



M

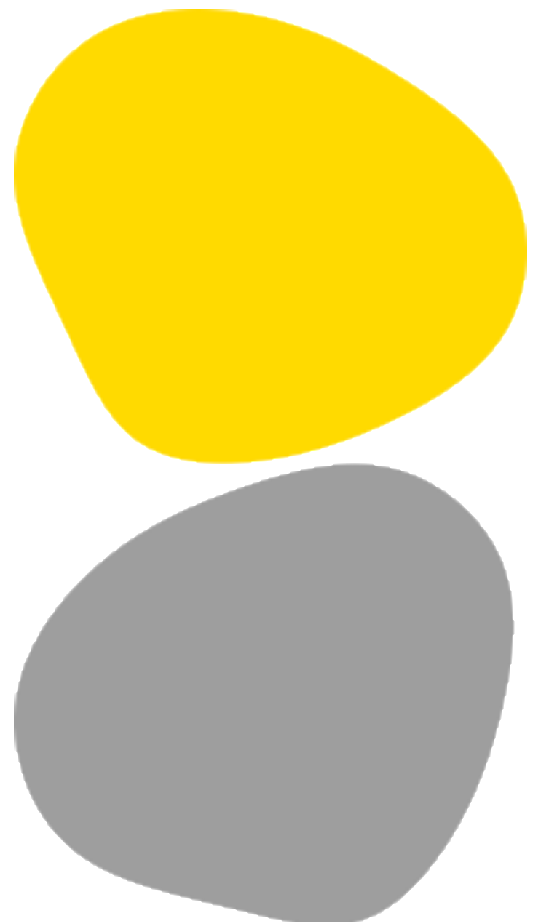
MESTRADO

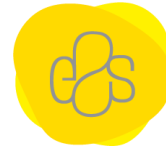
TÉCNICAS LABORATORIAIS EM BIOPATOLOGIA

Cancro do reto de estadiamento pT3: importância da caracterização da disseminação extramural

Ana Isabel Ribeiro Ferreira

09/2025



ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE

Cancro do reto de estadiamento pT3: importância da caracterização da disseminação extramural

Autor

Ana Isabel Ribeiro Ferreira

Orientador

Prof. Doutora Ana Filipa Quintela Vieira, Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

*Relatório de Estágio apresentado para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em **Técnicas Laboratoriais em Biopatologia** – Área de Especialização em **Histopatologia** pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.*



Agradecimentos

Em primeiro lugar, um agradecimento mais do que especial à minha orientadora, Professora Doutora Ana Filipa Quintela Vieira, pelo incansável apoio, orientação, sabedoria, experiência e disponibilidade manifestadas. Sem a sua colaboração, confiança, paciência e persistência, nunca teria sido possível realizar este trabalho.

Manifesto também o meu agradecimento a todo o corpo docente deste mestrado, que ao longo destes dois anos sempre esteve presente e se mostrou disponível para nos ajudar.

A todos os colegas de mestrado pelo bom ambiente ao longo da parte letiva.

A todo o Serviço de Anatomia Patológica da ULSVDL, em particular, ao Dr. Pedro Rodrigues, anatomopatologista, diretor deste serviço e meu supervisor durante o estágio, e ao Dr. Nuno Dias, anatomopatologista. A eles, um agradecimento mais do que especial, pelo incentivo, pela disponibilidade, dedicação, paciência, por todo o apoio durante a realização deste estudo.

Como os últimos são sempre os primeiros, expresso a minha gratidão à minha família, o meu pilar, sem a vossa compreensão e apoio, não teria sido possível chegar até aqui. A ti Salvador, dedico-te esta investigação. Apesar de estar sempre aqui para ti, endereço-te um pedido de desculpas pelas vezes em que foi necessário estar ausente ou recusar uma brincadeira contigo em prol de alcançar o desafio a que me propus.

“Há verdadeiramente duas coisas diferentes: saber e crer que se sabe. A ciência consiste em saber; em crer que se sabe reside a ignorância.” Hipócrates



Resumo

No Cancro do reto (CR), a categoria T3 da classificação TNM representa 60% dos casos. Existem vários estudos que demonstram que o grau de disseminação extramural está relacionado com as taxas de sobrevivência e de recorrência local.

Este estudo, teve como objetivos realizar a caracterização dos casos de CR de estadiamento pT3 da Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões, diagnosticados entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019, para verificar quais os fatores de prognóstico que influenciaram significativamente a sobrevivência dos pacientes e averiguar qual o efeito da utilização das terapêuticas. Adicionalmente, verificou-se se a subdivisão do CR de estadiamento pT3 em dois subgrupos de disseminação extramural, ≤ 5 mm ou > 5 mm, resultava em taxas de sobrevivência e de recorrência local marcadamente diferentes.

Demonstrou-se que a metastização, o subtipo histológico, o estadiamento pN e a invasão linfática, venosa e perineural foram parâmetros que influenciaram significativamente o tempo médio de sobrevivência. Constatou-se uma clara tendência para o aumento da sobrevida dos pacientes com o aumento da distância à margem de resseção circunferencial e uma predisposição para a sua diminuição nos pacientes com uma profundidade de invasão mesorretal > 5 mm.

Devido à sua relevância prognóstica, será necessário validar estes resultados numa amostra de maiores dimensões.

Palavras-chave: Cancro retal; grau de disseminação extramural; profundidade da invasão mesorretal; prognóstico; sobrevivência



Abstract

In rectal cancer (RC), the T3 category of the TNM classification accounts for 60% of cases. Several studies have shown that the degree of extramural spread is related to survival and local recurrence rates.

