamatórias e fibrose excessivas prejudicam interpretação das imagens mesmo utilizando RNM e PET/TC (MAI-LAN *et al*, 2008; DE NARDI; CARVELLO, 2013).

O seguimento de 8 pacientes após a QT/RT como opção de tratamento também nesse estudo vem sendo proposta por Habr-Gama *et al* (2013) com bons resultados. Esses pacientes selecionados tem a possibilidade de seguimento seletivo, com maior frequência, com exame proctológico e US-3D.

A limitação deste estudo foi a ausência da medida da margem circunferencial. Entretanto, a distância da borda lateral da lesão tumoral até a fáscia mesorretal é possível com a modalidade bidimensional e tridimensional e já demonstrada em estudos uma elevada correlação com a RNM. (GRANERO-CASTRO, 2014).

Na maioria dos casos, através do US-3D anorretal foi possível identificar imagens características de tumor residual ou regressão completa da lesão; além de medições adicionais, como distância do tumor ao esfíncter anal interno posterior e, por conseguinte, a possibilidade de preservação esfínteriana. Os resultados demonstraram a reprodutibilidade de imagens ultrassonográficas com medições padronizadas e a possibilidade desse protocolo inicial ser utilizado na prática clínica para orientar o tratamento dos pacientes com neoplasia no reto. No entanto, em casos inconclusivos, deve-se fazer uso de outros métodos de imagem para melhor avaliar a resposta à QT/RT. Permanecendo a dúvida, a ressecção cirúrgica deve ser indicada.

Os pacientes deste estudo seguiram o protocolo de QT/RT neoadjuvante e cirurgia com ressecção total do mesorreto. A taxa de recidiva foi semelhante a da literatura (TOPOVA et al, 2011).

Esta pesquisa teve sua origem num estudo menor, envolvendo 35 pacientes, que objetivava apenas identificar a presença ou não de tumor residual pós-QT/RT. A ampliação dos critérios ultrassonográficos e realização do método em outros 3 centros, todos com resultados equivalentes e satisfatórios, corroboram com a reprodutibilidade e eficácia do US-3D nas várias etapas de tratamento dos pacientes com neoplasia no reto.

O uso do US-3D para avaliação da margem de ressecção circunferencial não foi realizado neste estudo. Pesquisas demonstram concordância substancial na correlação do US-3D com RNM (PHANG et al, 2012; GRANERO-CASTRO, 2014), especialmente no tumor de reto inferior, em que a acurácia da RNM diminui e a do US-3D aumenta. Estudos mais aprofundados incluindo essas medidas devem ser realizados para avaliar a aplicação desse método antes e após a QT/RT.

5. CONCLUSÃO

O ultrassom anorretal tridimensional é um método eficaz na avaliação das neoplasias no reto médio e inferior e, através de um protocolo bem estabelecido, apresenta resultados satisfatórios na abordagem inicial e no seguimento desses pacientes, contribuindo para decisão na escolha do tratamento cirúrgico com preservação esfinteriana.

Apresenta elevada acurácia no estadiamento pré-operatório e, após tratamento neoadjuvante, quando comparado ao exame histopatológico, concordância substancial em determinar tumor residual na parede retal e concordância moderada em identificar linfonodos no mesorreto.

REFERÊNCIAS

ALBERDA, W.J.; DASSEN, H.P.; DWARKASING, R.S. *et al.* Prediction of tumor stage and lymph node involvement with dynamic contrast-enhanced MRI after chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. **Int J Colorectal Dis**; 28: 573–580, 2013.

BEETS-TAN, R.G.H.; BEETS, G.L. Rectal Cancer: Review with Emphasis on MR Imaging. **Radiology**; 232: 335–346, 2004.

BIPAT, S.; GLAS, A.S.; SLORS, F.J. *et al.* Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. **Radiology**; 232: 773-783, 2004.

CHRISTENSEN, A.F.; NIELSEN, M.B.; ENGEHOLM, S.A.; ROED, H; SVENDSEN, L.B.; CHRISTENSEN, H. Three-dimensional anal endosonography may improve staging of anal cancer compared with two-dimensional endosonography. **Dis Colon Rectum**;47(3):341-5, 2004.

COTTI, G.C.C.; CUTAIT, R. Tratamento cirúrgico de câncer de cólon: ressecções clássicas. In: ROSSI, M.B. et al. **Câncer de cólon, reto e ânus**. São Paulo: Lemar e Tecmedd, p. 208-15, 2004.

DAVID-FILHO, W.J.; FERRIGNO, R. Radioterapia e quimioterapia pré-operatórias em câncer de reto. In: ROSSI, M.B. et al. **Câncer de cólon, reto e ânus**. São Paulo: Lemar e Tecmedd, p. 264-73, 2004.

DE NARDI, P.; CARVELLO, M. How reliable is current imaging in restaging rectal cancer after neoadjuvant therapy? **World J Gastroenterol**; 19(36): 5964–5972, 2013.

ENGELEN, S.M.E.; MAASA, M.; LAHAYEB, M.J. *et al.* Modern multidisciplinary treatment of rectal cancer based on staging with magnetic resonance imaging leads to excellent local control, but distant control remains a challenge. **Eur J Canc**, 49: 2311-2320, 2013.

GARCIA-AGUILAR, J.; POLLACK, J.; LEE, S.H. *et al.* Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. **Dis Colon rectum**; 45: 10-5, 2002.

GAVIOLI, M.; BAGNI, A.; PICCAGLI, I. *et al.* Usefulness of endorectal ultrasound after preoperative radiotherapy in rectal cancer. Comparison between sonographic and histopathologic. **Dis Colon Rectum**; 43: 1075-83, 2000.

GRANERO-CASTRO, P.; MUÑOZ, E.; FRASSON, M. *et al.* Evaluation of Mesorectal Fascia in Mid and Low Anterior Rectal Cancer Using Endorectal Ultrasound Is Feasible and Reliable: A Comparison With MRI Findings. **Dis Colon Rectum**; 57: 709–714, 2014.

HABR-GAMA, A.; DE SOUZA, P.M.; RIBEIRO, U. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. **Dis Colon Rectum**; 41: 1087–1096, 1998.

HABR-GAMA, A.; PEREZ, R.O.; PROSCURSHIM, I.; *et al.* Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. **J Gastrointest Surg**; 10: 1319–1329, 2006.

HABR-GAMA, A.; PEREZ, R.O.; SABBAGA, J. *et al.* Watch and Wait Approach Following Extended Neoadjuvant Chemoradiation for Distal Rectal Cancer: Are We Getting Closer to Anal Cancer Management? **Dis Colon Rectum**. 56: 10, 2013.

