

Papel da Excisão Total do Mesorreto no Tratamento Multimodal do Câncer de Reto

Role of Total Mesorectal Excision in Multimodal Treatment of Rectal Cancer

Bruno José de Queiroz Sarmiento¹, Paulo Moacir de Oliveira Campoli², Alexandre Menezes de Brito², Osterno Queiroz Silva², Jales Benevides Santana Filho², Paulo Adriano Queiroz Barreto², Eliane Duarte da Rocha³, Orlando Milhomem da Mota⁴

Resumo

O tratamento do câncer de reto vem apresentando inúmeros avanços nas últimas décadas. Os altos índices de recidiva local estavam associados a uma sobrevida inadequada. Após a aquisição de uma série de recursos técnicos que aumentaram a preservação esfinteriana, uma modificação técnica proposta por Heald, em 1982, denominada de excisão total do mesorreto (ETM) proporcionou uma redução da recorrência local de 20% a 40% para menos de 10%. Nesta revisão, foram avaliados os princípios, resultados e complicações da ETM num cenário em que a quimiorradiação neo-adjuvante para tumores nos estádios II e III também tem papel fundamental no controle local e na sobrevida destes pacientes.

Palavras-chave: Neoplasias retais, Cirurgia colorretal, Recidiva

Serviço de Aparelho Digestivo, Hospital Araújo Jorge. Associação de Combate ao Câncer em Goiás - Goiânia (GO)

¹Cirurgião Oncológico do Serviço de Aparelho Digestivo - Hospital Araújo Jorge - Goiânia (GO), Brasil e Cirurgião Oncológico do Hospital Regional de Taguatinga - Brasília (DF), Brasil. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica

²Cirurgião Oncológico do Serviço de Aparelho Digestivo - Hospital Araújo Jorge - Goiânia (GO), Brasil

³Médica do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Araújo Jorge - Goiânia (GO), Brasil

⁴Chefe do Serviço de Aparelho Digestivo - Hospital Araújo Jorge - Goiânia (GO), Brasil

Endereço para correspondência: Bruno José de Queiroz Sarmiento. Praça Canário, quadra 106, lote 6, apto 601/B - Águas Claras - Brasília (DF), Brasil - CEP: 71915-500. *E-mail:* bjqsarmiento@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é um sério problema de saúde mundial. De acordo com a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), o CCR foi diagnosticado em mais de 1.023.000 indivíduos em 2002, causando 528.978 mortes¹.

Nos Estados Unidos (EUA), a estimativa da *American Cancer Society* para o ano de 2006 é de 148.610 casos novos de CCR, sendo 41.930 casos de câncer de reto na população americana. A mortalidade por CCR prevista para este mesmo ano é de 55.170 óbitos².

No Brasil, foram registrados 20.616 casos novos de CCR e ocorreram 9.168 mortes durante o ano de 2002¹. Excluindo os tumores de pele não-melanoma, o CCR é o quarto câncer mais freqüente nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, sendo o sexto nas regiões Norte e Nordeste³.

Vinte e cinco por cento dos casos de CCR estão localizados no reto⁴. Por muito tempo, a localização pélvica do órgão foi considerada um obstáculo ao acesso cirúrgico, dificultando o tratamento efetivo do câncer retal. Até o início do século XX, a abordagem cirúrgica era realizada quase exclusivamente através das vias perineal e transanal, associadas a altas taxas de recidiva local.

O primeiro grande avanço na cirurgia do câncer de reto é representado pela amputação do reto com os acessos perineal e abdominal (AAPR) proposta por Ernest Miles, em 1908. Este autor preconizou a ressecção do reto e todo canal anal, obtendo controle local de 100% no primeiro ano de seguimento. Apesar da obrigatoriedade de uma colostomia definitiva, a técnica se popularizou uma vez que os resultados foram animadores⁵. Depois deste marco, os grandes eventos na cirurgia do câncer de reto foram a ressecção anterior do reto (RAR) proposta por Dixon⁶, os estudos da redução da margem distal para 2cm por Williams⁷, Pollett e Nicholls⁸, além da possibilidade de anastomose coloanal manual difundida por Parks e Percy, que aumentou a chance de preservação esfínteriana⁹. Nas décadas de 1970 e 1980, vários estudos introduziram o

uso de grampeadores mecânicos na confecção das anastomoses, facilitando ainda mais a reconstrução do trânsito e a preservação do esfíncter anal^{10,11,12}.

Mesmo com todos estes avanços, a recorrência local permanecia elevada. De forma paralela, o papel da radioterapia no controle local foi valorizado inicialmente na adjuvância e posteriormente na neo-adjuvância. Mais recentemente, a quimioterapia foi associada à radioterapia para reduzir ainda mais a recorrência local.

Em 1982, Heald *et al.*, do *North Hampshire Hospital*, Basingstoke-UK, propuseram uma modificação na técnica cirúrgica padronizando a excisão total do mesorreto (ETM), cujos resultados iniciais foram surpreendentes em termos de recidiva local¹³. O objetivo da presente revisão é analisar os avanços da cirurgia com ETM frente à cirurgia convencional no tratamento do câncer de reto e o papel dessa técnica cirúrgica no cenário atual de abordagem multimodal nos tumores dos estádios II e III.

