

Índice

Resumo	1
Abstract	3
Introdução	5
Metodologia	6
Conceito de Meso-Recto.....	6
Estadiamento.....	7
Evolução da abordagem do carcinoma rectal	13
Excisão Total do Meso-Recto.....	14
Conceito da Margem de Ressecção Circunferencial	16
Estudo anotomo-patológico da peça operatória.....	18
Margem de ressecção circunferencial e recorrência local	20
Avaliação macroscópica da peça de excisão	23
Ressecção anterior do recto e amputação abdomino-perineal	24
Terapêutica Neo-adjuvante e Adjuvante.....	26
Cirurgia laparoscópica	29
Conclusão.....	31
Referências.....	32

Resumo

Introdução

O carcinoma colo-rectal é a 2^a causa de morte mais frequente por cancro no Mundo Ocidental, estando a sua incidência a aumentar.

Ao longo do século XX verificou-se uma notável evolução na abordagem do cancro do recto. No início do século, a taxa de recidiva local após um tratamento cirúrgico com intuito curativo era elevada, reflectindo uma abordagem inadequada. Nos anos oitenta, Heald verificou que a remoção completa do meso-recto diminui a recidiva local, pois remove todo o tecido linfo-vascular à volta do recto que correspondia o local preferencial para a deposição de micro-metástases.

Assim, a adopção universal da excisão total do meso-recto como Gold-standard para o tratamento do cancro do recto causou um impacto significativo na diminuição da recidiva local, no aumento da sobrevivência e no aumento de percentagem de cirurgias com conservação do esfíncter.

Objectivo

Pretende-se, com este trabalho, estudar a importância da excisão total do meso-recto, considerada a técnica recomendada para o tratamento do cancro do recto.

Desenvolvimento

Nos últimos 20 anos, houve avanços significativos no tratamento de uma neoplasia que era considerada de difícil extirpação, pois a recidiva era bastante frequente. A introdução da excisão macroscópica do meso-recto, acompanhada de optimização de esquemas

quimioradioterapêuticos e avanços nos exames de imagem para um estadiamento mais precisos, muito contribuíram para o sucesso do tratamento do cancro do recto nos dias de hoje. O apoio dos anátomo-patologistas é importante no sentido de fornecer informações diagnósticas e prognósticas, promovendo a qualidade de excisão cirúrgica e auxiliando na decisão sobre a melhor terapêutica a instituir em cada doente.

O impacto dessa evolução na abordagem do cancro do recto é significativo e vai ser abordado ao longo deste trabalho.

Conclusão

A excisão total do meso-recto é uma técnica cirúrgica recomendada para o tratamento do cancro do recto. A sua introdução mudou a abordagem cirúrgica à neoplasia, diminuindo as taxas de recidiva de 30-40% para menos de 10%, aumentou a sobrevivência aos 5 anos de 40-45% para cerca de 75%, reduziu igualmente as complicações de disfunção genito-urinária que eram bastante frequentes para cerca de 20%.

Assim, para obter sucesso no tratamento do carcinoma do recto exige-se uma equipa multidisciplinar que engloba o cirurgião, o imagiologista, o radioterapeuta, o oncologista e o anátomo-patologista.

Palavres-chave

Cancro do recto, excisão total do meso-recto, margem de ressecção circunferencial, meso-recto, tratamento do cancro rectal.

Abstract

Introduction

Colo-rectal carcinoma is the second most frequent cause of death due to cancer in the west, the incidence is increasing.

Throughout the 20th century, there was a notorious evolution in the approach of rectal cancer. In the beginning of the century, the local recurrence rate after a surgical treatment to cure the cancer were high, reflecting an inadequate approach. In the eighties, Heald found that the complete removal of the meso-rectum decreases the local recurrences, since it remove all the lympho-vascular tissues around the rectum, which is the preferential location for micro-metastasis deposition.

Therefore, the universal adoption of total meso-rectal excision as the gold-standard to cure rectal carcinoma cause a major impact in decreasing local recurrence, increasing survival and the percentage of sphincter preservation surgery.

Purpose

The purpose of this article is to study the importance of total meso-rectal excision, technique recommended for the treatment of rectal carcinoma.

Discussion

In the last twenty years, there was a notorious evolution in the approach of this neoplasm, considered as of difficult extirpation because of the high local recurrence. The introduction of macroscopic excision of the meso-rectum was accompanied by optimization of chemoradiation

technique and better imaging exams for more precise staging, contributing for the success of the treatment.

The work of the pathologist is important in the sense of providing diagnostic and prognostic information, promoting the quality of surgical excision and helping to choose the best treatment plan for each patient.

The impact of this evolution in the approach of the rectal carcinoma is important and it is discussed throughout this article.

Conclusion

Total meso-rectal excision is a surgical technique recommended to treat rectal carcinoma. This technique change the surgical approach of this tumor, decreased the local recurrence rates from 30-40% to less than 10%, increased the 5 years survival from 40-50% to 75% and also decreased the complications of genito-urinary dysfunction to around 20%.

Therefore, the success of the treatment of rectal carcinoma requires a multidisciplinary team, including a surgical team, a radiologist, a radiation oncologist, a clinical oncologist and a pathologist.

Key-words

Rectal cancer, total meso-rectal excision, circumferential resection margin, meso-rectum, rectal cancer treatment.

CANCRO DO RECTO

IMPORTÂNCIA DA QUALIDADE DA EXCISÃO MACROSCÓPICA DO MESO-RECTO

Introdução

O carcinoma colo-rectal (CCR) é a 2ª causa de morte mais frequente por cancro no Mundo Ocidental, estando a sua incidência a aumentar.

Ao longo do século XX verificou-se uma notável evolução na abordagem do cancro do recto. No início do século, a taxa de recidiva local dos doentes sujeitos ao tratamento cirúrgico para o tratamento do cancro do recto rondava os 40%, reflectindo uma abordagem inadequada da doença. Nos anos oitenta, Heald defendeu que a recidiva local não se tratava mais do que uma consequência do próprio acto cirúrgico convencional, por remoção incompleta do meso-recto (Heald et al, 1982).

Actualmente, o tratamento do cancro do recto com Excisão Total do Meso-recto é considerado o "gold standard", pois remove o tecido linfo-vascular meso-rectal e o recto em bloco, causando um impacto significativo na diminuição da recidiva local, no aumento da sobrevivência e no aumento de percentagem de cirurgias com conservação do esfíncter.

O estudo anatomo-patológico das peças de ressecção é importante no sentido de fornecer informações sobre o diagnóstico, prognóstico e a qualidade da cirurgia efectuada, interferindo na eventual terapêutica adjuvante.

Assim, com este trabalho, pretende-se estudar o contributo da Excisão Total do Meso-Recto divulgada por Heald no prognóstico dos doentes com cancro rectal.

Metodologia

A metodologia deste trabalho de revisão irá basear-se na pesquisa e revisão de artigos introduzindo as seguintes palavras nos *sites* de pesquisa de artigo científicos, nomeadamente, www.pubmed.com, www.medline.com e www.uptodate.com: Total Mesorectal Excision, Circumferential Resection Margin.

Conceito de Meso-recto

O recto é a penúltima porção do tracto digestivo, mede cerca de 15cm, estendendo-se de um plano transversal imaginário que passa pela 3ª vértebra sagrada (S3) até ao canal anal. Classicamente, divide-se em 3 porções: terço superior, terço médio e terço inferior.