HABR-GAMA, A.; PEREZ, R.O.; WYNN, G. *et al.* Complete Clinical Response After Neoadjuvant Chemoradiation Therapy for Distal Rectal Cancer: Characterization of Clinical and Endoscopic Findings for Standardization. **Dis Colon Rectum**; 53: 1692–1698, 2010.

HILDREBANT, U; FIELFE, G. Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. **Dis Colon Rectum**;28:42-6; 1985.

HÖTKER, A.M.; GARCIA-AGUILAR, J.; GOLLUB, M.J. Multiparametric MRI of Rectal Cancer in the Assessment of Response to Therapy: A Systematic Review. **Dis Colon Rectum**; 57: 790–799, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa 2014 – Incidência de Câncer no Brasil. Brasil. **Ministério da Saúde, 2014**. Disponível em: <[http://www. controlecancer.bvs.br](http://www.controlecancer.bvs.br) >. Acesso em 01 de maio de 2015.

JUSKA, P.; PAVALKIS, D.; PRANYIS, D. Preoperative radiation with chemotherapy for rectal cancer: its impact on downstaging of disease and the role of endorectal ultrasound. **Medicina (Kaunas)**; 40(1):46-53, 2004.

KIM, J.C.; CHO, Y.K.; KIM, S.Y.; PARK, S.K.; LEE, M.G. Comparative study of three-dimensional and conventional endorectal ultrasonography used in rectal cancer staging. **Surg Endosc**; 16:1280-5, 2002.

LAMBREGTS, D.M.; VANDECAVEYE, V.; BARBARO, B. *et al.* Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study. **Ann Surg Oncol**; 18: 2224–2231, 2011.

LAMBREGTS, D.M.J.; MAAS, M.; BAKERS, F.C.H. *et al.* Long-term Follow-up Features on Rectal MRI During a Wait-and-See Approach After a Clinical Complete Response in Patients With Rectal Cancer Treated With Chemoradiotherapy. **Dis Colon Rectum**; 54: 1521–1528, 2011.

LECCISOTTI, L.; GAMBACORTA, M.A.; WAURE, C. *et al.* The predictive value of 18 F-FDG PET/CT for assessing pathological response and survival in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant radiochemotherapy. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**; 42, 657-666, 2015.

LIERSCH, T.; LANGER, C.; JAKOB, C. *et al.* Preoperative diagnostic procedures in locally advanced rectal carcinoma (> or = N+). What does endoluminal ultrasound achieve at staging and restaging (after neoadjuvant radiochemotherapy) in contrast to computed tomography? **Chirurg**; 74(3):224-34, 2003.

MAI-LAN, H.; LIU, J.; NARRA, V. Magnetic Resonance Imaging of Rectal Cancer.

MEREDITH, K.L.; HOFFE, S.E.; SHIBATA, D. The multidisciplinary management of rectal cancer. **Surg Clin North Am**; 89: 177-215, 2009.

MIZUKAMI, Y.; UEDA, S.; MIZUMOTO, A. *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detecting lymph node metastasis of rectal cancer. **World J Surg**; 35: 895–899, 2011.

MURAD-REGADAS, S.M.; REGADAS, F.S.P.; RODRIGUES, L.V *et al.* Criteria for 3D anorectal ultrasound assessment of response to chemoradiotherapy in rectal cancer patients. **Colorectal Dis**; 13(12): 1344-1350, 2011.

MURAD-REGADAS, S.M.; REGADAS, F.S.P.; RODRIGUES, L.V *et al.* Role of three-dimensional anorectal ultrasonography in the assessment of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. Preliminary results. **Surg. Endoscopy**; 23:1286-1291, 2009.

MURAD-REGADAS, S.M.; REGADAS, F.S.P.; RODRIGUES, L.V.; SILVA, F.R.; LIMA, D.M.R.; REGADAS-FILHO, F.S.P. Importância do Ultra-som Tridimensional na Avaliação Anorretal. **Arq Gastroenterol**;42:226-32, 2005.

PASTOR, C.; SUBTIL, J.C.; SOLA, J. *et al.* Accuracy of Endoscopic Ultrasound to Assess Tumor Response After Neoadjuvant Treatment in Rectal Cancer: Can We Trust the Findings? **Dis Colon Rectum** 54: 9, 2011.

PEREZ, R.O.; HABR-GAMA, A.; SÃO JULIÃO, G.P. *et al.* Predicting complete response to neoadjuvant CRT for distal rectal cancer using sequential PET/CT imaging. **Techniques in Coloproctology**; Volume 18, Issue 8, pp 699-708, 2014.

PHANG, P.T.; GOLLUB, M.J.; LOH, B.D. *et al.* Accuracy of Endorectal Ultrasound for Measurement of the Closest Predicted Radial Mesorectal Margin for Rectal Cancer. **Dis Colon Rectum**; 55: 59-64, 2012.

PULI, S.R.; BECHTOLD, M.;L.; REDDY, J.;B. *et al.* How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review. **Ann Surg Oncol**; 16: 254-265, 2009a.

PULI, S.R.; BECHTOLD, M.L.; REDDY, J.B.K. *et al.* Can Endoscopic Ultrasound Predict Early Rectal Cancers That Can Be Resected Endoscopically? A Meta-Analysis and Systematic Review. **Dig Dis Sci**; 55:1221–1229, 2010.

PULI, S.R.; REDDY, J.B.K.; BECHTOLD, M.L. *et al.* Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. **Ann Surg Oncol**; 16: 1255-1265, 2009b.

RAU, B.; HUNERBEIN, M.; BARTH, C.; WUST, P. *et al.* Accuracy of endorectal ultrasound after preoperative radiochemotherapy in local advanced rectal cancer. **Surg Endosc**; 13: 980-4, 1999.

REGADAS, F.S.P.; MURAD-REGADAS, S.M.; WEXNER, S.D.; *et al.* Anorectal Three-dimensional Endosonography and Anal Manometry in Assessing Anterior Rectocele in Women. A new pathogenesis concept and the basic surgical principle. **Colorectal Dis**; 2006.

ROSAI, J.; ACKERMAN, L. V. **Rosai and Ackerman's Surgical Pathology**. Mosby Inc ISBN - Hardcover. p. 51-73, 2004.

ROVERA, F.; DIONIGI, G.; BONI, L.; CUTAIA, S.; DIURNI, M.; DIONIGI, R. The role of EUS and MRI in rectal cancer staging. **Surg. Oncol.** 16 Suppl 1: 51-52, 2007.

SAUER, R.; BECKER, H.; HOHENBERGER, W. *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. **N Engl J Med**; 351: 1731–1740, 2004.

TOPOVA, L.; HELLMICH, G.; PUFFER, E. *et al.* Prognostic value of tumor response to neoadjuvant therapy in rectal carcinoma. **Dis Colon Rectum**. 54(4): 401-411, 2011.