The objectives of this study were to characterise pT3 stage RC cases at the Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões diagnosed between January 2015 and December 2019, to verify which prognostic factors significantly influenced patient survival and to ascertain the effect of the use of therapies. In addition, it was verified whether the subdivision of pT3-stage RC into two subgroups of extramural spread, ≤ 5 mm or > 5 mm, resulted in markedly different survival and local recurrence rates.

Metastasis, histological subtype, pN staging, and lymphatic, venous, and perineural invasion were shown to be parameters that significantly influenced the mean survival time. There was a clear trend toward increased survival in patients with increased circumferential resection margin distance and a predisposition toward decreased survival in patients with mesorectal invasion depth > 5 mm.

Due to their prognostic relevance, these results will need to be validated in a larger sample.

Keywords: Rectal cancer; degree of extramural spread; depth of mesorectal invasion; prognosis; survival



Abreviaturas e Siglas

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

CCHNP – Cancro Colorretal Hereditário Não associado à Polipose

CCR – Cancro colorretal

CR – Cancro do reto

cTNM – Sistema de estadiamento TNM clínico

DII – Doenças Inflamatórias Intestinais

dMRC – Distância à margem de recessão circunferencial

EMT – Excisão mesorretal total

EUA – Estados Unidos da América

MRC – Margem de ressecção circunferencial

n – Número de casos

NOS – Sem outra especificação, do inglês *Not otherwise specified*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PIM – Profundidade de invasão mesorretal

pN – Avaliação patológica dos gânglios linfáticos regionais, do inglês *Pathological assessment of regional node involvement*

PAF – Polipose Adenomatosa Familiar

pTNM – Sistema de estadiamento TNM patológico

TNM – Tumor, gânglios linfáticos e metástases, do inglês *Tumor, Node and Metastasis*

UICC – Union for International Cancer Control

ULSVDL – Unidade Local de Saúde Viseu Dão-Lafões

ypTNM – Sistema de estadiamento TNM pós terapêutica neoadjuvante



Índice

1.	Introdução	1
1.1.	Anatomia do Intestino Grosso.....	1
1.2.	Epidemiologia e Fatores de Risco do Cancro Colorretal.....	2
1.3.	Diagnóstico do Cancro Colorretal.....	5
1.4.	Neoplasias Colorretais	6
1.5.	Macroscopia do Reto.....	7
1.6.	Estadiamento do Cancro Colorretal.....	10
1.7.	Prognóstico e Tratamento do Cancro Colorretal.....	13
1.8.	Objetivos	16
2.	Material e Métodos	17
2.1.	Amostra.....	17
2.2.	Análise estatística.....	17
3.	Resultados	19
3.1.	Caracterização da amostra.....	19
3.2.	Análise de Sobrevivência	22
4.	Discussão.....	33
5.	Conclusão	38
6.	Referências Bibliográficas.....	39
	Anexo ..	I
	Anexo 1 – Autorização para a realização do estudo na ULSVDL	II



Índice de Figuras

Figura 1: Relações anatómicas do reto com os diferentes órgãos	1
Figura 2: Número estimado de novos casos e de mortes de doentes com cancro do reto no mundo	3
Figura 3: Número estimado de novos casos de cancro do reto em Portugal.....	4
Figura 4: Representação esquemática da amostragem das margens cirúrgicas.....	9
Figura 5: Representação esquemática do sistema TNM para estadiamento do cancro colorretal.....	12
Figura 6: Representação da função de sobrevivência de acordo com a terapêutica neoadjuvante.....	23
Figura 7: Representação da função de sobrevivência de acordo com as categorias do tamanho do tumor	25
Figura 8: Representação da função de sobrevivência de acordo com as duas categorias de distância à margem de recessão circunferencial.....	28
Figura 9: Representação da função de sobrevivência de acordo com as duas categorias de profundidade de invasão mesorretal.....	29



Índice de Tabelas

Tabela 1: Parâmetros utilizados no estadiamento de lesões neoplásicas do reto.....	13
Tabela 2: Características clínicas e demográficas dos pacientes diagnosticados com CR de estadiamento pT3 na Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões.....	19
Tabela 3: Características macroscópicas das amostras dos pacientes diagnosticados com Cancro do reto de estadiamento pT3 na Unidade Local de Saúde Viseu Dão-Lafões.....	20
Tabela 4: Características microscópicas das amostras dos pacientes diagnosticados com Cancro do reto de estadiamento pT3 na Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões.....	21
Tabela 5: Sobrevivência média de acordo com as características clínicas e demográficas dos pacientes diagnosticados com Cancro do reto de estadiamento pT3 na Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões	22
Tabela 6: Sobrevivência média de acordo com as características macroscópicas das amostras dos pacientes diagnosticados com Cancro do reto de estadiamento pT3 na Unidade Local de Saúde de Viseu Dão Lafões	24
Tabela 7: Sobrevivência média de acordo com as características microscópicas apresentadas pelas amostras dos pacientes diagnosticados com Cancro do reto de estadiamento pT3 na Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões.....	26
Tabela 8: Análise da influência dos fatores de prognóstico na sobrevivência dos pacientes diagnosticados com Cancro do reto de estadiamento pT3 na Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões	27
Tabela 9: Análise da influência da terapêutica neoadjuvante na metastização em termos da sobrevida dos pacientes diagnosticados com Cancro do reto na Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões....	29
Tabela 10: Análise da influência da terapêutica adjuvante na metastização em termos da sobrevida dos pacientes diagnósticos com Cancro do reto de estadiamento pT3 na Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões.....	30
Tabela 11: Estudo do efeito dos parâmetros significativos na sobrevida dos pacientes diagnosticados com Cancro do reto de estadiamento pT3 na Unidade Local de Saúde de Viseu Dão Lafões.....	31
Tabela 12: Estudo da sobrevida dos pacientes diagnosticados com Cancro do reto de estadiamento pT3 na Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões selecionando os parâmetros significativos.....	32