Esta estrutura encontra-se protegida no interior da escavação pélvica por um tecido conjuntivo laxo e elástico que se distende de acordo com o volume rectal. O terço superior é peritoneal e os dois terços inferiores são sub-peritoneais. A serosa peritoneal cobre o terço superior nas suas faces anterior e laterais, reflectindo-se para a face posterior da bexiga (no homem) ou para a face posterior da vagina (na mulher). É importante referir que a linha de reflexão é mais baixa a nível da face anterior, formando uma linha oblíqua para cima e para trás e encontra-se a 5,5 cm da margem anal nas mulheres e a 7,5 cm da margem anal nos homens (Quirke et al, 1988).

O meso-recto é o tecido célula-adiposo que contém vasos (sanguíneos e linfáticos) e gânglios que rodeiam o recto, estendendo-se desde a bifurcação da aorta ao longo de toda a face posterior do recto e, a nível das faces anterior e laterais, encontra-se somente na metade distal do recto (metade inferior sub-peritoneal). Este termina junto ao músculo pubo-rectal na escavação pélvica. Trata-se de um tecido espesso nas suas faces posterior e laterais e fino na sua face

anterior, exigindo uma dissecção cuidadosa para a sua remoção completa. O meso-recto é rodeado por uma fásia de tecido conjuntivo resistente e elástica – a fásia própria – que se estende desde a reflexão peritoneal até à face superior do pavimento pélvico.

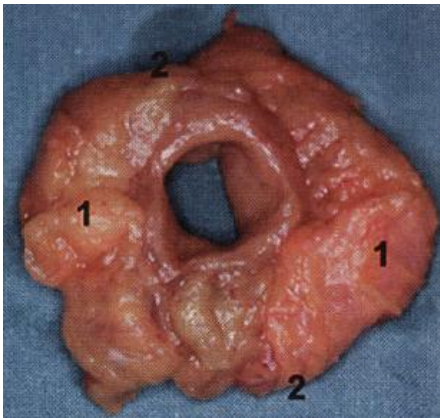


Fig. 1 - Corte horizontal do recto e do meso-recto. 1- meso-recto; 2- fásia própria (Pimentel et al, 2002).

Estadiamento

Após o diagnóstico de cancro rectal estabelecido, o passo seguinte fundamental é o estadiamento da doença, pois as várias opções de tratamento dependem em grande parte do estadio e este auxilia a determinar o prognóstico do doente.

O papel dos exames imagiológicos no estadiamento da doença é fundamental, assim, os quatro exames mais utilizados para avaliar a profundidade da invasão, o envolvimento ganglionar e disseminação metastática são: ecografia endo-rectal, ressonância magnética (RM), tomografia axial computadorizada (TAC) e a tomografia por emissão de positrões (PET).

- Tomografia axial computadorizada - TAC

A TAC é um exame fundamental no estadiamento do cancro rectal, pois fornece informações úteis sobre a possível existência de disseminação metastática à distância, oferecendo uma sensibilidade de 70-85% (Nagy, 2008). No entanto, para o estadiamento loco-regional perde a sua eficácia para os outros exames, oferecendo uma sensibilidade de apenas 52-74% para avaliar a profundidade de invasão e de 54-70% para avaliar a invasão ganglionar (Muthsuamy et al, 2007).

- Ressonância magnética - RM

A ressonância magnética é o melhor exame para avaliar a necessidade de um tratamento neo-adjuvante prévio à cirurgia curativa. As imagens permitem a visualização do tumor, a sua disposição anatómica e a sua relação com a margem de ressecção circunferencial, contribuindo para a decisão de um eventual tratamento pré-operatório com quimiorradioterapia (Brown et al, 2004).

Vários estudos mostraram a superioridade da ressonância magnética em relação à ecografia endo-rectal na acuidade diagnóstica de tumores mais avançados, no entanto, ambos os exames carecem de acuidade na avaliação do envolvimento ganglionar (Blomqvist et al, 2000; Brown et al, 2004; Bianchi et al, 2005; Muthsuamy et al, 2007).

- Ecografia endo-rectal

Trata-se de um exame com eficácia comprovada para o estadiamento pré-operatório. É um exame pouco invasivo, mostra variabilidade consoante o operador, de difícil utilização para os tumores estenosantes e não é eficaz após *down-staging* por quimiorradioterapia, pois não

distingue eficazmente o tecido fibrosado do tumor viável. Este exame é superior à ressonância magnética na avaliação dos tumores num estadio precoce (T1-T2), no entanto, não avalia o envolvimento ganglionar mais periférico como os gânglios ilíacos, mesentéricos, inguinais e retroperitoneais nem avalia o grau de invasão tumoral a nível do meso-recto (Brown et al, 2004; Muthsuamy et al, 2007; Nagy 2008).

- Tomografia por emissão de positrões - PET

A PET avalia o metabolismo de glicose das células para determinar a sua malignidade.

As três principais funções da PET são a avaliação da doença regional, da disseminação metastática e da resposta ao tratamento neo-adjuvante. Estudos recentes mostraram a importância desse exame, tendo alterado o tratamento em 17% dos doentes e alterado o estadio pré-operatório dos doentes em 40% (Nagy, 2008).

A combinação de PET e TAC melhorou a acuidade diagnóstica e a sensibilidade para a detecção de envolvimento ganglionar e de disseminação metastática, tornando-se num exame cada vez mais solicitado (Nagy, 2008; Muthusamy et al, 2007).

Actualmente, existe ainda controvérsia sobre qual a melhor classificação entre as inúmeras que existem para estadiar os doentes, determinando o tipo de tratamento e o prognóstico de forma precisa. No entanto, as mais frequentemente usadas são: Classificação de Dukes, Classificação de Astler e Coller e Sistema TNM.

Em 1932, o anatómo-patologista Cuthbert Dukes divulgou a Classificação de Dukes que ainda hoje é utilizada para estadiar os doentes com carcinoma colo-rectal. Inicialmente, essa

classificação estadiava os doentes em três estadios (A, B e C). Um novo estadio (D) foi acrescentado, mais tarde, pelo próprio autor, para a ocorrência de metastização à distância.

Estadio A	Lesões limitadas à mucosa
Estadio B	Lesões que estendem à sub-serosa, serosa ou estruturas adjacentes
Estadio C	Invasão ganglionar
Estadio D	Metástases à distância

Tabela 1 - Classificação de Dukes.

Em 1954, Astler e Coller determinaram uma nova classificação para o cancro rectal que com o tempo, foi sujeita a várias modificações, tornando-se actualmente uma das classificações mais usadas para estadiar a doença. A classificação tem 4 estadios (A, B, C e D) e os estadios B e C tem 3 sub-divisões.

Estadio A	Lesões limitadas à mucosa
Estadio B1	Lesões que atingem a muscularis própria
Estadio B2	Lesões que ultrapassam a muscularis própria
Estadio B3	Lesões que invadem estruturas adjacentes
Estadio C1	B1 com gânglios positivos
Estadio C2	B2 com gânglios positivos
Estadio C3	B3 com gânglios positivos
Estadio D	Metástases à distância

Tabela 2 - Classificação de Astler e Coller.