VAN DE PAARDT, M.P.; V.D.; ZAGERS, M.B. *et al.* Patients Who Undergo Preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by Using Diagnostic Mr imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Radiology**: Volume 269: Number 1, 2013.

VANAGUNAS, A.; LIN, D.E.; STRYKER, S.J. Accuracy of endoscopic ultrasound for restaging rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. **Am J Gastroenterol**; 99:109–12, 2004.

WIBE, A.; RENDEDAL, P.R.; SVENSSON, E. *et al.* Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. **Br J Surg**, 89: 327-334, 2002.

WOLPIN, B.M.; MEYERHARDT, J.A.; MAMON, H.J.; MAYER, R.;J. Adjuvant treatment of colorectal cancer. **CA Cancer J Clin**; 57: 168-185, 2007.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado por Francisco Coracy Carneiro Monteiro e Sthela Maria Murad Regadas a participar como voluntário de uma pesquisa. Você não deve participar contra sua vontade. Leia atentamente as informações para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos

APLICAÇÃO DO ULTRASSOM ANORRETAL TRIDIMENSIONAL NA CONDUTA DE PACIENTES COM NEOPLASIA NO RETO MÉDIO E INFERIOR

Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará Pesquisador:

Francisco Coracy Carneiro Monteiro

Professor(a) orientador(a): Sthela Maria Murad Regadas

- Este documento que você está lendo é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Ele contém explicações sobre o estudo que você está sendo convidado a participar.
- Antes de decidir se deseja participar (de livre e espontânea vontade) você deverá ler e compreender todo o conteúdo. Ao final, caso decida participar, você será solicitado a assiná-lo e receberá uma cópia do mesmo.
- Antes de assinar faça perguntas sobre tudo o que não tiver entendido bem. A equipe deste estudo responderá às suas perguntas a qualquer momento (antes, durante e após o estudo).

Natureza e objetivos do estudo

- O objetivo específico deste estudo é observar o papel do ultrassom ao avaliar os tumores do reto. Isso é importante para compreendermos melhor essa doenças e podermos tratá-las da melhor forma possível.
- Você está sendo convidado a participar exatamente por possuir as características necessárias para o estudo.

Procedimentos do estudo

- Sua participação consiste em ser submetido à ultrassonografia anorretal inicial, realizada em todos os pacientes com essa doença. A partir daí, dependendo do resultados, você terá algumas opções de tratamento. Nós lhe informaremos todas as vantagens e desvantagens de cada uma delas.
- Durante todo o procedimento (ou seja, toque retal, enema e colocação do transdutor no reto) será feita uma biopsias para podermos identificarmos qual tipo de tumor você tem. É um procedimento comum, bastante realizado.
- Entretanto, pode ocorrer algum desconforto devido ao enema (lavagem retal), realizado duas horas antes do exame (colocação do transdutor).
 - O enema consiste em posicionar uma sonda (tipo uma mangueirinha) no ânus, em seguida, permitir que entre por gravidade (sem pressão) cerca de 250mL de uma solução fisiológica no reto. Esse procedimento se assemelha bastante às lavagens intestinais que são realizadas corriqueiramente nas pessoas que são submetidos a colonoscopias ou pacientes com constipação; exceto por ser bem mais ameno, pois não objetiva lavar todo o intestino, mas apenas o reto terminal.
 - O Transdutor do ultrassom é fino (cerca de 1cm de diâmetro), a introdução do mesmo não ultrapassará 09cm da borda anal e ele será envolto num preservativo descartável. Tanto o enema como o exame com ultrassom são procedimentos seguros.
- Dependendo dos tratamento que você venha a fazer, será necessário uma nova avaliação com ultrassom anorretal.
- Os possíveis tratamento são: ressecção local do tumor, cirurgia de grande porte para retirada do tumor e / ou quimioterapia e radioterapia.
- Os dados obtidos (imagens de ultrassonografia) ficarão arquivados de forma sigilosa juntamente com o material do estudo.

Encaminhamento caso se observe alguma alteração nos exames

Você somente poderá participar do estudo, após uma entrevista e que sejam excluídas, baseada em suas informações, doenças que interfiram na realização do estudo.

Riscos e benefícios

- Os riscos na realização do toque retal, enema e introdução do transdutor do ultrassom anorretal e biopsia do tumor é o desconforto que algumas poucas pessoas referem e sangramento discreto (que normalmente para só). Isso é uma observação clínica que se tem notado ao longo de vários anos na realização de centenas desses exames. Apesar do desconforto que algumas poucas pessoas relatam, é um exame indolor, sendo desnecessário qualquer tipo de anestesia administrada por via oral, via intravenosa ou intramuscular. Também não necessita de injeção de contraste para realização do exame.
- Após o exame, você estará liberado para sair, não sendo necessário ficar por mais tempo no hospital.
- Caso você se sinta constrangido antes ou durante o procedimento, você poderá desistir a qualquer momento, antes ou durante a realização do exame.
- Sua participação poderá ajudar no maior conhecimento sobre várias doenças que acometem a região do ânus e reto e assim, poderemos entendê-las e tratá-las da melhor forma possível.
- Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo (nexo causado comprovado), o participante terá direito a tratamento médico na Instituição, bem como a indenização legalmente estabelecida.

Participação, recusa e direito de se retirar do estudo

- Sua participação é voluntária. Você não terá nenhum prejuízo ou punição se não quiser participar.
- Você poderá se retirar desta pesquisa a qualquer momento, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis.
- Conforme previsto pelas normas brasileiras de pesquisa com a participação de seres humanos você não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo. Se houver qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelos próprios pesquisadores.

Direito a informações sobre o estudo

- Outro direito seu é ter acesso ao pesquisador em qualquer fase da pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O investigador sou eu, Francisco Coracy Carneiro Monteiro, que posso ser encontrado na Faculdade de Medicina, Pós-

graduação em Cirurgia, Rua Prof. Costa Mendes, 1608 - Rodolfo Teófilo CEP 60416-160 Fone: (85) 3366.8063 - Fax: (85) 3366.8064 E-mail: mcirur@ufc.br ou através do número (85) 8808 0164, ou ainda por e-mail: fco_coracy@yahoo.com.br

| | |
|--|---|
| Nome: Francisco Coracy Carneiro Monteiro e Sthela Maria Murad Regadas. | Instituição: Universidade Federal do Ceará / Hospital Universitário Walter Cantídio |
| Endereço: Rua Prof. Costa Mendes, 1608 - Rodolfo Teófilo CEP 60416-160 | Telefones: 85 33668063 Celular: 85 88080164 Faz: 85 33668064 |

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a participação na pesquisa entre em contato também com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC – Rua Coronel Nunes de Melo, 1127. Rodolfo Teófilo. Fone: 85 33668344

Confidencialidade

- Seus dados serão manuseados somente pelo pesquisador e não será permitido o acesso a outras pessoas.
- O material com as sua informações (entrevista inicial e cd-room com imagens do ultrassom) ficará guardado sob a responsabilidade do pesquisador Francisco Coracy Carneiro Monteiro, com a garantia de manutenção do sigilo e confidencialidade.
- Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas, entretanto, ele mostrará apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade.