1. Introdução

1.1. Anatomia do Intestino Grosso

O intestino grosso é um órgão oco que compreende os 1-1.5 m terminais do trato gastrointestinal e que se divide nas seguintes porções: cego, cólon ascendente (direito), cólon transverso, cólon descendente (esquerdo), cólon sigmoide e reto. (1,2)

O reto forma os 8-15 cm distais do intestino grosso, localiza-se na cavidade pélvica e termina no canal anal. É constituído por dois segmentos: o segmento pélvico ou reto pélvico e o segmento perineal ou canal anal. Na face anterior do reto, a reflexão peritoneal é mais baixa do que na face posterior. As superfícies anterior e lateral do terço superior e a superfície anterior do terço médio, são revestidas por peritoneu. O terço inferior é desprovido de peritoneu. Na mulher, na junção dos terços médio e inferior, o peritoneu sofre uma reflexão na face póstero-superior da vagina, para formar o fundo de saco vaginorretal (fundo de saco de Douglas) sendo que, nos homens, sofre uma reflexão na parte superior da bexiga posterior, formando o fundo de saco retovesical. O mesorreto é uma estrutura constituída por tecido adiposo, linfovascular e nervoso, mais volumosa posterolateralmente do que anteriormente, que envolve o reto de forma circunferencial, sem revestimento peritoneal. (1,2)

Anatomicamente, o reto apresenta relações com outros órgãos. Posteriormente, relaciona-se com o sacro, cóccix e diafragma pélvico. Nas mulheres, a vagina e o útero situam-se anteriormente em relação ao reto. Nos homens, a bexiga, a próstata, as vesículas seminais e os canais deferentes assumem uma posição anterior ao reto. O canal anal, está em relação com os músculos do pavimento pélvico. (1,2) A anatomia e as relações do reto com os diferentes órgãos podem ser observadas na Figura 1.

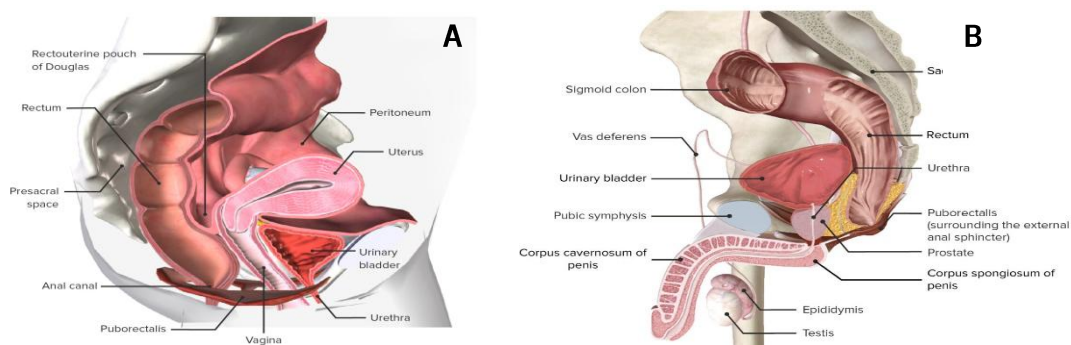


Figura 1: Relações anatómicas do reto com os diferentes órgãos na mulher (A) e no homem (B). Adaptado de (3)

A parede do reto é constituída por quatro camadas, nomeadamente a mucosa, a submucosa, a muscular própria e a serosa ou adventícia. A mucosa é formada por três componentes, o epitélio, a lâmina



própria e a *muscularis mucosae*. A mucosa é formada por epitélio cilíndrico simples, sendo que no reto, abaixo da linha pectínea, o epitélio passa a ser pavimentoso estratificado. (1,2)

O suprimento sanguíneo do reto é assegurado por ramos da artéria mesentérica inferior, com exceção da porção inferior do reto, em que o mesmo é assegurado pelas artérias retais média e inferior, que são ramos das artérias ilíacas internas. A drenagem venosa do reto é feita para as veias mesentérica inferior e ilíaca interna. (1,2)

Os gânglios linfáticos provenientes do reto drenam para os gânglios perirretais, situados no mesorreto, e daí para os gânglios da artéria mesentérica inferior, para a cadeia ganglionar hemorroidária superior e para os gânglios hipogástricos e ilíacos comuns. (1,2)

1.2. Epidemiologia e Fatores de Risco do Cancro Colorretal

A maioria dos tumores colorretais está localizada no cólon, sendo estes designados por cancro do cólon e representam cerca de 18,6% de todos os cancros na Europa. Cerca de 10,9% destes tumores localizam-se apenas no reto, sendo estes designados por cancro do reto (CR). (4,5)

O Cancro Colorretal (CCR) é o terceiro tipo de cancro mais comum e a segunda principal causa de morte no mundo e em ambos os sexos. Em 2022 foram diagnosticados 538.584 novos casos na Europa, representando cerca de 30,5% de todos os cancros desta região. (4–6) Quando se especifica para a região anatómica do reto, o CR apresenta-se como o oitavo tipo de cancro mais diagnosticado e a décima causa de morte relacionada com o cancro, em todo o mundo, e em ambos os sexos (Figura 2). (4,5)