Entretanto, mais recentemente o AJCC e o UICC introduziram o sistema TNM para estadiar o cancro rectal em 4 estadios (I, II, III, IV) segundo a avaliação de 3 parâmetros (T- profundidade da invasão do tumor primário, N- invasão ganglionar, M- metástases à distância) (Greene, 2007). Posteriormente foi acrescentado a classificação de tumor residual (R) que é considerado o parâmetro mais importante do estadiamento cirúrgico.

Tumor (T)	
TX	O tumor primitivo não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primitivo
Tis	Carcinoma in situ
T1	Invasão tumoral da sub-mucosa
T2	Invasão tumoral da muscularis própria
T3	Tumor com invasão da muscularis mucosa até à sub-serosa ou aos tecidos pericólicos não peritonizados ou peri-rectais
T4	Perfuração tumoral do peritoneu visceral ou invasão directa das estruturas adjacentes

Gânglio (N)	
NX	Os gânglios linfáticos não podem ser avaliados
N0	Sem metástases ganglionares regionais
N1	Invasão de 1 a 3 gânglios pericólicos ou peri-rectais
N2	Invasão de 4 ou mais gânglios pericólicos ou peri-rectais

Metástases à distância (M)	
MX	A presença de metástases à distância não pode ser avaliada
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância

Tumor residual (R)	
R0	Ausência de tumor residual
R1	Tumor residual microscópico
R2	Tumor residual macroscópico

Estadio I	T1 – T2	N0	Mo
Estadio II	T3 – T4	N0	M0
Estadio III	Qualquer T	N1 – N2	M0
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M0

Tabela 3 - Sistema TNM.

Evolução da abordagem do carcinoma rectal

A abordagem cirúrgica no início do séc. XX para o tratamento do cancro do recto recorria ao acesso perineal para a excisão da formação neoplásica. Essa abordagem tinha taxas de recidiva local extremamente elevadas, não correspondendo ao tratamento mais adequado.

Assim, outras estratégias foram surgindo e, durante a maior parte do séc. XX, a operação abdomino-perineal, descrita por Ernest Miles em 1908, representou o “gold standard” com o objectivo de ressecar o tumor e diminuir a recidiva local. O princípio era baseado na noção que existia na época sobre a disseminação neoplásica, ou seja, os focos de disseminação localizavam-se predominantemente a nível dos músculos elevadores, no espaço isquio-anal e mesmo no tecido adiposo subcutâneo da região perineal, provocando recidiva tumoral local após um tratamento cirúrgico com intuito curativo. Trata-se, portanto, de uma cirurgia oncológica radical e mutilante, exigindo a remoção do cólon sigmoideu, do recto, do músculo elevador do ânus, do tecido linfo-vascular, e de toda a estrutura anal exigindo uma exteriorização definitiva do cólon – colostomia definitiva. As lesões do sistema nervoso autónomo pélvico eram frequentes com a amputação abdomino-perineal, provocando sequelas genito-urinárias como a disfunção sexual e a disfunção urinária (50-85% dos pacientes submetidos a esse tipo de cirurgia) (Pimentel et al, 2002).

Em 1923, Henri Hartmann descreve um tratamento alternativo menos agressivo e radical para as neoplasias localizadas no recto médio e superior – a Ressecção Anterior do Recto. Esse procedimento implica a utilização de um acesso abdominal e, embora inicialmente implicava a realização de uma colostomia ilíaca esquerda, actualmente restabelece-se o trânsito com uma anastomose colo-rectal ou colo-anal (Pimentel et al, 2002).

No entanto, as recidivas locais permaneciam elevadas e, conseqüentemente, a sobrevivência era baixa. Exigiu-se, assim, uma optimização do tratamento cirúrgico, em que Heald foi o pioneiro, introduzindo o princípio de Excisão Total do Meso-recto para solucionar o problema. O contributo que a nova tecnologia forneceu, nomeadamente a introdução de novos aparelhos de sutura anastomótica, melhorou a qualidade da vida dos doentes, pois permitia uma anastomose colo-rectal baixa, não necessitando de uma colostomia definitiva que causa alterações a nível psicológico grave.

Excisão Total do Meso-recto (ETM)

O carcinoma rectal, previamente à optimização recente do tratamento, tinha morbidade e mortalidade elevadas, e a recidiva local era de 29,5%. A sobrevivência aos 5 anos era de 41,6%, frequentemente resultava de uma doença avançada no momento do diagnóstico ou de uma doença recidivante local após uma cirurgia curativa (Martling et al, 2005).

Nos anos oitenta, Heald verificou que a maior parte da recidiva local situava-se na parede posterior do coto cirúrgico envolvendo o tecido adiposo linfo-vascular, o meso-recto. Considerou, então, a doença recidivante local como resultado de um tratamento inadequado, com remoção insuficiente do depósito de micro-metástases localizados predominantemente no meso-recto.

De facto, ao contrário do carcinoma do cólon, a recidiva local no carcinoma do recto constitui o cerne da morbi-mortalidade, por conseguinte, Heald descreveu em 1982 a técnica de Excisão Total do Meso-recto. Tinha como objectivo a dissecação com tesoura ou bisturi eléctrico na remoção em bloco do recto e do meso-recto sob visão directa, levando assim à diminuição da

recidiva local, ao aumento da sobrevivência e à preservação do esfíncter anal e do sistema nervoso autónomo pélvico.

Os resultados após a adopção da técnica pioneira descrita por Heald revelaram uma melhoria do prognóstico, diminuindo a recidiva local aos 5 anos para 6%, elevando a sobrevivência aos 5 anos para 68% (Heald, et al 1998). A ETM tornou-se o “gold standard” para os carcinomas localizados no terço médio e no terço inferior do recto. No terço superior deve-se proceder a uma excisão parcial do meso-recto, estendendo 5 cm abaixo do bordo inferior do tumor.

Um estudo realizado por Martling et al (2005) comparou os resultados em termos de recorrência local, disseminação metastática e sobrevivência entre os doentes submetidos a cirurgia convencional e a cirurgia com ETM. O estudo confirmou a vantagem da ETM, mostrando que a recorrência local era mais elevada nos doentes submetidos a cirurgia convencional do que na ETM (21,9% vs 8,2%). Com a adopção desta nova técnica nos hospitais de Estocolmo conseguiu-se reduzir em 20% o risco de disseminação metastática e em 20% o risco de mortalidade aos 5 anos (Martling et al, 2005). O estudo concluiu, ainda, que as indicações para quimioterapia eram as mesmas para os dois grupos de doentes, no entanto, a incidência de metastização era menor no grupo tratado com ETM, sugerindo que a recorrência local é o foco da disseminação metastática.

A introdução da ETM resultou igualmente na redução de percentagem da amputação abdomino-perineal para o tratamento do cancro rectal baixo, pois essa técnica cirúrgica associada a aparelhos de sutura anastomótica permitia a dissecação do tumor sob visão directa que facilita a posterior anastomose baixa intra-pélvica. Houve, assim, um aumento das cirurgias com preservação do esfíncter e em alguns centros especializados 75% dos carcinomas localizados no

terço inferior do recto são tratados com a preservação do mesmo (Pimentel et al, 2002). É sabido que nos doentes em que se realiza amputação abdomino-perineal, por haver maior atingimento da margem de ressecção circunferencial, há um maior risco de recidiva local, disseminação metastática e redução da sobrevivência.