O abaixo assinado _____, ____ anos, RG: _____

Declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário da pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura tive a oportunidade de fazer perguntas sobre seu conteúdo, como também sobre a pesquisa e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro ainda estar recebendo uma cópia assinada do termo.

Fortaleza, ____ de _____ de _____.

Nome do voluntário

Data

Assinatura

Nome do pesquisador

Data

Assinatura

Nome da testemunha
(se o voluntário não souber ler)

Data

Assinatura

Nome do profissional
que aplicou o TCLE

Data

Assinatura

APÊNDICE B

Ficha de dados

1- Nome: _____ Idade: _____

2 - Diagnóstico histopatológico: _____

Data do diagnóstico: ____/____/____

3 - Características do tumor ao US 3-D pré-QT/RT.

Estadiamento uT: _____ uN: _____

Comprimento do tumor: _____

Profundidade / espessura: _____

Invasão do canal anal: () sim () não

Distância ao esfíncter anal interno (EAI). _____

Invasão da fascia mesorretal: : () sim () não

4- QT/RT: : () não / Grupo I () sim / Grupo II

5 - Grupo I.

Tipo de cirurgia: _____

Data da cirurgia: ____/____/____

6 – Evolução pós-operatória:

7 – Resultado do exame histopatológico: _____

Presença de tumor: () sim () não

Linfonodo positivo: () sim () não

Margens livres: () sim () não

8 – Seguimento:

9 – Grupo II.

Tratamento neoadjuvante (QT/RT).
 Conclusão: _____ () sim () não
 Início: ____/____/____
 Término: ____/____/____

10 - Características do tumor ao US-3D pós-QT/RT.

- () Sem resposta
 () Resposta parcial / Tumor residual
 () Resposta completa

Linfonodo positivo: () sim () não

Comprimento do tumor: _____
 Profundidade / espessura: _____

Invasão do canal anal: () sim () não

Distância ao esfíncter anal interno (EAI). _____

Invasão da fascia mesorretal: : () sim () não

11 - Tipo de cirurgia: _____
 Data da cirurgia: ____/____/____

12 – Evolução pós-operatória:

13 – Resultado do exame histopatológico: _____

Presença de tumor: () sim () não
 Linfonodo positivo: () sim () não
 Margens livres: () sim () não

14 – Seguimento:

15 – “Watch and Wait“

Seguimento:

APÊNDICE C

Grupo I – Pacientes não submetidos à QT/RT neoadjuvante; encaminhados diretamente para ressecção cirúrgica. Mensurações obtidas com US-3D anorretal.

| Paciente | Idade (anos) | Sexo | uT | uN | Comprimento Tumor (cm) | Profundidade / Espessura Tumor (cm) | Invasão do canal anal | Distância Tumor esfínter (cm) | Invasão fascia mesorretal | Tratamento Cirúrgico | HP T | HP N | Tempo de seguimento (anos) |
|----------|--------------|------|----|----|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------------|------|------|----------------------------|
| 1 | 54 | F | 0 | 0 | 1,7 | 1,1 | Não | 1 | Não | Ressecção local | T0 | N0 | 6 |
| 2 | 45 | F | 0 | 0 | 1,9 | 1 | Não | 1,9 | Não | Ressecção local | T0 | N0 | 5 |
| 3 | 56 | F | 1 | 0 | 2,5 | 0,8 | Não | 3,9 | Não | Ressecção local | T0 | N0 | 6 |
| 4 | 48 | F | 0 | 0 | 3,8 | 1,3 | Não | 2 | Não | Ressecção local | T0 | N0 | 4 |
| 5 | 52 | F | 0 | 0 | 1,9 | 1 | Não | 2 | Não | Colonoscopia | T0 | N0 | 3,5 |
| 6 | 48 | F | 0 | 0 | 1,3 | 0,5 | Não | 2,5 | Não | Colonoscopia | T0 | N0 | 4 |
| 7 | 54 | M | 1 | 0 | 4,5 | 1,1 | Não | 2,4 | Não | Radical | T1 | N0 | 2 |
| 8 | 62 | M | 1 | 0 | 2,3 | 1 | Não | 0,3 | Não | Colonoscopia | T1 | N0 | 3 |
| 9 | 28 | F | 0 | 0 | 3,8 | 1,9 | Não | 0,8 | Não | TEO | T0 | N0 | 2 |
| 10 | 54 | M | 0 | 0 | 4,7 | 2,4 | Não | 2,1 | Não | TEO | T0 | N0 | 1,5 |
| 11 | 73 | M | 0 | 0 | 2,3 | 0,8 | Não | 0,4 | Não | TEO | T0 | N0 | 2,75 |
| 12 | 72 | F | 0 | 0 | 3,9 | 1,2 | Não | 0,3 | Não | TEO | T0 | N0 | 2,5 |
| 13 | 69 | M | 0 | 0 | 2 | 5 | Não | 0,7 | Não | TEO | T0 | N0 | 2,33 |
| 14 | 43 | F | 0 | 0 | 2 | 1,2 | Não | 7 | Não | Colonoscopia | T0 | N0 | 2 |
| 15 | 53 | M | 2 | 0 | 2,8 | 1,1 | Não | 4 | Não | Radical | T0 | N0 | 3 |
| 16 | 55 | F | 3 | 0 | 3,4 | 2,3 | Não | 3 | Não | Radical | T0 | N0 | 4 |
| 17 | 48 | F | 3 | 0 | 3,8 | 2,4 | Não | 2,9 | Não | Radical | T0 | N0 | 4 |
| 18 | 60 | M | 0 | 0 | 2,8 | 1,5 | Não | 2,1 | Não | Colonoscopia | T0 | N0 | 2 |

uT- estadiamento ultrassonográfico do tumor; uN – estadiamento ultrassonográfico dos linfonodos;
HP – Histopatológico da peça cirúrgica;

APÊNDICE D

Grupo II – Identificação e achados ultrassonográficos **uL**-**uN** pré-QT/RT neoadjuvante dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico com amputação abdominoperineal.