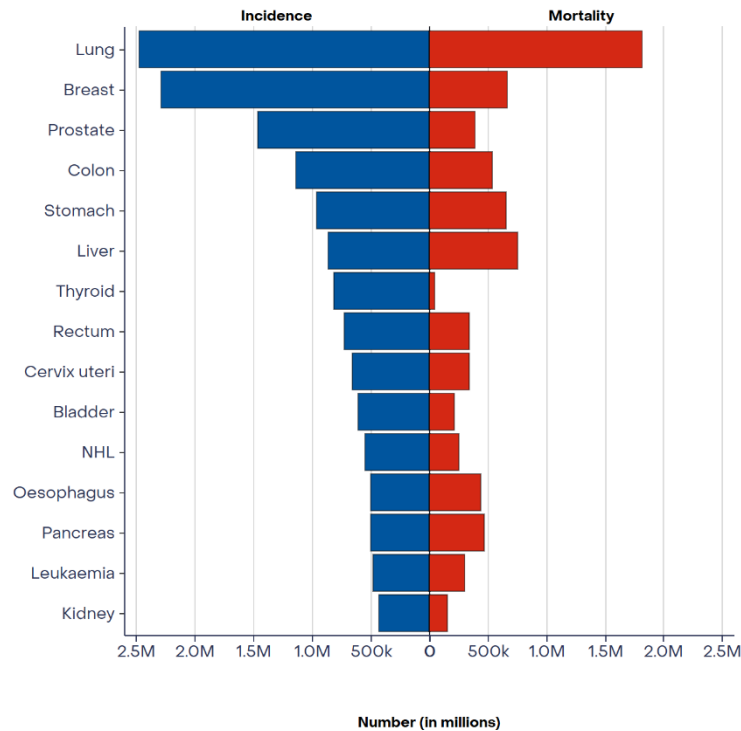
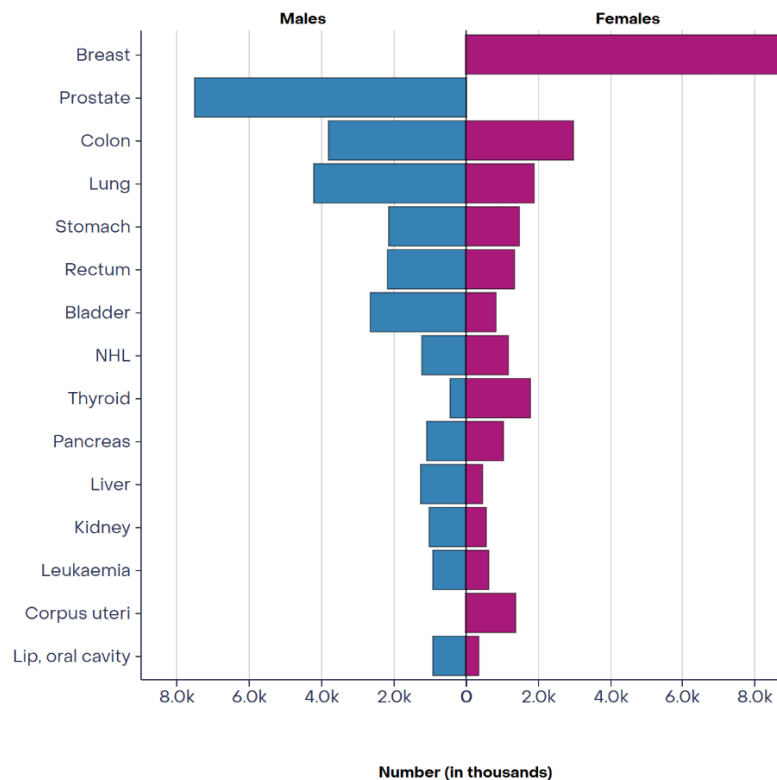


Figura 2: Número estimado de novos casos e de mortes de doentes com cancro do reto, no mundo, em ambos os sexos, em 2022. (7)

De acordo com a Organização Mundial de Saúde em 2022, foram diagnosticados no mundo e em ambos os sexos 729,833 novos casos de CR e 343,817 mortes. Está previsto um aumento de novos casos, em consequência dos programas de rastreio e dos métodos de diagnóstico precoce. (4,5) Em Portugal, o paradigma não diverge do resto do mundo. Foram diagnosticados, em 2022, cerca de 3552 novos casos CR, o que representa 13,3% de todos os tumores diagnosticados (Figura 2). A maior incidência do CR encontra-se no sexo masculino, que representa 18,7% de todos os tumores diagnosticados, sendo que o sexo feminino, representa 9% (Figura 3). (5)



Number (in thousands)

Figura 3: Número estimado de novos casos de cancro do reto em Portugal, em ambos os sexos, em 2022. (7)

Existem múltiplos fatores de risco que têm sido implicados no desenvolvimento do CR, tais como o sexo, a idade, a dieta rica em gorduras e pobre em fibras, a obesidade, o tabagismo, o consumo excessivo de álcool, o histórico familiar de CCR, algumas síndromes genéticas como a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) e a Síndrome de *Lynch*, e algumas doenças ou condições pré-existentes, com é o caso das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), nomeadamente a Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa, e os pólipos adenomatosos.

É notória a disparidade de género na incidência desta doença. No mundo, no sexo masculino, são diagnosticados 9,1 casos de CR em cada 100 000 indivíduos, já no sexo feminino são diagnosticados 5,4 casos de CR em cada 100 000 indivíduos.(5,8)

Em indivíduos com idade inferior a 50 anos, a incidência do CR tem crescido de forma exponencial, prevendo-se que as taxas aumentem 124,2% para os indivíduos com idades compreendidas entre os 20 e os 34 anos até 2030 nos Estados Unidos da América (EUA). Na Europa, as perspetivas apontam na mesma direção. (8–10)