Um dos objectivos da optimização da cirurgia era diminuir a impotência sexual e incontinência urinária através da preservação dos nervos pélvicos autónomos (plexo hipogástrico) que se encontram próximos da fáscia própria que envolve o meso-recto. Assim, a ETM exige uma dissecção precisa e sob visão directa em bloco do recto e do meso-recto, diminuindo a desinervação accidental da bexiga de 50-60% nas cirurgias convencionais para menos de 20% e da impotência sexual de 70-100% para menos de 30% (Maurer 2005).

Conceito da Margem de Ressecção Circunferencial (MRC)

A margem de ressecção circunferencial, igualmente descrita como margem radial ou margem lateral, é a distância obtida entre o limite externo da lesão neoplásica e a fáscia própria. Trata-se, actualmente, de um dos principais factores de prognóstico do carcinoma do recto, sendo fulcral a sua avaliação anatomo-patológica após um tratamento cirúrgico curativo. Efectivamente, a sua invasão correlaciona-se com uma maior taxa de recidiva local, contribuindo para o insucesso do tratamento curativo. O valor preditivo do envolvimento da margem de ressecção circunferencial para a recorrência local é ainda maior após o tratamento neo-adjuvante (Nagtegaal, 2008).

Nos últimos 20 anos, com a optimização da técnica cirúrgica, a melhoria da eficácia dos tratamentos adjuvantes e o aperfeiçoamento dos exames de imagens que permitiu seleccionar os doentes para tratamentos neo-adjuvantes, verificou-se uma diminuição da taxa de envolvimento

da margem de ressecção circunferencial e conseqüentemente um melhor prognóstico nos doentes com cancro rectal.

A maioria dos autores admite a distância entre a fásia própria e o limite externo do tumor inferior a 1mm como margem de ressecção circunferencial positiva (Nagtegaal et al, 2008; Leite et al, 2009; Quirke et al, 1988; Wibe et al, 2002). Vários estudos mostraram que quanto maior for a margem de ressecção circunferencial, melhor é o prognóstico (Nagtegaal et al, 2008). Estudos recentes mostraram que a taxa de recidiva local é semelhante nos indivíduos com uma margem de ressecção circunferencial entre 1mm e 2mm e inferior a 1mm. Propuseram o *cut-off point* em 2mm, não esquecendo que quanto maior for a MRC melhor é o prognóstico, assim, é útil mencionar a distância exacta nos relatórios anatomo-patológicos (Nagtegaal et al, 2002; Bernstein et al, 2009).

Consideram-se 6 formas de invasão da margem de ressecção circunferencial, apesar de em 30% verificar-se mais do que um método de envolvimento da margem (Nagtegaal et al, 2008):

1. Invasão tumoral directa
2. Invasão tumoral descontínua
3. Metástases ganglionares
4. Invasão venosa
5. Invasão linfática
6. Invasão tumoral peri-neural

O envolvimento da margem de ressecção circunferencial varia imensamente entre os diferentes centros de tratamento, com uma percentagem que varia desde 1% a 28% (Nagtegaal et al, 2008). Assim, são vários os factores que determinam a positividade da margem de ressecção

circunferencial: factores relacionados com o doente (sexo e idade), exames de imagem pré-operatória, terapia neo-adjuvante, experiência do cirurgião (que determina a qualidade da cirurgia e experiência do anatomo-patologista na avaliação da peça operatória e técnica cirúrgica utilizada (cirurgia laparoscópica vs cirurgia convencional e RAA vs AAP).

Assim, o relatório patológico da peça operatória é de importância decisiva para a orientação terapêutica, além de avaliar a qualidade da cirurgia efectuada e determinar o prognóstico do doente.

Estudo anatomo-patológico da peça operatória

Actualmente, a avaliação anatomo-patológica da peça operatória tornou-se essencial após um tratamento curativo do cancro rectal, pois fornece indicações cruciais com carácter diagnóstico e prognóstico, contribuindo para a eventual terapêutica complementar pós-operatória.

Em 1988, Quirke constatou que essa avaliação deve ser *standardizada* para tornar os resultados mais precisos, fidedignos e fundamentais para obter significado clínico.

O estudo da peça inicia-se com a avaliação macroscópica e o Dutch Colorectal Cancer Group propôs a seguinte classificação em 3 graus quanto à sua integridade, conhecido como *Meso-rectal Score* (Nagtegaal et al, 2002):

- Completo: meso-recto intacto, apresentando apenas irregularidades minor e nenhum defeito é mais profundo que 5 mm, sem conização da peça de excisão;

- Quase completo: pequena lesão no meso-recto e irregularidade da superfície do meso-recto. Ligeira conização da peça de excisão. A muscularis propria não é identificável na sua superfície à excepção ao nível da inserção do músculo elevador do ânus;
- Incompleto: presença de defeitos que atingem a muscularis propria e/ou irregularidade intensa na margem de ressecção.

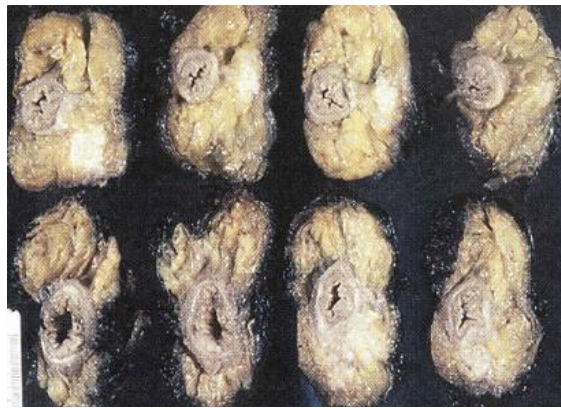


Fig.2 Avaliação anatomo-patológica pelo protocolo de Quirke (Pimentel et al, 2002).

O protocolo de Quirke considera a marcação da peça operatória com tinta da China como um dos passos fundamentais para determinar o envolvimento da margem circunferencial (Fig.2). A avaliação da margem de ressecção circunferencial deve ser realizada por um microscópio óptico com a utilização da Escala de Vernier e é importante procurar o envolvimento da MRC de forma descontínua, invasão ganglionar, linfática, vascular e peri-neural, pois tratam-se de formas alternativas à invasão directa (Quirke et al, 1988). Recomenda-se, ainda, o estudo de pelo menos 12 gânglios do tecido linfo-vascular meso-rectal.

Efectivamente, já foi comprovado que o envolvimento da margem de ressecção circunferencial pode não se localizar na região mais suspeitada a nível macroscópico. Um estudo realizado por Quirke mostrou que a avaliação cuidadosa e a avaliação microscópica adicional de lâminas levou a um aumento de envolvimento da margem de ressecção circunferencial de 6% para 27% dos doentes (Marijnem et al, 2003)

A importância dessa informação já é universalmente aceite, no entanto, estudos indicaram que a informação sobre a margem de ressecção circunferencial consta apenas em 50% dos relatórios da anatomia patológica (Nagtegaal et al, 2008), pelo que urge maiores esforços para fomentar a sua avaliação.