RESULTADOS DA CIRURGIA SEM PRINCÍPIOS ONCOLÓGICOS ASSOCIADA À RADIOTERAPIA

Em um passado recente, a ressecção cirúrgica do câncer retal era realizada através de dissecação romba digital, divulsão dos tecidos perirretais e ligaduras em excesso que promoviam a violação da fásia mesorretal, excisão apenas parcial do mesorreto e uma margem circunferencial exígua. Nesta revisão, este procedimento é denominado de cirurgia sem princípios oncológicos, cirurgia incompleta ou sem ressecção completa do mesorreto.

Existe uma larga experiência publicada com a utilização da cirurgia sem princípios oncológicos (Tabela 1). Os índices de recorrência local são excessivamente elevados (entre 26% e 55%) e a sobrevida global é inadequada (entre 29% e 48%).

Com o objetivo de melhorar a recidiva local, a radioterapia foi acrescentada ao tratamento cirúrgico convencional. Analisando os estudos separadamente, os resultados obtidos inicialmente foram bastante controversos. As taxas de sobrevida global permaneciam inalteradas e a expectativa de melhora dos índices de

Tabela 1. Resultados obtidos com cirurgias sem ressecção total do mesorreto (resultados em 5 anos)

Publicação	Pacientes	Estudo	Recorrência local (%)	Sobrevida global (%)
Marsh, 1994 ¹⁴	141	Prospectivo	36,5	46,7
Holm, 1994 ¹⁵	347	Prospectivo	29	-
MRC I, 1996 ¹⁶	235	Prospectivo	43	46
MRC II, 1996 ¹⁷	140	Prospectivo	55	29
EORTC, 1997 ¹⁸	88	Prospectivo	38	40
SRCT, 2005 ^{19*}	454	Prospectivo	26	30

*Resultados em 10 anos de seguimento

recorrência local não ocorreu de forma consistente. Devido à grande quantidade de ensaios publicados sobre o assunto durante as décadas de 1980 e 1990, duas grandes metanálises foram elaboradas para esclarecer melhor o papel da radioterapia no tratamento do câncer de reto.

Uma delas, elaborada pelo *Colorectal Cancer Collaborative Group*, avaliou 1.946 pacientes submetidos à radioterapia pós-operatória com dose biológica equivalente maior do que 30Gy. Demonstrou-se uma redução significativa do risco de recorrência local (de 17,7% para 11,8%, $p=0,0001$), porém sem impacto na sobrevida global (57,5% x 58,6%; $p=0,2$)²⁰.

A metanálise de Cammà *et al.* permitiu avaliar a radioterapia neo-adjuvante, com 11 ensaios randomizados e envolvendo 4.494 pacientes. O risco de recorrência local foi reduzido (OR 0,49; IC 95%:0,38-0,62 e $p<0,001$) e uma diminuição do risco de morte foi verificada (OR 0,84; IC 95%: 0,72-0,98 e $p=0,03$)²¹.

A consequência destes resultados foi a inclusão da radioterapia no contexto do tratamento locoregional do câncer de reto, principalmente, em regime neo-adjuvante. Mesmo com os dois tratamentos combinados, cirurgia sem ressecção total do mesorreto e radioterapia, os resultados ainda continuaram insatisfatórios (Tabela 2). Uma explicação para os resultados precários obtidos até então era a ocorrência de morte por metástase a distância. Surgiu a opção de associar a quimioterapia baseada em 5-fluorouracil ao programa de radioterapia a fim de reduzir o risco de doença metastática. Verificou-se melhora na sobrevida global, sobrevida câncer-específica e redução da recorrência local como efeito adicional da radiosensibilização tumoral^{23,24}.

O tratamento do câncer de reto apresentou grandes modificações com a radioquimioterapia neo-adjuvante concomitante, porém os resultados tinham atingido um platô. A qualidade da cirurgia sem ressecção total do mesorreto passou a ser questionada com o objetivo de otimizar o tratamento cirúrgico. Heald *et al.* foram os

responsáveis pela modificação técnica mais importante desde a cirurgia de Miles denominada atualmente de excisão total do mesorreto, cujos princípios serão discutidos a seguir.

PRINCÍPIOS ONCOLÓGICOS

Padrão de recorrência local

A base para o desenvolvimento da cirurgia com ETM foi o estudo das vias de disseminação e do padrão de recorrência local. Vários pesquisadores tentaram explicar os padrões e mecanismos da recidiva local. Goligher *et al.*, do *St. Mark's Hospital*, verificaram que 15 de 23 recorrências locais foram consideradas inesperadas, não sendo explicadas pelo estágio, grau ou margem da ressecção. A maior parte dessas recidivas situava-se na parede posterior do coto retal e envolvia o tecido gorduroso pélvico²⁵. Hurst *et al.* verificaram que dez de 11 pacientes com recidiva apresentavam metástases nos linfonodos perirretais com invasão da parede retal, de forma que a lesão percebida na luz do coto retal provavelmente se tratava do diagnóstico tardio da recidiva extrarretal²⁶. A disseminação para o mesorreto também foi verificada por Heald *et al.* em seis pacientes na forma de invasão tumoral direta, metástase linfonodal, depósitos neoplásicos satélites e invasão linfovascular¹³.