A incidência do CR está intimamente ligada com o nível de desenvolvimento do país, sendo uma doença característica dos países desenvolvidos devido ao estilo de vida moderno (dieta, obesidade, sedentarismo, tabagismo, etc.) e à maior longevidade, que está diretamente relacionada com as melhores condições de vida, de acesso à saúde e bem-estar, que são características dessas sociedades. O excesso de gordura corporal, principalmente a abdominal, o tabagismo, o consumo excessivo de álcool, de carnes vermelhas e de alimentos processados e a diabetes tipo II, constituem fatores preponderantes no desenvolvimento deste tipo de doença. Paralelamente, há outros fatores que estão intimamente ligados à severidade do CR e à sua resistência aos tratamentos, tais como história familiar de CCR, ter familiares de primeiro grau com CCR aumenta o risco de desenvolver esta patologia, as DII, pelos seus mecanismos associados à inflamação crónica do intestino que podem levar ao desenvolvimento de displasia que é considerado um marcador pré-maligno muito importante, e os pólipos adenomatosos, que apesar de serem lesões benignas formadas por uma proliferação anormal das glândulas da mucosa intestinal, têm potencial para se tornarem malignos ao longo do tempo. (6,8,10–13)

As lesões tumorais no reto são maioritariamente de origem esporádica, apenas uma parte tem origem hereditária. (6,12) Os casos que ocorrem em indivíduos com idade inferior a 40 anos habitualmente localizam-se no cólon distal e no reto e tendem a apresentar um comportamento agressivo ou a estar associados a uma das síndromes hereditárias de CCR, sendo as mais comuns, o cancro colorretal hereditário não associado à polipose (CCHNP), também designado de Síndrome de Lynch, a PAF, a Polipose associada ao *MUTYH*, entre outras. (2,6,14)

1.3. Diagnóstico do Cancro Colorretal

O CCR pode ser diagnosticado durante a triagem de indivíduos assintomáticos ou após o paciente desenvolver sintomas. Contudo, os sintomas, na maioria das vezes, não estão relacionados com o cancro e, podem ser provocados por tumores benignos ou, ainda, por outras situações. (15,16)

A localização das lesões de CCR e o seu padrão de crescimento macroscópico revelam influência na sua apresentação clínica. Cerca de metade de todos os CCRs surgem na região retossigmoide. (2,6)

Normalmente, o CCR apresenta como sintomas a presença de sangue nas fezes (vermelho vivo ou muito escuro), alterações dos hábitos intestinais, diarreia, obstipação e/ou sensação de que o intestino não esvazia completamente, a quantidade de fezes menor do que o habitual, desconforto abdominal (dores de gases, inchaço, enfartamento e/ou câibras), cansaço constante, perda de peso inexplicada, náuseas e vômitos. (2,16–18) No entanto, geralmente, esta patologia é assintomática. Desenvolve-se de forma indiciosa, e pode por isso, não ser detetada durante longos períodos de tempo,



sendo consequentemente o seu diagnóstico efetuado em estadios avançados da doença. Quando surgem os sintomas, tais como dor abdominal, sangramento retal ou anemia, os doentes já apresentam lesões agressivas que, na maioria das vezes, já se encontram metastizadas. (6,14–17)

O estadio da doença aquando do diagnóstico está diretamente relacionado com a taxa de sobrevivência destes doentes, constituindo assim, um fator preponderante na discrepância da sobrevivência e de um elevado número de mortes. Tendo em consideração as altas taxas de incidência e mortalidade dos doentes com CCR, alguns países desenvolvidos definiram como estratégia preventiva os programas de rastreio, com o intuito de diagnosticar a doença numa fase precoce. Portugal foi um dos países onde foi desenvolvido e implementado por fases, em regiões-piloto, um programa de rastreio, que em 2018, através do Programa Nacional de Rastreio Oncológico, iniciou a sua implementação a nível nacional. Nesse programa, foram incluídos indivíduos com sintomatologia sugestiva de doença do cólon ou reto, com fatores de risco pessoais e familiares para CCR e com idade superior a 50 anos.

Em Portugal, na população assintomática (sem sintomas de doença do intestino e/ou sem CCR) com faixa etária entre os 50–74 anos sem outros fatores de risco associados que esteja inscrita numa unidade de cuidados de saúde primários, está preconizada a realização de pesquisa de sangue oculto nas fezes, de dois em dois anos. Nos doentes cujo teste primário é positivo, ou seja, onde é detetada a presença de sangue oculto nas fezes, é realizada uma colonoscopia, que consiste na observação minuciosa da mucosa, para confirmação da existência ou não de lesão. Caso se verifique a existência de lesão, a mesma será sujeita a biópsia, para posterior exame anatomopatológico, de forma a que seja confirmada microscopicamente a presença ou ausência de lesão. Se presente, são realizados exames complementares para determinar o estadio da doença e, consequentemente, a seleção do tipo de tratamento mais adequado ao doente. (8,15,16,19)

A associação entre o rastreio endoscópico e o reconhecimento de que a maioria dos CCRs se desenvolve a partir de pólipos adenomatosos constitui uma oportunidade ímpar para a sua prevenção. A sua deteção atempada e a realização da polipectomia reduzem a sua incidência em 90%. (6,15)

1.4. Neoplasias Colorretais

As doenças cirúrgicas mais frequentes do cólon e reto são as neoplasias, geralmente, pólipos adenomatosos ou adenocarcinomas. (20) A maior parte dos casos de CCR desenvolve-se a partir de pólipos adenomatosos, sendo a grande maioria destes tumores malignos adenocarcinomas, bem a moderadamente diferenciados. Estes representam cerca de 90% de todos os CCRs e, histologicamente, são caracterizados pela invasão da submucosa através da *muscularis mucosae*. (1,6,15,20)



Ainda que a maior parte dos casos seja diagnosticada como adenocarcinoma Sem outra especificação (NOS, do inglês *Not Otherwise Specified*), que é uma designação usada em anatomia patológica para descrever um tumor maligno de origem glandular quando não é possível classificá-lo em nenhum subtipo histológico específico com base nas características histológicas que apresenta, existem vários subtipos histológicos, com características clínicas e moleculares específicas, dos quais se destacam o adenocarcinoma mucinoso, o adenocarcinoma de células em anel de sinete, o adenocarcinoma medular, o adenocarcinoma serreado e o adenocarcinoma micropapilar. Os adenocarcinomas adenoma-*like*, os carcinomas adenoescamosos, os carcinomas com componente sarcomatoide e os carcinomas indiferenciados, constituem os restantes subtipos, embora sejam raros e de caracterização histológica complexa. (1,18,21)

O adenocarcinoma mucinoso é o subtipo mais comum e apresenta uma prevalência que varia entre 5 e 20%. Embora exista uma resposta relativamente fraca ao tratamento sistémico em contexto metastático, não se verificam diferenças de prognóstico quando comparado com o adenocarcinoma NOS.