Em estudos multicêntricos realizados como *CR07 trial*, *Mercury study*, *CLASSIC trials* e *Dutch TME trials*, os anatomo-patologistas foram previamente instruídos para a correcta avaliação da peça operatória, mostrando que a real incidência do envolvimento da margem de ressecção circunferencial depende da qualidade e esforço efectuado na avaliação.

Margem de ressecção circunferencial e recorrência local

Após a adopção do princípio da ETM no tratamento do carcinoma rectal, a avaliação do envolvimento da margem de ressecção circunferencial tornou-se um dos parâmetros mais importantes para o prognóstico da doença e consiste num dos indicadores para o tratamento adjuvante. Assim, quando a margem de ressecção circunferencial se encontra comprometida a taxa de recorrência local é mais elevada, pois as células neoplásicas não foram completamente removidas.

Imensos estudos realizados demonstraram a correlação positiva entre o envolvimento da margem de ressecção circunferencial e a recorrência local, afectando directamente a

disseminação tumoral à distância e a sobrevivência (Quirke et al, 1986; Quirke et al, 1994; Seung et al, 2007; Adam et al, 1994). Wibe et al (2002) confirmou essa correlação num estudo que englobou 686 doentes. Nesse estudo, considerou-se como margem de ressecção circunferencial positiva quando esta apresentar entre 0-1mm. A recorrência local era superior nos doentes com margem de ressecção circunferencial positiva (22% vs 5%) e demonstrou que quanto maior for a MRC melhor é o prognóstico. O risco de disseminação metastática é igualmente superior nos indivíduos com uma margem de ressecção circunferencial positiva (40% vs 12%) e concluiu que a margem de ressecção circunferencial possui uma boa especificidade e um bom valor preditivo negativo para a recorrência local (92% e 95% respectivamente). O conhecimento dessas informações é clinicamente importante, pois selecciona os pacientes para um eventual tratamento adjuvante.

Estudos mais recentes realizados (Nagtegaal et al, 2002; Bernstein et al, 2009; Tilney et al, 2009) demonstraram que o *cut-off point* para a positividade da margem de ressecção circunferencial não deve ser 1mm, mas sim 2mm. Com uma amostragem de 2891 doentes não submetidos ao tratamento neo-adjuvante, Bernstein et al (2009) mostrou que quando os doentes apresentavam uma MRC de 0mm a recorrência local era extremamente alta (45,2%), uma MRC de 1mm conferia uma recorrência de 14,5% o que é semelhante aos doentes com uma MRC de 2mm (18%) ao contrário dos doentes com uma MRC superior a 3mm que apresentavam uma descida súbita da taxa de recorrência local (8,9%). Confirmou mais uma vez que a margem de ressecção circunferencial é inversamente proporcional à recorrência local e quanto maior for a MRC menor é a recorrência (Bernstein et al, 2009).

Nagtegaal et al (2002) mostrou noutro trabalho que uma margem positiva causada por invasão ganglionar confere um risco de recorrência local semelhante aos indivíduos com margem

negativa, sendo necessário relatar na avaliação da peça operatória, pois não confere pior prognóstico ao doente.

Noutro estudo recente confirmou que a sobrevivência aos 5 anos aumenta com o alargamento da margem de ressecção circunferencial e considera que o *cut-off point* ideal deve ser 2mm, pois verificou que para uma margem inferior a 1mm a sobrevivência era de 34,1%, uma margem de 2mm conferia uma sobrevivência de 59,2%, enquanto que uma margem entre 3-10mm a sobrevivência aumenta para 70-80% aos 5 anos (Tilney et al, 2009).

Efectivamente, a optimização do tratamento do cancro rectal com redução da recorrência local foi de extrema importância, pois aumenta a sobrevivência e reduz as complicações locais que influenciam negativamente a qualidade de vida, nomeadamente a dor pélvica intensa de difícil controlo e eventualmente a oclusão intestinal e fistulizações.

Actualmente, a responsabilidade do tratamento oncológico do recto deixou de ser unicamente dos cirurgiões, pois para obter os melhores resultados é necessária uma equipa multidisciplinar que engloba a equipa cirúrgica, o oncologista, o radioterapeuta, o anatómopatologista e o imagiologista.

A contribuição dos novos avanços tecnológicos na área de exames de imagem foi imensa, pois selecciona os doentes que beneficiam de um tratamento pré-operatório com radioquimioterapia e a necessidade de realização de uma cirurgia mais radical.

Um estudo realizado por Mercury Study Group (2006) mostrou que as imagens de ressonância magnética (RM) de alta resolução quando mostram uma margem de ressecção circunferencial negativa (<1mm), 94% das peças operatórias não vão ter envolvimento da margem de ressecção circunferencial na avaliação histo-patológica. Assim, os doentes que na RM mostram o envolvimento da margem de ressecção circunferencial beneficiam de um

tratamento pré-operatório com fins de down-sizing tumoral, na tentativa de obter uma margem livre de comprometimento. Conclui-se, então, que a RM identifica com boa acuidade a relação entre a neoplasia e a fáscia própria e classifica os doentes em dois grupos: alto risco e baixo risco (Mercury Study Group, 2006). No entanto, após a realização de radioquimioterapia, o grau de regressão tumoral é comumente sub-estimado pela RM, pois torna-se difícil a distinção entre o tumor e o tecido tumoral fibrosado não viável (Mercury Study Group 2006).

A ressonância magnética de alta resolução é, actualmente, o único exame com eficácia comprovada para estimar o *status* da margem de ressecção circunferencial.

Avaliação macroscópica da peça de excisão

A técnica cirúrgica de excisão total do meso-recto demanda uma dissecção precisa e cortante, exige treino e experiência, pois é complexa e de difícil realização devido à estrutura anatómica local. A avaliação da peça operatória é importante para analisar a qualidade da cirurgia efectuada que afecta directamente as taxas de recorrência local e a sobrevivência. Como já foi mencionado, o envolvimento da margem de ressecção circunferencial aumenta o risco de recorrência local, mas este pode ser devido ao estadio avançado do tumor ou pode ser devido a uma cirurgia sub-ótima. Mantêm-se muitas recorrências locais que não podem ser explicadas pelo *status* da margem de ressecção circunferencial. Os patologistas sugerem que a determinação de rotina da qualidade do meso-recto pode melhorar o valor prognóstico da avaliação anatomo-patológica.

De facto, a presença de irregularidade no cilindro meso-rectal é indicação de uma excisão incompleta do tumor e consequentemente aumenta o risco de recorrência local. O Dutch Colorectal Cancer Group (Nagtegaal et al, 2002) estudou a relação da integridade do meso-recto

com o prognóstico do doente. Um meso-recto completo é difícil de obter para os tumores localizados no recto inferior (39% vs 67% para os tumores do recto superior) e por uma abordagem abdomino-perineal (34% vs 73% pela ressecção anterior do recto) (Nagtegaal et al, 2002). Os tumores que apresentam uma margem de ressecção circunferencial positiva, 44% apresentam um meso-recto incompleto, sugerindo que uma percentagem significativa das margens positivas é devida a uma cirurgia sub-ótima, com excisão irregular do meso-recto. Assim, a recorrência local nos doentes com um meso-recto incompleto foi de 15% e nos doentes com meso-recto completo foi de 8,7%. Demonstrou que nos doentes que apresentam uma MRC negativa, os que tinham um meso-recto completo tinham melhor prognóstico que os que tinham um meso-recto incompleto (recorrência local: 11,4% vs 5,5%; recorrência à distância: 19,2% vs 12,2%, sobrevivência: 90,5% vs 76,9%) (Nagtegaal et al, 2002).