Estas informações indicavam que havia a necessidade de um melhor conhecimento da anatomia pélvica, bem como ampliar o estudo das vias de disseminação para compreender os resultados ruins até então obtidos.

Estrutura do mesorreto e vias de disseminação

O mesorreto tem uma estrutura bem definida, sendo composto pelo tecido linfogorduroso e a fâscia que o envolve. Mais recentemente, esta estrutura foi melhor estudada por Bisset *et al.* em 13 pacientes. Verificou-se que essa fâscia é composta por tecido conjuntivo com várias camadas ricas em colágeno, fusionadas superiormente ao tecido conjuntivo submesotelial

Tabela 2. Estudos da associação entre cirurgia sem ressecção total do mesorreto e programas de radioterapia (resultados em 5 anos)

Publicação	Pacientes (n)	Programa	Dose (Gy)	Recorrência local (%)	Sobrevida global (%)
Frykholm, 1993 ²²	209	Neoadjuvante	25,5	22	55
Frykholm, 1993 ²²	204	Adjuvante	60	13	58
MRC I, 1996 ¹⁶	234	Adjuvante	40	20	52
MRC II, 1996 ¹⁷	139	Neoadjuvante	20	35	38
EORTC, 1997 ¹⁸	84	Adjuvante	46	36	44
SRCT, 2005 ^{19*}	454	Neoadjuvante	25	9	38

* Resultados em 10 anos

peritonal e firmemente aderida à musculatura longitudinal da junção anorretal. Reveste as faces laterais, anterior e posterior do reto, e gordura perirretal. Proporciona um plano de dissecação seguro e anatômico, permitindo a preservação dos nervos e plexos autonômicos pélvicos e diminuição das seqüelas funcionais. Este estudo da anatomia introduz o conceito de cirurgia compartimental para o câncer de reto²⁷.

Os linfonodos são um componente de interesse oncológico importante dentro deste compartimento. Um estudo de dissecação pélvica em cadáveres demonstrou que o mesorreto contém em média 13,6 linfonodos, com diâmetro médio de 3mm e localizados principalmente nos 2/3 proximais²⁸. Takahashi *et al.* encontraram uma média de 28 linfonodos no mesorreto e nas estações de drenagem proximais (variando de 15 a 62 linfonodos). As metástases linfonodais estavam presentes em 38,6% a 47,6%, variando de acordo com a localização da lesão no reto²⁹.

A via de disseminação distal dentro desse compartimento pode ser dividida em intramural ou extramural com relação à parede do reto. A disseminação intramural ocorre na intimidade das camadas da parede do reto. A principal função do estudo dessa disseminação está na definição da margem distal de segurança a ser dada durante uma ressecção do reto. Os estudos iniciais preconizavam que a margem distal estivesse a 2cm do limite macroscópico da lesão, mas estes se referiam apenas à margem intramural, na parede do reto^{7,8}.

A disseminação extramural se refere à presença de tecido neoplásico na gordura mesorretal. Os mecanismos descritos são a extensão direta do tumor, a embolização linfática, a embolização venosa e a presença da metástase linfonodal. Avaliando a margem distal de 610 pacientes, Shirouzu *et al.* verificaram a presença de disseminação distal em 61 pacientes (10%). A disseminação intramural isolada (na parede do reto) foi encontrada numa frequência menor do que a disseminação extramural (27% x 63%). O tipo de disseminação extramural mais frequente foi a embolização linfática isolada (50%). Nos pacientes dos estádios I e II, esse tipo de disseminação não se estendeu por mais de 2cm. Entretanto, nos pacientes do estágio III, a disseminação extramural distal foi maior do que 2cm em 2,6% dos casos³⁰.

Desta forma, fica evidente que não só a margem na parede retal deve ser um motivo de preocupação durante uma cirurgia de ressecção retal (como já tem sido realizada há décadas), mas também uma maior importância deve ser dispensada a margem distal extramural, obrigando que a peça cirúrgica seja retirada envolvida por gordura mesorretal numa extensão de pelo menos 2cm abaixo da lesão.

Conceito de margem circunferencial

Assumindo que o câncer de reto tem um padrão de invasão bem estabelecido dentro do compartimento delimitado pela fásia própria, surge o conceito de margem circunferencial, também descrita como margem lateral ou margem radial. Define-se como margem circunferencial a distância obtida entre a fásia própria e o limite externo da lesão (Figura 1).