O carcinoma de células em anel de sinete é um subtipo que tem uma taxa de prevalência baixa, aproximadamente 1%, e o cólon direito como localização preferencial. Habitualmente, estes tumores são diagnosticados em estadios avançados e as metástases têm um desenvolvimento rápido e em múltiplas localizações. Existe ainda uma forte associação com a síndrome de *Lynch*.

O adenocarcinoma medular representa aproximadamente cerca de 4% de todos os CCRs. Frequentemente apresenta instabilidade de microssatélites em associação com mutações no gene BRAF, e está associado a um bom prognóstico.

O adenocarcinoma serreado representa aproximadamente cerca de 10 a 15% de todos os CCRs.

O adenocarcinoma micropapilar tem uma incidência que pode variar entre 5 a 20%. O risco de metástases ganglionares é elevado, estando este subtipo habitualmente associado à presença de fatores de mau prognóstico, tais como, invasão linfática, invasão vascular extramural e invasão perineural. (18,21)

1.5. Macroscopia do Reto

O exame anatomopatológico das resseções cirúrgicas de CR apresenta um papel determinante no prognóstico do doente, assim como na seleção do tratamento adjuvante mais adequado. Uma abordagem sistemática e concisa das características do tumor no estudo macroscópico destas amostras



cirúrgicas, é fundamental para garantir que todas as informações necessárias para o diagnóstico se encontram no relatório final.

A execução de uma disseção macroscópica de forma correta e eficiente depende de um conjunto de diretrizes que visam reduzir a subjetividade interoperador. Para tal, as peças cirúrgicas, devem sofrer uma abordagem metódica e relatada com recurso aos termos técnicos recomendados, que contribuirá também para uma orientação mais adequada do doente. Para além disto, para garantir um exame completo, a amostragem deve ser executada segundo um protocolo de rotina.

Assim, durante a avaliação macroscópica destas amostras, existem características que merecem especial atenção, tais como, verificar se o tumor está confinado à parede ou se se estendeu aos tecidos perirretais, se existe invasão macroscópica das veias ou se existem outras “lesões” macroscópicas valorizáveis. A avaliação da integridade do mesorreto assume um papel de especial importância devido ao seu valor prognóstico, o plano de excisão deve remover o reto e o mesorreto (camada de tecido adiposo que envolve o reto, contendo gânglios linfáticos regionais e vasos sanguíneos) pois, se a sua excisão não for completa, deixa tecido potencialmente envolvido por tumor microscópico residual, gânglios metastizados e/ou células tumorais disseminadas, aumentando, assim, o risco de recorrência local. (2,20)

Para se proceder à avaliação da amostra, a mesma deve ser examinada sem ser aberta, e devem ser obtidas fotografias das quatro vistas (anterior, posterior, lateral direita e esquerda), bem como registada a integridade do mesorreto. É medido o comprimento e o diâmetro da peça, se presente, é medido o comprimento do mesocólon ligado ao cólon sigmoide (a partir da parede do cólon sigmoide até ao pedículo vascular) e, os esfíncteres anais são classificados, caso se trate de uma amputação abdominoperineal. As áreas suspeitas de envolvimento de tumor na superfície peritonizada, áreas de retração da serosa, devem ser pintadas com uma cor, de modo a identificar essas áreas para posterior secção. A margem cirúrgica radial (restante superfície não peritonizada), pode ser pintada de duas cores, uma cor para anterior e outra cor para posterior dado que a utilização de cores distintas auxilia a identificação da orientação da peça após secção e a sua identificação durante o exame microscópico. Se eventualmente estiverem presentes outras estruturas na amostra (como por exemplo o útero) podem ser pintadas com uma cor diferente para facilitar a sua identificação posteriormente, quer durante o exame macroscópico quer durante o exame microscópico. (20,22–24)

As margens, proximal e distal, que por vezes se encontram encerradas com agrafos, devem ser abertas cortando o mais próximo possível dessas linhas. Se o tumor estiver a 2 cm da margem mais próxima, deve-se pintar a margem de uma cor diferente, remover os 2 cm proximais da margem (com

lesão e margem), cortar perpendicularmente à margem e, de preferência, submeter totalmente (ou submeter apenas a representação mais próxima da margem). Se houver margem remanescente superior a 2 cm da lesão, um corte representativo pode ser apresentado na face. Se o tumor estiver a mais de 2 cm de uma ou ambas as margens, preferencialmente deve-se submeter a margem circunferencial (se de pequeno diâmetro) ou em alternativa um corte representativo na face ou um corte perpendicular representativo (Figura 4). (20,22–24)