Um estudo recente (Leite et al, 2010) com uma amostragem de 127 doentes confirmou a importância da avaliação macroscópica da integridade do meso-recto. A recorrência local cumulativa aos 5 anos para os doentes com um meso-recto completo foi de 10% contra os 25% para os doentes com um meso-recto incompleto, sendo o impacto semelhante na sobrevivência aos 5 anos (57% meso-recto completo vs 47% meso-recto incompleto).

Ressecção anterior do recto e amputação abdomino-perineal

Vários trabalhos estudaram o prognóstico dos doentes submetidos a estes dois procedimentos. Assim, determinou-se que a amputação abdomino-perineal condiciona vários aspectos inferiores em relação a ressecção anterior do recto, nomeadamente maior número de envolvimento da margem de ressecção circunferencial e maior irregularidade macroscópica da peça operatória, o que contribui para uma maior recorrência local e sobrevivência diminuída.

Actualmente, a amputação abdomino-perineal para o tratamento do cancro rectal é utilizada quase exclusivamente para os tumores com uma localização muito baixa, próxima do canal anal, com envolvimento do esfíncter anal ou do músculo elevador do ânus. Um estudo (Nagtegaal et al, 2005) verificou que 82,3% das AAP realizadas entre 1996 e 1999 foram para tratar tumores localizados até 4,9 cm da margem anal.

O mesmo estudo verificou que a AAP condicionou uma margem de ressecção circunferencial positiva em 29% dos doentes enquanto que a RAA condicionou o envolvimento em 12% dos doentes (Nagtegaal et al, 2005). Nos doentes com uma MRC positiva, a sobrevivência aos 5 anos foi menor nos doentes submetidos a AAP (38,5% para os doentes submetidos a AAP vs 57,6% para os doentes submetidos a RAA). Os doentes nos dois grupos tem tumores em estadios semelhantes, assim a técnica operatória e a localização do tumor parecem ser responsáveis por essas diferenças.

Os avanços recentes no tratamento do cancro rectal, nomeadamente a ETM e o tratamento adjuvante, contribuiu eficazmente para erradicar os tumores localizados no terço superior e médio do recto, no entanto, os tumores localizados no terço inferior continuam a ser um desafio. Os tumores do terço inferior continuam a apresentar envolvimento da margem de ressecção circunferencial superior em relação aos tumores do terço superior e do terço médio (26,6% vs 14% e 12,6% respectivamente) e mostram maior taxa de recorrência local e sobrevivência aos 5 anos diminuída (Nagtegaal et al, 2005). Deve-se principalmente ao espaço anatómico reduzido para a ressecção cirúrgica e espessura diminuída do meso-recto o que provoca maior proximidade do tumor à margem de ressecção circunferencial, conferindo maior número de tumores localmente mais avançado.

Em 2001, Rullier et al (Rullier et al, 2001) mostrou que a radioquimioterapia neo-adjuvante permite a realização de RAA e anastomose colo-anal que preserva o esfíncter para os tumores T3 localizados a nível do terço inferior sem aumentar o envolvimento da margem de ressecção circunferencial nem a recorrência local. Propôs a utilização de tratamento neo-adjuvante para evitar recorrer a uma amputação abdomino-perineal, pois verifica-se uma redução do volume tumoral que permite a excisão da neoplasia e a anastomose colo-anal sem envolver a margem de ressecção circunferencial.

Terapêutica Neo-adjuvante e Adjuvante

Os grandes avanços no tratamento do cancro rectal não se limitaram apenas na optimização da técnica cirúrgica, mas também na adequação da radioquimioterapia, tornando-se mais eficaz e com menos toxicidade para os doentes com uma doença mais avançada.

As indicações estabelecidas no início dos anos 90 na Conferência de Consenso – NIH recomendavam a utilização de tratamento adjuvante com 5-FU e semustine acompanhado de irradiação pélvica com dose alta (45 a 55 Gy) para os doentes em estadio II e III (NIH 1990). Estas indicações basearam-se em dois ensaios de grande porte realizados nessa época que, na verdade, se limitaram a realçar os resultados positivos obtidos pela inovação da técnica cirúrgica (ETM) (Pimentel et al, 2002).

Entretanto, em 1993 foi publicado na Suécia um ensaio que comparava a recorrência local e a sobrevivência dos doentes submetidos a terapêutica pré-operatória com os doentes que receberam a terapêutica pós-operatória. Os resultados mostraram que o tratamento neo-adjuvante (pré-operatória – 25Gy numa semana) conferia vantagens em relação ao tratamento adjuvante (pós-operatória – 60Gy em 7-8 semanas), pois a recorrência local era mais elevada nos doentes

submetidos ao tratamento pós-operatório (13% vs 22%) (Frykholm et al, 1993). Esses resultados foram posteriormente confirmados por Sauer et al num estudo que incluiu 823 doentes divididos em 2 grupos, recebendo um grupo radioquimioterapia neo-adjuvante (pré-operatória) e o outro grupo radioquimioterapia adjuvante (pós-operatória). Os resultados mostraram uma clara melhoria no controlo da recorrência local no grupo submetido ao tratamento neo-adjuvante (6% vs 13%) e a toxicidade aguda de grau III e IV ocorreu em 40% dos doentes submetidos ao tratamento adjuvante e em 27% dos doentes submetidos ao tratamento neo-adjuvante. No entanto, a sobrevivência foi semelhante em ambos os grupos (Sauer et al, 2004). Outro estudo importante publicado em 2009 confirmou as vantagens do tratamento neo-adjuvante em relação ao tratamento adjuvante no controlo da doença local, no entanto, não se verifica grandes discrepâncias quanto à sobrevivência entre os 2 grupos de doentes (Sebag-Montefiore et al, 2009). Factos propostos para a superioridade da terapêutica pré-operatória em relação à terapêutica pós-operatória são vários, mas os mais plausíveis recaem na maior resposta à radioquimioterapia das células neoplásicas antes da cirurgia, pois encontram-se mais oxigenadas, permitindo uma adequada citólise tumoral (a cirurgia é um acto traumático que tem efeito na vascularização) e no longo intervalo de tempo entre a cirurgia e a radioterapia pós-operatória, podendo nesse espaço de tempo aumentar a repopulação de células tumorais para um volume incapaz de ser totalmente extirpado.

No entanto, com o desenvolvimento da técnica cirúrgica da excisão total do meso-recto que conferiu uma melhoria significativa no prognóstico da doença questionou-se a utilidade da terapêutica adjuvante. Assim, foi realizado o Dutch Trial (Kapiteijn et al, 2001) que veio a esclarecer o benefício desse tratamento. Um grupo de doentes foi submetido à excisão total do meso-recto e o outro grupo de doentes foi submetido à radioterapia pré-operatória de curta

duração e posteriormente à excisão total do meso-recto. O resultado do estudo mostra um benefício claro para os doentes submetidos à radioterapia, nomeadamente na redução da taxa de recorrência local (2,4% vs 8,2%), no entanto, a sobrevivência foi semelhante nos 2 grupos (82% vs 81,8) e apesar do *follow-up* médio ter sido relativamente curto (24,9 meses) esse resultado parece ser credível pois sabe-se que 80% das recorrências ocorrem nos primeiros 2 anos.