| Paciente | Idade | Sexo | uL | uN | Comprimento Tumor (cm) | Profundidade Espessura Tumor (cm) | Invasão do canal anal | Distância Tumor esfínter | Invasão Escia mesorrectal |
|----------|-------|------|-----------|-----------|------------------------|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------|---|
| 1 | 45 | M | 3 | 1 | 3,8 | 1,0 | Sim | 0,0 | Não |
| 2 | 59 | F | 4 | 1 | 6,4 | 1,3 | Sim | 0,0 | Sim |
| 3 | 68 | F | 3 | 1 | 5,6 | 1,6 | Sim | 0,0 | Não |
| 4 | 58 | M | 3 | 0 | 4,7 | 1,3 | Sim | 0,0 | Não |
| 5 | 69 | M | 3 | 1 | 8,0 | 1,7 | Sim | 0,0 | Não |
| 6 | 51 | F | 3 | 1 | 5,1 | 1,0 | Sim | 0,0 | Não |
| 7 | 60 | M | 4 | 0 | 4,1 | 1,7 | Sim | 0,0 | Sim |
| 8 | 55 | M | 2 | 0 | 5,5 | 1,2 | Sim | 0,0 | Não |
| 9 | 49 | M | 4 | 1 | 6,0 | 1,1 | Sim | 0,0 | Sim |
| 10 | 59 | M | 3 | 1 | 6,9 | 1,4 | Sim | 0,0 | Não |
| 11 | 67 | M | 3 | 0 | 9,1 | 2,5 | Sim | 0,0 | Não |
| 12 | 56 | F | 3 | 1 | 8,2 | 2,3 | Sim | 0,0 | Não |
| 13 | 59 | F | 3 | 1 | 4,7 | 1,4 | Não | 0,7 | Não |
| 14 | 49 | M | 4 | 0 | 5,1 | 2,5 | Sim | 0,0 | Sim |
| 15 | 65 | F | 3 | 1 | 6,0 | 1,5 | Sim | 0,0 | Não |
| 16 | 31 | F | 3 | 0 | 2,5 | 1,0 | Não | 0,0 | Não |
| 17 | 61 | F | 4 | 1 | 6,0 | 2,4 | Sim | 0,0 | Sim |
| 18 | 67 | M | 3 | 0 | 2,8 | 1,3 | Não | 0,0 | Não |
| 19 | 57 | F | 3 | 0 | 4,2 | 1,5 | Não | 0,3 | Não |
| 20 | 52 | F | 3 | 1 | 3,8 | 1,7 | Sim | 0,0 | Sim |
| 21 | 40 | M | 3 | 1 | 4,2 | 1,4 | Não | 0,0 | Sim |
| 22 | 72 | M | 3 | 0 | 2,8 | 1,0 | Não | 1,1 | Não |
| 23 | 51 | M | 3 | 0 | 5,2 | 1,5 | Sim | 0,0 | Sim |
| 24 | 34 | M | 3 | 1 | 6,0 | 1,7 | Sim | 0,0 | Não |

uL – **estadiamento** ultrassonográfico do tumor; **uN** – **estadiamento** ultrassonográfico dos linfonodos.

APÊNDICE E

Grupo II – Identificação e achados ultrassonográficos pós-QT/RT neoadjuvante dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico com amputação abdominoperineal.

| Paciente | Idade | Sexo | Comprimento Tumor (cm) | Profundidade Espessura Tumor (cm) | Invasão do canal anal | Distância Tumor esfínter (cm) | Invasão Fascia Mesorectal | Resposta (%) |
|----------|-------|------|------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------------|---------------------------|--------------|
| 1 | 45 | M | 2,5 | 0,8 | Sim | 0,0 | Não | 34,0 |
| 2 | 59 | F | 5,4 | 1,1 | Sim | 0,0 | Não | 15,6 |
| 3 | 68 | F | 5,2 | 1,4 | Sim | 0,0 | Não | 7,0 |
| 4 | 58 | M | 4,0 | 1,0 | Sim | 0,0 | Não | 15,0 |
| 5 | 69 | M | 5,0 | 1,2 | Não | 1,0 | Não | 37,5 |
| 6 | 51 | F | 2,7 | 0,8 | Sim | 0,0 | Não | 46,0 |
| 7 | 60 | M | 1,4 | 1,2 | Não | 0,8 | Não | 65,8 |
| 8 | 55 | M | 2,2 | 0,8 | Não | 1,6 | Não | 60,0 |
| 9 | 49 | M | 2,5 | 0,7 | Não | 1,1 | Não | 58,0 |
| 10 | 59 | M | 5,4 | 1,2 | Sim | 0,0 | Não | 22,0 |
| 11 | 67 | M | 3,5 | 1,4 | Sim | 0,0 | Não | 61,5 |
| 12 | 56 | F | 3,8 | 1,2 | Sim | 0,0 | Não | 54,0 |
| 13 | 59 | F | 2,4 | 1,1 | Não | 1,6 | Não | 49,0 |
| 14 | 49 | M | 2,6 | 0,8 | Sim | 0,0 | Não | 49,0 |
| 15 | 65 | F | 2,0 | 1,0 | Não | 1,0 | Não | 67,0 |
| 16 | 31 | F | 2,1 | 1,0 | Sim | 0,0 | Não | 16,0 |
| 17 | 61 | F | 4,1 | 1,2 | Não | 0,3 | Não | 32,0 |
| 18 | 67 | M | 1,4 | 1,2 | Não | 0,5 | Não | 50,0 |
| 19 | 57 | F | 2,7 | 1,0 | Não | 0,5 | Não | 36,0 |
| 20 | 52 | F | 2,0 | 0,6 | Sim | 0,0 | Não | 47,4 |
| 21 | 40 | M | 3,1 | 0,9 | Não | 0,1 | Sim | 22,5 |
| 22 | 72 | M | 1,7 | 0,6 | Não | 1,4 | Não | 36,0 |
| 23 | 51 | M | 3,3 | 0,3 | Não | 0,5 | Não | 46,0 |
| 24 | 34 | M | 2,4 | 1,1 | Sim | 1,0 | Não | 60,0 |

APÊNDICE F

Grupo II – Pacientes submetidos a tratamento cirúrgico com amputação abdominoperineal. Achados ultrassonográficos pós-QT/RT neoadjuvante, tipo de tratamento realizado, resultado dos exames histopatológicos e dados do seguimento pós-operatório.