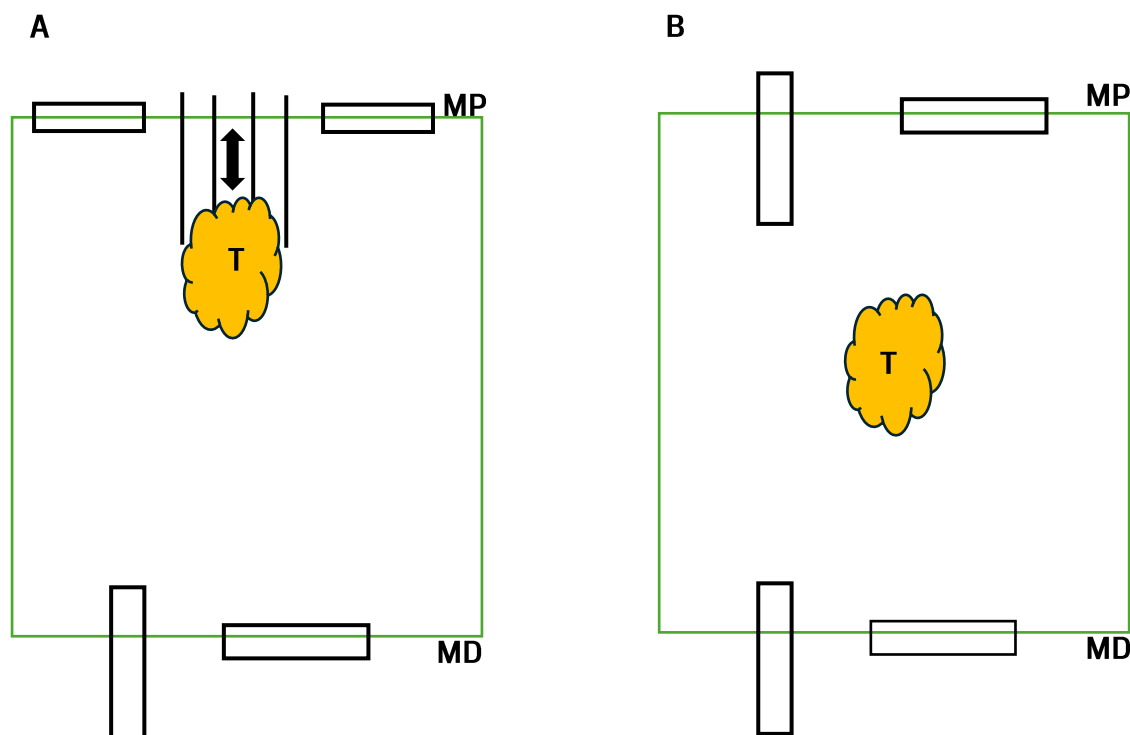


Figura 4: Representação esquemática da amostragem das margens cirúrgicas proximal e distal. A: tumor a ≤ 2 cm de uma das margens cirúrgicas; B: tumor a > 2 cm de ambas as margens. MP: margem cirúrgica proximal; MD: margem cirúrgica distal; T: tumor.

A peça é aberta longitudinalmente a partir da margem proximal, ao longo da parede anterior, apenas até 2 cm do tumor e, pela margem distal, apenas até 1–2 cm do tumor, permitindo determinar a relação do tumor ou do leito tumoral com as margens proximal e distal. A colocação de uma compressa no interior do lúmen retal é vantajosa pois irá permitir uma melhor penetração do fixador durante a fixação. (20,22–24)

A maioria dos cancros retais são submetidos a terapêutica neoadjuvante, significando que, no momento da cirurgia, pode ser visível apenas uma úlcera ou cicatriz (leito tumoral) indicando o local do tumor anterior. Se apenas for evidente o leito tumoral, toda a lesão deve ser sujeita a exame histológico.



Contudo, se o tumor residual for evidente, apenas será necessário submeter para exame histológico as secções representativas da maior profundidade de invasão. (20,22–24)

Após completa fixação em formol neutro tamponado a 10%, geralmente durante 48h, a peça deve ser seccionada transversalmente, de acordo com a técnica de Quirke, iniciando as secções pela margem distal, devendo as mesmas ser dispostas de forma sequencial para fotografar. Estas secções devem ser realizadas com 3 a 5 mm de espessura no segmento fechado da peça, onde se encontra o tumor, pois contribuem para uma melhor avaliação da integridade do mesorreto, visto que as irregularidades e defeitos podem ser mais perceptíveis. A distância mais próxima do tumor à margem de ressecção circunferencial é determinada, a localização da margem mais próxima é registada (ou seja, anterior, posterior, lateral direita, lateral esquerda), a identificação dos gânglios linfáticos e a relação destes com o tumor e a margem radial deve ser avaliada, em todas as secções realizadas. A colheita de gânglios linfáticos deve incluir a representação da margem radial, sempre que for possível e, sempre que existam gânglios intimamente relacionados ou envolvidos pelo tumor, deve ser colhido um fragmento representativo. Segundo as recomendações do AJCC 8ª edição, idealmente, devem ser isolados pelo menos 12 gânglios linfáticos, pNO com maior valor preditivo. A analogia com os resultados obtidos nos estudos imagiológicos é vantajosa. (20–25)

A seleção da amostragem representativa do tumor, durante a avaliação macroscópica, para análise microscópica, tem uma enorme influência na realização de um diagnóstico correto e preciso, sendo a etapa mais importante do exame anatomopatológico. Assim, devem colher-se: fragmentos das margens cirúrgicas proximal e distal, fragmentos representativos do tumor: maior profundidade de invasão, relação com margem radial mais próxima (se aplicável), relação com a serosa (quando está acima da reflexão peritoneal) e relação com mucosa retal adjacente. No caso de tumores submetidos a terapêutica neoadjuvante, inclusão total do leito tumoral, ou nos casos em que o tumor residual é evidente, submeter os fragmentos que representem a maior profundidade de invasão. Fragmentos representativos de outras lesões descritas, fragmentos de mucosa retal proximal e distal não envolvida pelo tumor e, gânglios linfáticos isolados e relação com margem radial (quando aplicável). (20,22–24)