A resposta do tumor à radioquimioterapia é variável nos doentes e essa resposta correlaciona-se com o prognóstico da doença (Beddy et al, 2008; Quah et al, 2008). Uma resposta completa em que não se verifica nenhuma célula neoplásica viável é conseguida em cerca de 20% dos doentes submetidos à radioquimioterapia neo-adjuvante (Beddy et al, 2008). Beddy et al (2008) mostrou essa correlação entre a resposta do tumor ao tratamento e a sobrevivência aos 5 anos. Assim, a sobrevivência aos 5 anos foi de 100% nos doentes com resposta completa, 71% para os doentes com uma resposta parcial e 66% para os doentes que não obtiveram resposta à quimiorradioterapia neo-adjuvante (Beddy et al, 2008). Vários estudos prospectivos efectuados em centros de referência revelaram vantagens na terapêutica combinada de radioquimioterapia (Den Dulk et al, 2007). A eficácia da radioterapia melhora com a administração de quimioterápicos, pois possuem efeito radiosensibilizante o que promove maior resposta down-staging e down-sizing, permitindo maior número de cirurgias conservadoras do esfíncter (Den Dulk et al, 2007).

Em 2002, Marijnen et al mostrou que a radioterapia pré-operatória e pós-operatória não modificam a recorrência local se houver uma margem de ressecção circunferencial positiva, comprovando mais uma vez a importância da excisão macroscópica da cirurgia na extirpação total do tumor. Em termos de recorrência local, a radioterapia pós-operatória nos doentes que apresentaram uma margem de ressecção circunferencial positiva não se mostrou superior em

relação aos doentes tratados unicamente com cirurgia e com margem de ressecção circunferencial positiva (17,3% vs 15,7%). Quanto ao tratamento pré-operatório, este reduz a recorrência local nos doentes com uma margem de ressecção circunferencial superior a 1 mm, mas quando esta é positiva (< 1mm) a radioterapia tem efeitos mínimos e mantém-se o risco de recorrência local (Marijnem 2002).

Efectivamente, vários estudos realizados evidenciaram que o tratamento neo-adjuvante confere benefícios aos doentes com doença avançada, reduzindo o volume tumoral e promovendo *downstaging* o que facilita um procedimento conservador dos esfíncteres e diminui a recorrência local (Czito et al, 2008). As indicações mais evidentes para esse tratamento pré-operatório são: tumores localizados a menos de 10cm da margem anal e estadiados em T3 ou N+. A cirurgia diferida cerca de 6-8 semanas após o tratamento neo-adjuvante confere melhoria na sobrevivência e maximiza a resposta do tumor ao tratamento, pois concede tempo para a indução de necrose e para a redução do volume tumoral (Quah et al, 2008).

Cirurgia laparoscópica

A cirurgia laparoscópica é uma técnica recentemente aplicada para o tratamento oncológico do recto e são apontadas várias vantagens em relação à abordagem por laparotomia, nomeadamente a diminuição da sensibilidade algica pós-operatória, a regularização precoce do trânsito intestinal, a redução do tempo de internamento e uma re-inserção social facilitada. No entanto, mantêm-se reservas quando à sua segurança na extirpação do tumor, à recorrência neoplásica e aos custos consideráveis.

Em 2009, Laurent et al (Laurent et al, 2009) comparou a recorrência local e a sobrevivência dos 238 doentes com carcinoma rectal submetidos a cirurgia laparoscópica com os

233 doentes submetidos a cirurgia convencional (laparotomia). O estudo mostrou que a cirurgia laparoscópica é segura para o tratamento oncológico do recto, pois verificou-se que a recorrência local era semelhante nos 2 grupos (3,9% no grupo de laparoscopia vs 5,5% no grupo de cirurgia convencional), assim como a sobrevivência aos 5 anos (82% no grupo de laparoscopia vs 79% no grupo de cirurgia convencional). Além disso, o envolvimento da margem de ressecção circunferencial manteve-se reduzido tanto na cirurgia laparoscópica como na cirurgia convencional (7% vs 6%). A taxa de conversão de laparoscopia para laparotomia foi de 15%, no entanto, a recorrência local e a sobrevivência não são diferentes em relação aos doentes não convertidos, ao contrário dos estudos realizados por outros autores (Jayne et al 2007; Strohlein et al, 2008). Trata-se de um centro especializado para o tratamento do cancro do recto, assim, não se verificou nenhuma perfuração do recto durante a cirurgia devido à realização exaustiva de exames de imagens pré-operatórias, foi criteriosa a selecção dos doentes e as indicações para a conversão precoce foram cumpridas, por isso não houve compromisso da qualidade da cirurgia o que justifica a segurança da conversão (Laurent et al, 2009).

Na verdade, vários estudos retrospectivos (Jayne et al, 2007; Strohlein et al, 2008; Laurent et al, 2009) mostraram que a excisão total do meso-recto por via laparoscópica confere resultados equivalentes à cirurgia convencional quando realizados em centros cirúrgicos especializados, no entanto, exige-se estudos prospectivos para confirmar a segurança do procedimento de maneira a poder ser adoptada universalmente.

Conclusão

Nas últimas duas décadas, verificou-se um grande avanço no tratamento do cancro do recto, pois compreendeu-se melhor as suas características fisiopatológicas e por isso desenvolveram-se armas terapêuticas inovadoras para a sua eliminação.

Assim, houve avanços na área imagiológica que melhoraram o estadiamento do tumor e auxiliaram a selecção dos candidatos que beneficiam do tratamento pré-operatório, houve melhor compreensão biomolecular das células neoplásicas que levou ao desenvolvimento de esquemas de tratamento radioterápico que maximiza os efeitos benéficos e minimiza os efeitos deletérios e à utilização de agentes quimioterápicos eficazes. Contudo, o grande impacto verificou-se na optimização da cirurgia. De facto, a anatomia pélvica é bastante complexa e de difícil visualização, a cirurgia convencional era mutilante e radical, causava morbilidades graves como a necessidade de colostomia definitiva e a disfunção genito-urinária além de apresentar taxas de recidiva local extremamente elevadas o que compromete a qualidade de vida e a sobrevivência dos doentes. A técnica inovadora introduzida por Heald nos anos oitenta mudou o paradigma do tratamento oncológico. A excisão total do meso-recto é tecnicamente exigente, implica uma dissecação sob visão directa e a aplicação de uma dissecação precisa com tesoura ou bisturi eléctrico em bloco da estrutura e, sempre que possível, preserva o sistema nervoso autónomo pélvico.

A recidiva local era extremamente alta, encontrava-se na ordem dos 40%, não sendo por isso aceitável para o tratamento oncológico de uma neoplasia tão frequente como é o carcinoma do recto. Após a adopção generalizada dessa técnica cirúrgica, o prognóstico dos doentes com carcinoma rectal melhorou de forma significativa, a recorrência local encontra-se hoje, nos centros especializados com equipas multidisciplinares, à volta dos 5%. A sobrevivência global

aumentou de cerca de 40-45% (cirurgia convencional e tratamento pré-operatório com radioquimioterapia) para aproximadamente 75% unicamente com a adopção da ETM, a disfunção genito-urinária reduziu significativamente para a ordem dos 20% e houve um aumento da preservação esfinteriana, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida.