| Paciente | US-3D pós-QT/RT Tumor residual | US-3D Pós-QT/RT Linfonodo residual | Tratamento cirúrgico | HP Tumor | HP Linfonodo | Seguimento (anos) | Vivo sem Doença | Vivo com Doença | Óbito |
|----------|--------------------------------------|---|-------------------------|-------------|-----------------|----------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|
| 1 | Sim | Sim | AAP | 2 | 0 | 3 | X | | |
| 2 | Sim | Sim | AAP | 4 | 1 | 0,25 | X | | |
| 3 | Sim | Não | AAP | 3 | 0 | 3 | X | | |
| 4 | Sim | Não | AAP | 2 | 1 | 2 | | X | |
| 5 | Sim | Não | AAP | 3 | 0 | 3 | X | | |
| 6 | Sim | Não | AAP | 2 | 0 | 4 | X | | |
| 7 | Sim | Não | AAP | 2 | 0 | 4 | X | | |
| 8 | Sim | Não | AAP+COLOST PERINEAL | 2 | 0 | 5 | X | | |
| 9 | Sim | Sim | AAP+COLOST PERINEAL | 3 | 1 | 4 | X | | |
| 10 | Sim | Sim | AAP | 3 | 1 | 3 | | X | |
| 11 | Sim | Não | AAP+COLOST PERINEAL | 2 | 0 | 5 | X | | |
| 12 | Sim | Não | AAP | 2 | 0 | 2 | X | | |
| 13 | Sim | Não | AAP | 3 | 0 | 2 | X | | |
| 14 | Sim | Não | AAP+COLOST PERINEAL | 3 | 0 | 2,25 | X | | |
| 15 | Sim | Sim | AAP | 2 | 0 | 2 | X | | |
| 16 | Sim | Não | AAP+COLOST PERINEAL | 3 | 0 | 0,3 | | | Recidiva pélvica |
| 17 | Sim | Não | AAP+COLOST PERINEAL | 3 | 1 | 1,3 | X | | |
| 18 | Sim | Não | AAP | 3 | 0 | 0,5 | X | | |
| 19 | Sim | Não | AAP | 0 | 0 | 0,5 | X | | |
| 20 | Sim | Não | AAP | 3 | 0 | 1 | X | | |
| 21 | Sim | Não | AAP | 3 | 0 | 2 | X | | |
| 22 | Sim | Não | AAP | 0 | 0 | 0,66 | X | | |
| 23 | Sim | Não | AAP | 2 | 0 | 0,01 | | | Complicação Pós-operatória |
| 24 | Sim | Não | AAP | 2 | 0 | 1,42 | X | | |

US-3D pós-QT/RT – ultrassonografia tridimensional após quimiorradiação; AAP – Amputação abdominoperineal; HP – histopatológico.

APÊNDICE G

Grupo II – Identificação e achados ultrassonográficos pré-QT/RT neoadjuvante dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico com preservação esfinteriana.

| Paciente | Idade | Sexo | uT | uN | Comprimento Tumor (cm) | Profund. Espessura Tumor (cm) | Invasão do canal anal | Distância Tumor esfínter (cm) | Invasão Fascia mesorretala |
|----------|-------|------|----|----|------------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|----------------------------|
| 1 | 56 | F | 2 | 0 | 4,5 | 1,0 | Sim | 0,0 | Não |
| 2 | 66 | M | 3 | 0 | 4,4 | 1,0 | Sim | 0,0 | Não |
| 3 | 56 | F | 3 | 1 | 5,3 | 1,0 | Não | 1,8 | Não |
| 4 | 65 | F | 4 | 1 | 5,9 | 1,5 | Não | 1,2 | Sim |
| 5 | 55 | F | 3 | 1 | 4,3 | 1,2 | Não | 1,8 | Não |
| 6 | 57 | M | 3 | 0 | 5,6 | 1,6 | Não | 2,0 | Não |
| 7 | 57 | F | 3 | 0 | 5,9 | 1,5 | Não | 1,2 | Não |
| 8 | 59 | M | 3 | 1 | 5,2 | 0,8 | Não | 1,9 | Não |
| 9 | 53 | M | 3 | 1 | 4,3 | 0,8 | Não | 3,4 | Não |
| 10 | 70 | F | 3 | 1 | 4,6 | 1,6 | Não | 1,3 | Não |
| 11 | 59 | F | 3 | 1 | 5,3 | 1,8 | Não | 0,8 | Não |
| 12 | 56 | F | 3 | 0 | 5,0 | 1,2 | Não | 4,0 | Não |
| 13 | 45 | M | 3 | 0 | 5,5 | 1,7 | Não | 0,7 | Não |
| 14 | 62 | F | 3 | 0 | 3,0 | 1,1 | Não | 1,0 | Não |
| 15 | 66 | M | 3 | 0 | 4,8 | 1,2 | Não | 4,0 | Não |
| 16 | 64 | F | 4 | 1 | 6,6 | 1,4 | Não | 0,6 | Não |
| 17 | 68 | F | 2 | 0 | 5,0 | 1,8 | Sim | 0,0 | Não |
| 18 | 61 | M | 3 | 0 | 5,0 | 1,5 | Sim | 0,0 | Não |
| 19 | 46 | F | 3 | 0 | 3,9 | 1,0 | Não | 0,3 | Não |
| 20 | 61 | F | 3 | 0 | 5,6 | 1,5 | Não | 0,7 | Não |
| 21 | 71 | M | 3 | 1 | 4,1 | 1,0 | Não | 2,4 | Não |
| 22 | 66 | M | 3 | 0 | 4,3 | 1,0 | Não | 0,5 | Não |
| 23 | 73 | M | 3 | 0 | 4,0 | 1,5 | Não | 1,5 | Sim |
| 24 | 56 | F | 3 | 0 | 4,1 | 1,6 | Sim | 0,0 | Sim |
| 25 | 58 | M | 3 | 0 | 3,8 | 2,7 | Sim | 1,0 | Sim |
| 26 | 58 | M | 3 | 0 | 4,2 | 1,8 | Sim | 0,0 | Sim |
| 27 | 60 | M | 3 | 1 | 3,7 | 2,0 | Sim | 0,0 | Sim |
| 28 | 58 | M | 3 | 1 | 3,4 | 1,5 | Não | 4,5 | Não |
| 29 | 66 | M | 2 | 0 | 3,6 | 0,8 | Não | 2,5 | Não |
| 30 | 66 | M | 3 | 0 | 4,8 | 1,5 | Não | 1,7 | Sim |
| 31 | 59 | M | 3 | 0 | 3,5 | 2,0 | Não | 3,5 | Sim |
| 32 | 52 | M | 3 | 1 | 3,6 | 2,7 | Não | 4,0 | Sim |
| 33 | 65 | M | 3 | 0 | 4,0 | 1,4 | Não | 3,5 | Sim |
| 34 | 61 | F | 3 | 1 | 3,9 | 2,1 | Não | 7,5 | Sim |
| 35 | 79 | M | 3 | 0 | 3,0 | 0,9 | Não | 1,8 | Sim |
| 36 | 73 | F | 3 | 0 | 3,0 | 0,9 | Não | 0,0 | Sim |
| 37 | 68 | F | 3 | 1 | 4,0 | 2,0 | Não | 2,9 | Sim |
| 38 | 66 | M | 3 | 1 | 3,7 | 1,8 | Não | 3,5 | Não |
| 39 | 69 | F | 2 | 1 | 2,7 | 1,2 | Não | 5,0 | Não |
| 40 | 55 | F | 3 | 1 | 4,7 | 1,8 | Não | 3,8 | Não |
| 41 | 68 | M | 3 | 1 | 3,8 | 1,5 | Não | 2,7 | Não |
| 42 | 53 | M | 4 | 1 | 5,6 | 1,8 | Não | 2,5 | Sim |
| 43 | 73 | M | 3 | 1 | 4,8 | 1,2 | Não | 3,6 | Não |
| 44 | 68 | M | 3 | 1 | 4,2 | 1,3 | Não | 3,7 | Não |