Figura 1. Corte transversal realizado através de um adenocarcinoma de reto médio submetido à cirurgia com ETM após neo-adjuvância. Estão identificados: 1) tumor, 2) área de invasão na gordura mesorretal, 3) fásia própria e 4) linfonodo mesorretal comprometido. A distância medida entre 2 e 3 é a margem circunferencial

Um trabalho pioneiro publicado por Quirke *et al.* estudou as peças cirúrgicas de 52 pacientes através de cortes transversais acima, abaixo e através do tumor. Catorze pacientes (27%) apresentavam margem circunferencial positiva e, destes, 12 evoluíram com recorrência local em 2 anos de seguimento³¹.

Vários autores consideram a margem circunferencial como positiva quando a distância entre o limite externo do tumor e a fásia é menor do que 1mm. Outro aspecto importante foi a demonstração de que quanto menor a margem lateral maior o risco de recorrência local, de metástases a distância e morte por câncer^{32,33,34}. A margem poderá ser comprometida tanto pelo grau de invasão tumoral do mesorreto, como também pela dissecação inadequada dos planos fasciais ou violação e ressecção incompleta do mesorreto.

Considerando as variáveis envolvidas na predição da recorrência local, preconiza-se que o exame anatomopatológico seja dedicado para esta finalidade (Figura 2), conforme inicialmente recomendado por Quirke *et al.*³¹. Este método mais detalhado tem o objetivo de estudar bem a invasão da gordura mesorretal pelo

tumor, a presença de metástases linfonodais, êmbolos linfovasculares, depósitos neoplásicos, como também a margem circunferencial.

A cirurgia com excisão total do mesorreto tem como princípio a ressecção do reto com dissecação cortante sob visão direta na situação da fáschia mesorretal, de forma a remover toda gordura perirretal intacta até um pouco abaixo do tumor primário (pelo menos 2cm). Isto faz com que a dissecação mesorretal tenha uma conformação de cilindro em torno do reto. Como uma parte importante das recorrências locais é atribuída à remoção parcial ou inadequada do mesorreto, gerou-se uma grande expectativa em termos de melhora do controle local com a divulgação da técnica de ETM em 1982.

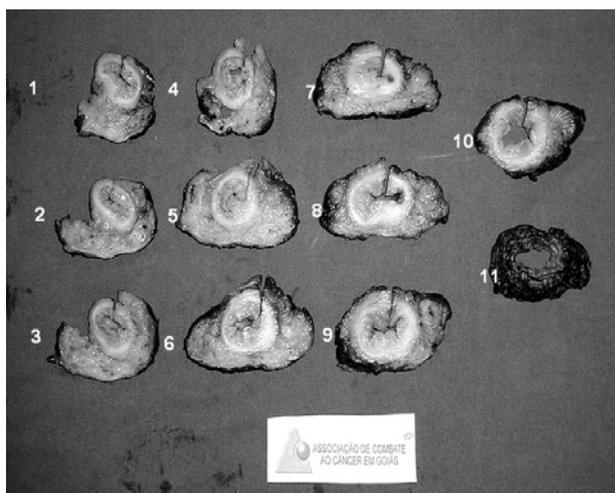


Figura 2. Peça de retossigmoidectomia com ETM. Foram realizados cortes transversais a cada 5mm. Os cortes 1-5 são proximais, os cortes 6-8 passam através da área suspeita no reto médio após tratamento neo-adjuvante e os cortes 9-11 são distais à lesão. Todas as peças produzidas devem ser inspecionadas e palpadas, selecionando as áreas suspeitas e linfonodos para estudo histopatológico detalhado

RESULTADOS DA EXCIÇÃO TOTAL DO MESORRETO

No final da década de 1970, o grupo do *North Hampshire Hospital*, em Basingstoke-UK, padronizou a excisão total do mesorreto para todos os tumores de reto médio e inferior tratados naquela instituição. Foram realizados dez procedimentos paliativos e outros 50 com intenção curativa. No grupo de cirurgia curativa, o período mínimo de seguimento foi de 2 anos e houve seis recorrências por doença metastática. Neste mesmo período, nenhuma recidiva na pelve ou na linha de sutura foi verificada. Esses resultados foram considerados excelentes e a chave para reduzir recorrência pélvica passou a ser a excisão total do mesorreto¹³. A experiência do grupo de Basingstoke com ETM foi consecutivamente

publicada em três estudos em 1986, 1993 e 1998. A taxa de recorrência local era regularmente baixa, oscilando entre 2% e 5%, a sobrevida global situava-se acima de 80% em 5 anos e a mortalidade operatória variava entre 2% e 2,6%^{35,36,37}.

A melhora substancial no controle local e sobrevida proporcionada pela excisão total do mesorreto, sem emprego de radioterapia neo-adjuvante ou adjuvante de rotina, demonstrou que a cirurgia convencional, até então realizada, não preenchia os requisitos de segurança oncológica necessários. Entretanto, a ETM necessitava de estudos que demonstrassem que a técnica era reprodutível e que corroborassem os resultados obtidos. O procedimento foi introduzido em vários países, iniciando grandes experiências nacionais com a técnica da ETM.