Concluindo, actualmente o tratamento do carcinoma do recto é da responsabilidade de uma equipa multidisciplinar que engloba o cirurgião, o imagiologista, o radioterapeuta, o oncologista e o anato-mo-patologista. Exige-se uma avaliação óptima imagiológica pré-operatória, a selecção dos doentes que beneficiam de um tratamento pré-operatório, a adopção universal da técnica inovadora que consiste na excisão total do meso-recto e do recto em bloco e posteriormente a avaliação histo-patológica da peça de ressecção.

Referências

- Adam IJ, et al. (1994), Role of Circumferential Margin Involvement in the Local Recurrence of Rectal Cancer, *Lancet*, 344:707-11;
- Beddy D, et al. (2008), A simplified tumor regression grade correlates with survival in locally advanced rectal carcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy, *Ann Surg Oncol*, 15:3471–3477;
- Bernstein T.E., et al. (2009), Circumferential Resection Margin as a Prognostic Factor in Rectal Cancer, *British Journal of Surgery*, 96:1348-1357;
- Bianchi PP, et al. (2005), Endoscopic ultrasonography and magnetic resonance in preoperative staging of rectal cancer: comparison with histologic findings. *J Gastrointest Surg*, 9(9):1222-7;

- Blomqvist L, et al. (2000), Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography, *Eur Radio*, 10(4):653-60;
- Brown G, et al. (2004), Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging?, *British Journal of Cancer*, 91:23-29;
- Czito B, Lordick F. (2008), Accomplishments in 2008 in the Adjuvant Treatment of Rectal Cancer, *Gastrointestinal Cancer Research*, 3(5):2;
- David Sebag-Montefiore, et al. (2009), Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial, *Lancet*, 373(9666): 811–820;
- Den Dulk M, Marijnen CA, et al. (2007), Risk factors for adverse outcome in patients with rectal cancer treated with an abdominoperineal resection in the total mesorectal excision trial, *Ann Surg*, 46(1):83-90;
- Frykholm GJ et al. (2004), 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 Rect.* 36(6):564-72;
- Greene RL (2007), Current TNM staging of colorectal cancer, *The Lancet Oncology*, 8(7):572-573;
- Heald RJ, Husband EM, Ryall RD (1982), The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence?, *Br J Surg*; 69(10):613-16;
- Heald RJ, et al. (1998), The Basingstoke Experience of Total Mesorectal Excision, *Arch Surg*, 133:894-898;

- Jayne DG, Guillou PJ, et al (2007), Randomized Trial of Laparoscopic-Assisted Resection of Colorectal Carcinoma: 3-Year Results of the UK MRC CLASICC Trial Group, *J Clin Oncol*, 25(21):3061-3068;
- Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al (2001), Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer, *N Engl J Med*, 345:638-646;
- Laurent C, Leblanc F, et al. (2009), Laparoscopic Versus Open Surgery for Rectal Cancer. Long-Term Oncologic Results, *Ann Surg*, 250: 54–61;
- Leite JS, Martins SC, et al. (2010), Clinical significance of macroscopic completeness of mesorectal resection in rectal cancer, *Colorectal Dis in press*.
- Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. (2003), Radiotherapy does not compensate for positive resection margin in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 55 (5):1311-1320;
- Martling A., Holm T., et al. (2005), Impact of a surgical training programme on rectal cancer outcomes in Stockholme, *British Journal of Surgery*, 92:225-229;
- Maurer CA. (2005), Urinary and sexual function after total mesorectal excision, *Recent Results Cancer Res*, 165:196-204;
- Mercury study group (2006), Clarifying margins in the multidisciplinary management of rectal cancer: the MERCURY experience, *Clin Rad* , 61:916-923;
- Mercury study group (2006), Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study, *BMJ*, 333(7572):779;

- Miles EW (1971), A Method of Performing Abdomino-Perineal Excision for Carcinoma of the Rectum, *CA Cancer J Clin*, 21:361-364;
- Muthusamy VR, et al. (2007), Optimal Methods for Staging Rectal Cancer, *Clin Cancer Res*, 13(22);
- Nagtegaal ID, et al. (2002), Circumferential Margin Involvement is Still an Important Predictor of Local Recurrence in Rectal Carcinoma. Not One Millimete but Two Millimeters is the Limit, *The American Journal of Surgical Pathology* 26(3):350-357;
- Nagtegaal ID, et al. (2002), Macroscopic Evaluation of Rectal Cancer Resection Specimen: Clinical Significance of the Pathologist in Quality Control, *J Clin Oncol*, 20:1729-1734;
- Nagtegaal ID, et al. (2005), Low Rectal Cancer: A Call for a Change of Approach in Abdominoperineal Resection. *J Clin Oncol* 23:9257-9264;
- Nagtegaal ID, et al.(2007), Combination of Tumor and Treatment Parameters Are More Discriminative for Prognosis Than the Present TNM System in Rectal Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 5 (13):1647-1650;
- Nagtegaal ID, et al. (2007), Circumferential Margin Involvement Is the Crucial Prognostic Factor after Multimodality Treatment in Patients with Locally Advanced Rectal Carcinom, *Clinical Cancer Research* 13:6617;
- Nagtegaal ID, et al. (2008), What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer., *J Clin Oncol*, 26:303-312;
- Nagy V. (2008), Updating the Management of Rectal Cancer, *J Gastrointestin Liver Dis*, 17(1):69-74;

- NIH Consens Statement (1990), Adjuvant Therapy for Patients with Colon and Rectum Cancer. 16-18;8(4):1-25;
- Pimentel J, et al. (2002), Cancro do Recto, Excisão Total do Meso-Recto, Imprensa da Universidade de Coimbra;
- P. Quirke, et al. (1988), How I do It: The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination, *Int J Colorect Dis*, 3:127-131;
- Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al (2008), Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation, *Cancer*, 113:57–64;
- Quirke P, et al. (1986), Local Recurrence of Adenocarcinoma due to Inadequate Surgical resection. Histopathological Study of Lateral Tumour Spread and Surgical Excision, *Lancet*, ii:996-9;
- Quirke P, Dixon MF, et al. (1994), Role of Circumferential Margin Involvement in the Local Recurrence of Rectal Cancer, *Lancet*, 344(8924):707-11;
- Rullier E, et al. (2001), Preoperative Radiochemotherapy and Sphincter-Saving Resection for T3 Carcinomas of the Lower Third of the Rectum. *Ann Surg*, 234(5):633–640;
- Sauer R, et al. (2004), Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer, *N Engl J Med*, 17(351):1731-1740;
- Seung Hyuk Baik, et al.(2007), Prognostic Significance of Circumferential Resection Margin Following Total Mesorectal Excision and Adjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Rectal Cancer, *Ann Surg*, 14(2);

- Strohlein M, Grutzner K, Jauch K, et al. (2008), Comparison of laparoscopic vs. open access surgery in patients with rectal cancer: a prospective analysis. *Dis Colon Rectum*, 51:385–391;
- Tilney HS (2009), The influence of circumferential resection margins on long-term outcomes following rectal cancer surgery, *Dis Colon Rectum*, 52(10):1723-9;
- Wibe A, et al. (2002), Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer, *British Journal of surgery*, 89:327-334;