uT – estadiamento ultrassonográfico do tumor; uN – estadiamento ultrassonográfico dos linfonodos;

APÊNDICE H

Grupo II – Identificação e achados ultrassonográficos pós-QT/RT neoadjuvante dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico com preservação esfincteriana.

| Paciente | Idade | Sexo | Comprimento Tumor (cm) | Profundidade espessura Tumor (cm) | Invasão do canal anal | Distância Tumor esfíncter (cm) | Invasão Fascia mesorretal | Resposta (%) |
|----------|-------|------|------------------------|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------|
| 1 | 56 | F | 1,5 | 1,2 | Não | 1,6 | Não | 64,4 |
| 2 | 66 | M | 2,9 | 0,8 | Não | 1,0 | Não | 34,0 |
| 3 | 56 | F | 2,5 | 0,6 | Não | 3,2 | Não | 53,0 |
| 4 | 65 | F | 2,7 | 0,9 | Não | 3,1 | Não | 54,0 |
| 5 | 55 | F | 2,4 | 0,8 | Não | 2,5 | Não | 44,0 |
| 6 | 57 | M | 1,6 | 0,7 | Não | 5,0 | Não | 71,0 |
| 7 | 57 | F | 2,7 | 0,9 | Não | 3,1 | Não | 54,0 |
| 8 | 59 | M | 2,6 | 0,8 | Não | 2,5 | Não | 50,0 |
| 9 | 53 | M | 1,9 | 0,8 | Não | 3,6 | Não | 56,0 |
| 10 | 70 | F | 3,0 | 0,7 | Não | 2,9 | Não | 35,0 |
| 11 | 59 | F | 2,6 | 1,0 | Não | 1,0 | Não | 51,0 |
| 12 | 56 | F | 2,0 | 0,8 | Não | 5,2 | Não | 60,0 |
| 13 | 45 | M | 2,3 | 1,5 | Não | 1,5 | Não | 58,0 |
| 14 | 62 | F | 1,2 | 1,0 | Não | 2,2 | Não | 60,0 |
| 15 | 66 | M | 1,7 | 0,8 | Não | 4,9 | Não | 63,0 |
| 16 | 64 | F | 0,3 (Fibrose) | 0,2 (Fibrose) | Não | - | Não | 100 |
| 17 | 68 | F | 0,0 | 0 | Não | - | Não | 100 |
| 18 | 61 | M | 0,0 | 0 | Não | - | Não | 100 |
| 19 | 46 | F | 0,0 | 0 | Não | - | Não | 100 |
| 20 | 61 | F | 0,0 | 0 | Não | - | Não | 100 |
| 21 | 71 | M | 0,3 (Fibrose) | 0,2 (Fibrose) | Não | - | Não | 100 |
| 22 | 66 | M | 0,6 (Fibrose) | 0,5 (Fibrose) | Não | - | Não | 100 |
| 23 | 73 | M | 1,5 | 0,9 | Não | 2,1 | Não | 63,0 |
| 24 | 56 | F | 0,0 | 0,0 | Não | - | Não | 100 |
| 25 | 58 | M | 1,1 | 0,9 | Não | 2,8 | Sim | 70,0 |
| 26 | 58 | M | 2,5 | 0,8 | Não | 1,8 | Não | 41,0 |
| 27 | 60 | M | 1,2 | 0,7 | Não | 1,7 | Não | 67,0 |
| 28 | 58 | M | 0,5 | 0,2 | Não | 6,0 | Não | 85,3 |
| 29 | 66 | M | 2,1 | 0,7 | Não | 2,1 | Não | 41,7 |
| 30 | 66 | M | 4,5 | 1,0 | Não | 1,6 | Não | 40,0 |
| 31 | 59 | M | 2,0 | 1,0 | Não | 3,5 | Não | 58,3 |
| 32 | 52 | M | 2,6 | 2,5 | Não | 5,0 | Sim | 27,7 |
| 33 | 65 | M | 1,6 | 0,7 | Não | 5,0 | Não | 71,0 |
| 34 | 61 | F | 1,8 | 0,7 | Não | 4,3 | Não | 62,0 |
| 35 | 79 | M | 2,2 | 6,4 | Não | 2,2 | Sim | 26,6 |
| 36 | 73 | F | 1,8 | 0,4 | Não | 2,2 | Não | 40,0 |
| 37 | 68 | F | 3,6 | 0,1 | Não | 2,9 | Sim | 10,0 |
| 38 | 66 | M | 0,8 | 0,7 | Não | 4,0 | Não | 79,0 |
| 39 | 69 | F | 0,0 | 0,0 | Não | - | Não | 100 |
| 40 | 55 | F | 2,4 | 0,8 | Não | 3,8 | Não | 51,0 |
| 41 | 68 | M | 2,2 | 1,2 | Não | 3,5 | Não | 42,2 |
| 42 | 53 | M | 2,7 | 1,3 | Não | 3,6 | Não | 52,8 |
| 43 | 73 | M | 1,8 | 0,7 | Não | 4,3 | Não | 62,5 |
| 44 | 68 | M | 0,0 | 0,0 | Não | - | Não | 100 |

Fibrose – mensurações feitas de imagem sugestiva de fibrose do tecido irradiado.