A experiência holandesa foi publicada num estudo prospectivo com 269 pacientes submetidos à ETM com controle histórico de 661 pacientes. A recorrência local em 2 anos foi reduzida de 16% para 9% com $p=0,002$ e com impacto na sobrevida global (77% x 86%, $p=0,002$)³⁸.

O *Norwegian Rectal Cancer Project* apresentou os resultados obtidos em 686 pacientes submetidos à ETM sem radioterapia de rotina mostrando taxa recorrência local de 6% com seguimento mediano de 29 meses. Verificou-se também um aumento à utilização da técnica, de forma que a ETM foi realizada em 92% dos procedimentos em 1997³⁹.

Uma experiência conjunta não-randomizada, envolvendo pacientes de Basingstoke/Reino Unido, *National Cancer Center*/Japão, *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*/EUA, centros holandeses e noruegueses, avaliou o tipo de ressecção quanto ao controle local e à sobrevida nestes serviços. A ETM foi praticada no Reino Unido, EUA e Japão com recorrência local variando entre 3,6% e 9,4% e sobrevida câncer-específica em 5 anos entre 75,1% e 80%. Nos centros da Holanda e da Noruega, a cirurgia foi sem ressecção total do mesorreto com taxa de recorrência local entre 36,6% e 41,5% e sobrevida câncer-específica de 52% em 5 anos⁴⁰.

Estes estudos provaram que a ETM é um princípio técnico indispensável para o tratamento cirúrgico adequado do câncer de reto, com redução dramática dos índices de recorrência local e, adicionalmente, melhorando a sobrevida global.

PAPEL DA ETM NO TRATAMENTO MULTIMODAL

As experiências com ETM mostraram um incremento substancial nas taxas de controle da doença quando comparadas à cirurgia incompleta. Na última década, a radioterapia associada à quimioterapia tem sido utilizada para melhora os resultados do tratamento cirúrgico exclusivo. O questionamento que se impõe é

se a cirurgia com ETM, realizada dentro dos princípios de uma cirurgia compartimental, apresenta resultados tão satisfatórios que dispensem a associação com outros tratamentos complementares.

Um estudo randomizado com 1.861 pacientes do *Dutch Colorectal Cancer Group* comparou a radioterapia neo-adjuvante com 25Gy seguida de cirurgia com ETM contra cirurgia com ETM exclusiva. A taxa de recorrência local em 2 anos para o grupo de cirurgia exclusiva foi de 8,2% e de 2,4% para o grupo de radioterapia neo-adjuvante ($p < 0,001$). A sobrevida global em 2 anos (81,8% e 82%), bem como o risco de metástase distante (14,8% e 16,8%), foi semelhante nos braços de neo-adjuvância e cirurgia exclusiva, respectivamente⁴¹.

O estudo do *German Rectal Cancer Study Group* randomizou 799 pacientes num braço de radioterapia neoadjuvante com 50,4Gy em 28 frações e quimioterapia concomitante em 120 horas com 5-fluorouracil (semanas 1 e 5) e outro com cirurgia e o mesmo esquema de quimioirradiação adjuvante. No grupo de tratamento neo-adjuvante, a recorrência local em 5 anos foi de 6% contra 13% no grupo adjuvante ($p = 0,006$). Não houve diferença em sobrevida global (76% e 74%), recorrência distante (36% e 38%) nos grupos de tratamentos neo-adjuvante e adjuvante, respectivamente. O tratamento neo-adjuvante também proporcionou maior tolerância ao tratamento (toxidades de graus 3 ou 4, de 27% contra 40%, $p = 0,001$) e maior possibilidade de preservação esfinteriana (39% contra 19%, $p = 0,004$)⁴².

Um estudo recente randomizou 1.011 pacientes T3 e T4 em 4 braços: radioterapia pré-operatória, quimioterapia pré-operatória, radioterapia pré-operatória e quimioterapia pós-operatória ou quimioirradiação pré-operatória com quimioterapia pós-operatória. Verificou-se que os grupos com quimioterapia antes ou após a cirurgia têm sobrevidas semelhantes. Entretanto, o grupo submetido à quimioirradiação pré-operatória apresentou maiores taxas de redução tumoral e menor recidiva local (7,6%)⁴³.

O controle local é um objetivo que deve ser valorizado, uma vez que influencia a qualidade de vida, evitando ou retardando o surgimento de complicações locais como a obstrução intestinal, fístulas e a dor pélvica de difícil controle. O emprego de radioterapia e quimioterapia neo-adjuvantes é superior à adjuvante em termos de controle local e maior possibilidade de preservação esfinteriana. O tratamento neo-adjuvante é menos tóxico, permitindo maior tolerância e manutenção das condições clínicas do paciente.

Atualmente, a radioquimioterapia neo-adjuvante

apresenta benefícios em sobrevida e controle local que tornam o tratamento multimodal ainda indispensável nos estádios II e III, mesmo nos pacientes que serão submetidos à cirurgia curativa com ressecção dentro dos princípios da ETM.

COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO MULTIMODAL

Com introdução de um novo princípio cirúrgico num contexto de tratamento multimodal, uma avaliação do impacto da técnica na morbidade e na mortalidade deve ser realizada.

Um estudo controlado não-randomizado foi conduzido por Carlsen *et al.* para avaliar as conseqüências da introdução da ETM nas complicações operatórias. O grupo ETM foi operado com menor tempo cirúrgico, menor risco de ruptura do tumor e com o mesmo volume de sangramento. O número de complicações pós-operatórias foi maior no grupo ETM (53% x 45%, $p > 0,05$), principalmente devido ao maior número de fístulas anastomóticas (16% x 8%, $p > 0,05$). Todos pacientes com fístula do grupo ETM (7) foram reoperados. Ainda no grupo ETM, o uso de ileostomia de proteção para anastomoses abaixo de 13cm reduziu a freqüência de fístula de 25% para 8%. A mortalidade operatória nos grupos ETM e não-ETM foi de 7% e 5%, respectivamente. Estes resultados evidenciam uma tendência de aumento das morbidade e mortalidade, porém as taxas são aceitáveis e podem ser reduzidas através do treinamento da equipe e uso de ileostomia de proteção⁴⁴.

No estudo randomizado do grupo holandês, o grupo irradiado teve um sangramento operatório menor (900 x 1000ml, $p < 0,001$) e os pacientes irradiados submetidos à AAPR apresentaram uma taxa maior de complicações perineais. A radioterapia neo-adjuvante não foi associada a outras complicações ou aumento da mortalidade operatória⁴¹. O mesmo grupo também analisou os efeitos tardios da radioterapia neo-adjuvante. Os pacientes submetidos ao tratamento neo-adjuvante apresentaram mais incontinência (62% x 38%, $p < 0,001$), perda de muco (27% x 15%, $p = 0,005$) e perda de sangue retal (11% x 3%, $p = 0,004$)⁴⁵.

No estudo alemão comparando radioquimioterapias neo-adjuvante e adjuvante, a taxa global de complicações pós-operatórias (36% x 34%), fístula anastomótica (11% x 12%) e mortalidade operatória (0,7% x 1,3%) não apresentaram diferença estatística significativa, respectivamente⁴².

As complicações relativas às funções urinária e sexual associadas à cirurgia sem princípios oncológicos são elevadas uma vez que a preservação dos nervos autonômicos pélvicos não é realizada de rotina. A técnica

de ETM é realizada através de um plano anatômico bem definido e que permite a identificação dos nervos hipogástricos, nervos autonômicos pélvicos e plexo nervoso pélvico. O grau de manutenção funcional está diretamente relacionado à qualidade da preservação dos plexos nervosos. A retenção urinária está presente em 1% dos pacientes com preservação bilateral, 11,8% quando a preservação é unilateral e de 33,3% quando ocorre lesão bilateral dos nervos pélvicos. Nos pacientes do sexo masculino, a ereção será normal em mais de 70% com preservação unilateral ou bilateral e a ejaculação retrógrada poderá ocorrer em 29,4% e 56,7% dos pacientes, respectivamente⁴⁶.

Um único estudo comparativo pequeno, relacionado às disfunções urogenitais, foi publicado por Maruer *et al.* envolvendo 60 pacientes. Do ponto de vista urinário, apenas a dificuldade de esvaziamento vesical foi mais freqüente no grupo submetido à cirurgia com ETM (9/31 x 2/29, $p < 0,05$). A deterioração das funções sexuais ocorre tanto nas cirurgias incompletas como nos procedimentos com ETM, entretanto a ereção, ejaculação e orgasmo são menos afetados com a prática da ETM⁴⁷.

A preservação da inervação pélvica associada à ETM pode ser considerada segura para o tratamento da maioria dos casos de câncer de reto, apresentando a mesma recidiva local e sobrevida encontradas nos pacientes cujos nervos foram removidos intencionalmente^{46,48}. Deste modo, a ETM pode ser considerada um avanço na manutenção da função sexual, principalmente em homens, uma vez que tem como princípio a identificação e preservação da inervação autonômica pélvica.

NOVAS PERSPECTIVAS

Nas últimas décadas, o tratamento do câncer de reto pode ser modificado graças aos avanços na técnica cirúrgica e ao melhor conhecimento das técnicas de quimioirradiação concomitantes. Atualmente, existem grandes expectativas em três áreas: primeiro, a avaliação da ETM por acesso laparoscópico; segundo, o desenvolvimento de novas drogas quimioterápicas e, por último, os avanços com a terapia-alvo e anticorpos monoclonais.