APÊNDICE I

Grupo II - Pacientes submetidos a tratamento cirúrgico com preservação esfinteriana. Achados ultrassonográficos pós-QT/RT neoadjuvante, tipo de tratamento realizado, resultado dos exames histopatológicos e dados do seguimento pós-operatório.

| Paciente | US-3D pós-QT/RT Tumor residual | US-3D pós-QT/RT Linfonodo residual | HP Tumor | HP Linfonodo | Seguimento (anos) | Vivo Sem Doença | Vivo com Doença | Óbito |
|----------|---|---|-------------|-----------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------|
| 1 | Sim | 0 | 1 | 0 | 5 | Sim | | |
| 2 | Sim | 0 | 3 | 0 | 1 | Sim | | |
| 3 | Sim | 0 | 2 | 0 | 3 | Sim | | |
| 4 | Sim | 0 | 2 | 1 | 2 | | | Recidiva |
| 5 | Sim | 0 | 2 | 0 | 3 | Sim | | |
| 6 | Sim | 0 | 3 | 0 | 2 | | | |
| 7 | Sim | 0 | 2 | 0 | 1 | Sim | | |
| 8 | Sim | 0 | 3 | 0 | 2 | Sim | | |
| 9 | Sim | 0 | 3 | 0 | 2 | Sim | | |
| 10 | Sim | 1 | 3 | 1 | 2 | | Sim | |
| 11 | Sim | 0 | 2 | 0 | 2 | Sim | | |
| 12 | Sim | 0 | 3 | 0 | 1,5 | | Sim | |
| 13 | Sim | 0 | 3 | 0 | 1,3 | Sim | | |
| 14 | Sim | 0 | 3 | 0 | 0,66 | Sim | | |
| 15 | Sim | 0 | 0 | 0 | 0,92 | Sim | | |
| 16 | Não (Fibrose) | 0 | 0 | 0 | 6 | Sim | | |
| 17 | Não | 0 | 0 | 0 | 3 | Sim | | |
| 18 | Não | 0 | 0 | 0 | 4 | Sim | | |
| 19 | Não | 0 | 0 | 0 | 2 | Sim | | |
| 20 | Não | 0 | 0 | 0 | 1,5 | Sim | | |
| 21 | Não (Fibrose) | 0 | 0 | 0 | 2 | Sim | | |
| 22 | Não (Fibrose) | 0 | 1 | 0 | 0,42 | Sim | | |
| 23 | Sim | 1 | 0 | 0 | 1 | Sim | | |
| 24 | Não | 0 | 0 | 0 | 4 | Sim | | |
| 25 | Sim | 0 | 3 | 1 | 3 | Sim | | |
| 26 | Sim | 0 | 2 | 0 | 3 | Sim | | |
| 27 | Sim | 0 | 2 | 1 | 3 | Sim | | |
| 28 | Sim | 0 | 3 | 0 | 2 | Sim | | |
| 29 | Sim | 0 | 1 | 0 | 1 | Sim | | |
| 30 | Sim | 0 | 3 | 1 | 0,5 | Sim | | |
| 31 | Sim | 0 | 3 | 1 | 2 | | Sim | |
| 32 | Sim | 1 | 0 | 0 | 3 | Sim | | |
| 33 | Sim | 0 | 0 | 0 | 2 | Sim | | |
| 34 | Sim | 0 | 2 | 0 | 2 | Sim | | |
| 35 | Sim | 0 | 0 | 0 | 2 | | | P.O. |
| 36 | Sim | 0 | 0 | 0 | 1 | Sim | | |
| 37 | Sim | 0 | 2 | 0 | 1 | Sim | | |
| 38 | Sim | 0 | 1 | 0 | 0,66 | | | Outro |
| 39 | Não | 0 | 0 | 0 | 3,91 | Sim | | |
| 40 | Sim | 1 | 1 | 1 | 3,16 | Sim | | |
| 41 | Sim | 0 | 1 | 0 | 3 | Sim | | |
| 42 | Sim | 1 | 2 | 1 | 0,58 | | | Recidiva |
| 43 | Sim | 0 | 1 | 0 | 1,58 | Sim | | |
| 44 | Não | 0 | 0 | 0 | 1,17 | Sim | | |

Fibrose - imagem sugestiva de fibrose do tecido irradiado.

US-3D pós-QT/RT – ultrassonografia tridimensional após quimiorradioterapia;

HP – histopatológico da peça cirúrgica

APÊNDICE J

Grupo II – Identificação e achados ultrassonográficos pré-QT/RT dos pacientes submetidos a conduta “Watch and wait” (sem tratamento cirúrgico).

| Paciente | Idade | Sexo | uT | uN | Comprimento Tumor (cm) | Profund. Espessura Tumor (cm) | Invasão do canal anal (cm) | Distância Tumor esfíncter (cm) | Invasão Fascia Mesorretal |
|----------|-------|------|----|----|------------------------|-------------------------------|----------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| 1 | 68 | F | 3 | 0 | 3 | 1 | Não | 0,6 | Não |
| 2 | 50 | F | 3 | 1 | 3 | 1,3 | Não | 0,2 | Não |
| 3 | 50 | M | 3 | 1 | 3,6 | 1,9 | Não | 0,2 | Não |
| 4 | 64 | M | 3 | 0 | 3,7 | 1,5 | Sim | 0 | Não |
| 5 | 58 | M | 3 | 0 | 3,1 | 1,4 | Não | 2 | Não |
| 6 | 56 | F | 2 | 1 | 2,8 | 1,3 | Não | 0,3 | Não |
| 7 | 62 | M | 2 | 0 | 3,1 | 1,5 | Não | 0,2 | Não |
| 8 | 57 | F | 3 | 0 | 3,5 | 1,3 | Não | 1 | Não |

uT – estadiamento ultrassonográfico do tumor; uN – estadiamento ultrassonográfico dos linfonodos;

ANEXO

HUWC/UFC
Comitê de Ética em Pesquisa
Cód CEP: 027.05.08



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE
FONE: (85) 3366-8589 / 4011-8213 - FAX: (85) 281-4961 - E-MAIL: cephuwc@huwc.ufc.br

Protocolo nº: 027.05.08

Pesquisador Responsável: Francisco Coracy Carneiro Monteiro

Departamento / Serviço:

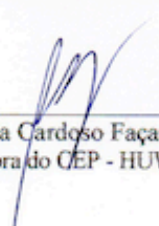
Título do Projeto: "Avaliação da eficácia da ultra-sonografia anorretal tridimensional após radioquimioterapia pré-operatória nos pacientes com tumor de reto inferior e terço médio"

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou na sessão do dia 26/05/08 o projeto de pesquisa: "Avaliação da eficácia da ultra-sonografia anorretal tridimensional após radioquimioterapia pré-operatória nos pacientes com tumor de reto inferior e terço médio", tendo como pesquisador responsável Francisco Coracy Carneiro Monteiro.

Baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), o Comitê de Ética resolve classificar o referido projeto como: **APROVADO.**

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 26/05/09).

Fortaleza, 27 de maio de 2008.


Dra. Mônica Cardoso Façanha
Coordenadora do CEP - HUWC