O desenvolvimento de técnicas e instrumentos laparoscópicos tem ampliado cada vez mais a abrangência deste tipo de cirurgia. A realização em larga escala do acesso videolaparoscópico para colecistectomias, correção de hérnia hiatal e até mesmo colectomias ensinou que os pacientes podem ser conduzidos no pós-operatório com menor uso de analgésicos e retorno mais precoce ao trabalho. Existem

várias séries de casos publicados mostrando que a ETM laparoscópica é factível, porém há poucos estudos randomizados comparando os resultados desse acesso com a laparotomia após longos seguimentos. As melhores casuísticas relatam uma recidiva local em 5 anos entre 2,1% e 6,8% e sobrevida global em 5 anos em torno dos 65%, incluindo pacientes em todos os estádios^{49,50,51,52}. Um levantamento retrospectivo japonês com 514 pacientes evidenciou uma taxa de recorrência local de 5,6%. A sobrevida em 5 anos foi de 95,2% para o estágio I, 85,2% para o estágio II e 80,8% para o estágio III⁵³. De acordo com a revisão do Cochrane Database, as evidências científicas para indicação da cirurgia laparoscópica são pobres e ainda há necessidade de avaliar o procedimento quanto ao controle oncológico, custos e qualidade de vida em estudos multicêntricos e randomizados⁵⁴.

A busca por regimes mais ativos que permitam maior resposta tumoral durante o tratamento neo-adjuvante tem sido contínua. Atualmente, mesmo com o uso de radioterapia associada a esquemas de quimioterapia baseada em oxaliplatina e 5-fluorouracil, considerados ativos para doença metastática e na adjuvância, o índice de resposta completa ainda não é maior do que 25%^{55,56}. Estudos de fase I, utilizando a associação de quimioirradiação e bevacizumab (anticorpo monoclonal inibidor do VEGF) concomitantes, também foram iniciados recentemente com o propósito de incrementar a resposta patológica completa⁵⁷.

Essas inovações deverão ser acompanhadas de perto no sentido de tornar a preservação esfinteriana uma possibilidade cada vez mais freqüente e permitir que o controle local esteja associado à qualidade de vida.

CONCLUSÃO

O tratamento do câncer de reto vem sendo constantemente modificado ao longo das últimas décadas. A cirurgia sem ressecção total do mesorreto apresenta-se como uma modalidade cirúrgica com resultados inadequados em termos de controle local e sobrevida. No sentido de melhorar esses resultados, um programa de tratamento multimodal com quimioirradiação e posterior ressecção cirúrgica tem sido consolidado. Outro grande avanço foi a evolução da técnica de ressecção, preconizando-se atualmente a excisão total do mesorreto, o que tem proporcionado excelente controle local e melhora da sobrevida. Apesar do aumento das complicações pós-operatórias, a quimioirradiação neo-adjuvante e a cirurgia com os princípios de excisão total do mesorreto devem ser o tratamento de escolha para o câncer de reto nos estádios II e III.

REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer. The Globocan 2002 database. Available from: <<http://www-dep.iarc.fr>>
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2006. Available from: <<http://www.cancer.org>>
3. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>
4. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin.* 1999;49(1):8-31.
5. Corman ML. Classic articles in colonic and rectal surgery. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon: by W. Ernest Miles, 1869-1947. *Dis Colon Rectum.* 1980;23(3):202-205.
6. Corman ML. Classic articles in colonic and rectal surgery. Claude F. Dixon, 1893-1968. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid. *Dis Colon Rectum.* 1984;27(6):419-29.
7. Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimeters rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg.* 1983;70(3):150-54.
8. Pollett WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg.* 1983;198(2):159-63.
9. Parks AG, Percy JP. Resection and sutured colo-anal anastomosis for rectal carcinoma. *Br J Surg.* 1982;69(6):301-304.
10. Leff EI, Shaver JO, Hoexter B, Labow S, Moseson MD, Goldstein SD, et al. Anastomotic recurrences after low anterior resection. Stapled vs. hand-sewn. *Dis Colon Rectum.* 1985;28(3):164-67.
11. Luke M, Kirkegaard P, Lendorf A, Christiansen J. Pelvic recurrence rate after abdominoperineal resection and low anterior resection for rectal cancer before and after introduction of the stapling technique. *World J Surg.* 1983;7(5):616-19.
12. Bisgaard C, Svanholm H, Jensen AS. Recurrent carcinoma after low anterior resection of the rectum using the EEA staple gun. *Acta Chir Scand.* 1986;152:157-60.
13. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg.* 1982;69(10):613-16.
14. Marsh PJ, James RD, Schofield PF. Adjuvant preoperative, radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. Results of a prospective randomized trial. *Dis Colon Rectum.* 1994;37(12):1205-214.
15. Holm T, Cedermark B, Rutqvist LE. Local recurrence of rectal adenocarcinoma after 'curative' surgery with and without preoperative radiotherapy. *Br J Surg.* 1994;81(3):452-55.
16. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *Lancet.* 1996;348(9042):1610-614.
17. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet.* 1996;348(9042):1605-610.
18. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Radical surgery and postoperative radiotherapy as combined treatment in rectal cancer. Final results of a phase III study. *Br J Surg.* 1997;84(3):352-57.
19. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5644-650.
20. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet.* 2001;358(9290):1291-304.
21. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA.* 2000;284(8):1008-1015.
22. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(6):564-72.
23. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1985;312:1465-472
24. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA, Twito DI, Morton RF, Veeder MH, Witzig TE, Cha S, Vidyarthi SC. Effective surgical therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;324:709-15.
25. Goligher JC, Dukes CE, Bussey HJ. Local recurrences after sphincter saving excisions for carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Br J Surg.* 1951;39(155):199-211.
26. Hurst PA, Prout WG, Kelly JM, Bannister JJ, Walker RT. Local recurrence after low anterior resection using the staple gun. *Br J Surg.* 1982;69(5):275-76.
27. Bisset IP, Chau KY, Hill GL. Extrafascial excision of the rectum: surgical anatomy of the fascia propria. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:903-10.
28. Topor B, Acland R, Kolodko V, Galandiuk S. Mesorectal lymph nodes: their location and distribution within the mesorectum. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(6):779-85.
29. Takahashi T, Ueno M, Azekura K, Ohta H. Lateral node dissection and total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(10 suppl):S59-68.

30. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer*. 1995;76(3):388-92.
31. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet*. 1986;2(8514):996-99.
32. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet*. 1994;344(8924):707-11.
33. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2002;235(4):449-57.
34. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH. Pathology Review Committee; Cooperative Clinical Investigators. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(3):350-57.
35. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986;1(8496):1479-482.
36. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1993;341(8843):457-60.
37. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg*. 1998;133(8):894-99.
38. Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJ; Cooperative investigators of the Dutch ColoRectal Cancer Group. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *Br J Surg*. 2002;89(9):1142-149.
39. Wibe A, Moller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ, et al. Norwegian Rectal Cancer Group. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer--implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(7):857-66.
40. Havenga K, Enker WE, Norstein J, Moriya Y, Heald RJ, van Houwelingen HC, et al. Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. *Eur J Surg Oncol*. 1999;25(4):368-74.
41. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(9):638-46.
42. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731-740.
43. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevich-Jelic L, et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer, EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. *N Engl J Med*. 2006;355:1114-123.
44. Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I, Johnson E, Heald RJ. Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Br J Surg*. 1998;85(4):526-29.
45. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburst JM, Kranenbarg EK, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch Colorectal Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):6199-206.
46. Saito N, Koda K, Nobuhiro K, Takiguchi K, Oda K, Soda H, et al. Nerve-sparing surgery for advanced rectal cancer patients: special reference to Dukes C patients. *World J Surg*. 1999;23(10):1062-1068.
47. Maurer CA, Z'Graggen K, Renzulli P, Schilling MK, Netzer P, Buchle MW. Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2001;88(11):1501-505.
48. Tsunoda A, Shibusawa M, Tanizaki H, Kusano M. Hypogastric nerve preservation does not increase local recurrence after surgical treatment of rectal carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2004;51(59):1354-357.
49. Leroy J, Jamali F, Forbes L, Smith M, Rubino F, Mutter D, et al. Laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer surgery: long-term outcomes. *Surg Endosc*. 2004;18(2):281-89.
50. Morino M, Parini U, Giraudo G, Salval M, Brachet Contul R, Garrone C. Laparoscopic total mesorectal excision: a consecutive series of 100 patients. *Ann Surg*. 2003;237(3):335-42.
51. Dulucq JL, Wintringer P, Stabilini C, Mahajna A. Laparoscopic rectal resection with anal sphincter preservation for rectal cancer: long-term outcome. *Surg Endosc*. 2005;19(11):1468-474.
52. Morino M, Giraudo G. Laparoscopic total mesorectal excision--the Turin experience. *Recent Results Cancer Res*. 2005;165:167-79.
53. Kitano S, Kitajima M, Konishi F, Kondo H, Satomi S, Shimizu N; Japanese Laparoscopic Surgery Study Group. A multicenter study on laparoscopic surgery for colorectal cancer in Japan. *Surg Endosc*. 2006;20(9):1348-352.

54. Breukink S, Pierie J, Wiggers T. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD005200.
55. Ryan DP, Niedzwiecki D, Hollis D, Medema BE, Wadler S, Tepper JE, et al. Phase I/II study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: Cancer and Leukemia Group B 89901. *J Clin Oncol.* 2006;24(16):2557-562.
56. Chau I, Brown G, Cunningham D, Tait D, Wotherspoon A, Norman AR, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(4):668-74.
57. Willett CG, Chung D, Sahani D, Mino M, Clark J, Ryan D, et al. Phase I study of neoadjuvant bevacizumab, 5-fluorouracil, and radiation therapy followed by surgery for patients with primary rectal cancer. [Abstract 3586]. *J Clin Oncol.* 2004;22(14S).

Abstract

Treatment of rectal cancer has undergone numerous advances in recent decades. High local recurrence rates were formerly associated with poor survival. After acquisition of sphincter-sparing techniques, Heald published a new method called total mesorectal excision (TME). This surgical modification allowed an important reduction in local recurrence, from more than 20% to less than 10%. In this literature review, we evaluate the principles, results, and complications of TME in a context where neoadjuvant chemoradiotherapy for stage II and III tumors plays an important role in local control and patient survival.

Key words: Rectal neoplasms, Colorectal surgery, Recurrence