1.6. Estadiamento do Cancro Colorretal

O estadiamento assume um papel fulcral na luta contra o cancro, oferecendo aos clínicos a referência e os padrões críticos para definir o prognóstico e para estabelecer a melhor abordagem terapêutica para a doença. Ao longo do tempo, os sistemas de estadiamento foram-se tornando cada vez



mais complexos, refletindo abordagens de tratamento diferenciadas e estratégias terapêuticas mais personalizadas. (6)

O sistema de estadiamento pode ser classificado de acordo com o momento em que o paciente é avaliado. O estadiamento clínico (cTNM) baseia-se no doente, no seu exame físico e nos exames imagiológicos realizados antes do início do tratamento. O estadiamento patológico (pTNM) apoia-se em informações sobre o cTNM apoiadas ou modificadas pela exploração cirúrgica e pela resseção cirúrgica dirigida ao cancro. Esta classificação é aplicável sempre que a cirurgia é realizada antes do início da radiação adjuvante ou da terapia sistémica. O estadiamento pós-terapêutica neoadjuvante (ypTNM) é utilizado nos doentes que recebem radioterapia e/ou quimioterapia pré-operatória e, permite a avaliação da resposta patológica à terapia neoadjuvante. (26)

Na prática clínica, o sistema de estadiamento tumor, nódulo e metástase (TNM, do inglês *Tumor, Node and Metastasis*) desenvolvido pelo *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* em parceria com a *Union for International Cancer Control (UICC)* é, presentemente, recomendado para adenocarcinomas do cólon e do reto e, tem por base, o tamanho e/ou a profundidade de invasão do tumor primário (T), o envolvimento de gânglios linfáticos regionais (N) e a presença ou ausência de metástases à distância (M) (Figura 5). (25)

Considerando o sistema TNM, no que diz respeito ao parâmetro T, que indica o quanto o tumor invade localmente ou outros órgãos e/ou estruturas adjacentes, os tumores podem ser classificados como Tis, T1, T2, T3 ou T4 (T4a,T4b). No caso do parâmetro N, que se refere aos gânglios linfáticos regionais, o mesmo avalia se e quantos gânglios linfáticos regionais se encontram invadidos pelo tumor, sendo classificado como N0, N1 ou N2. O parâmetro M, respeitante às metástases à distância, informa se o tumor já se espalhou para outros órgãos, e é classificado como M0 ou M1. O parâmetro pM1 só pode ser aplicado se houver confirmação histológica de metástase. (25)

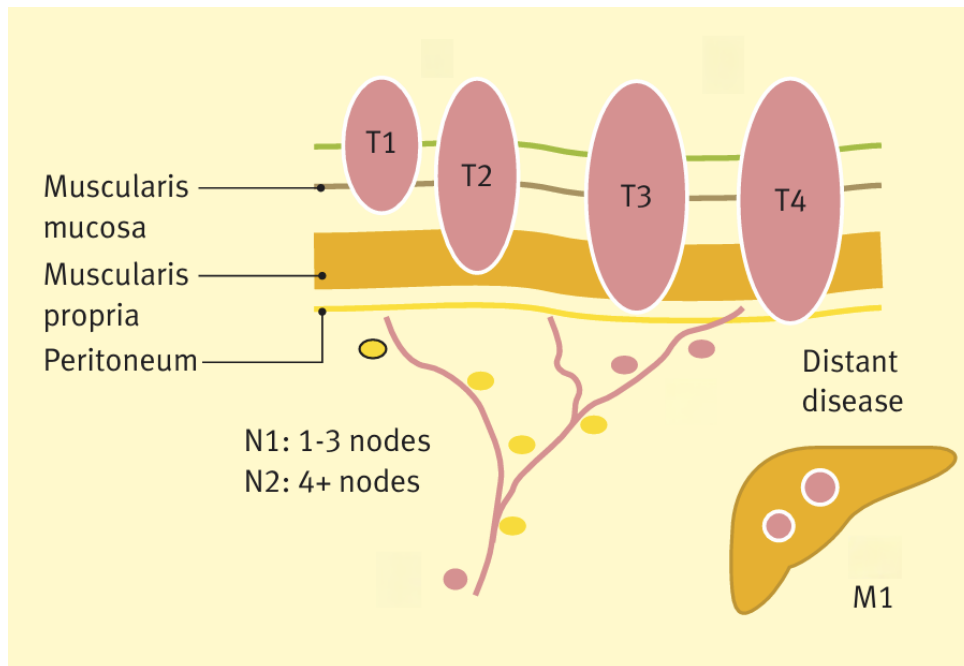


Figura 5: Representação esquemática do sistema TNM para estadiamento do cancro colorretal. T1: invasão da submucosa; T2: invasão da *Muscularis Propria*; T3: invasão dos tecidos pericólicas através da *Muscularis Propria*; T4: invasão ou aderência a outros órgãos e/ou estruturas e/ou invasão da superfície do peritoneu visceral. N0: gânglios linfáticos regionais não invadidos; N1: invasão de 1 a 3 gânglios linfáticos regionais; N2: invasão de 4 ou mais gânglios linfáticos regionais. M1: metástase à distância. Adaptado de (27)

Os diferentes estadios do CR, que se encontram representados na Tabela 1, são grupos prognósticos, alicerçados na conjugação dos estadiamentos T, N e M, sendo designados de I a IV e a sua finalidade é constituir grupos de prognóstico de fácil replicação e comunicação. (25)



Tabela 1: Parâmetros utilizados no estadiamento de lesões neoplásicas do reto.

AJCC stage	TNM stage	Definition
I	T1; N0; M0	T1: tumour invades submucosa
I	T2; N0; M0	T2: tumour invades muscularis propria
IIa	T3; N0; M0	T3: tumour invades through muscularis propria into subserosa or non-peritonealised pericolic tissues
IIb	T4; N0; M0	T4: tumour directly invades other organs or structures and/or perforates visceral peritoneum
IIIa	T1 or T2; N1; M0	T1/2; N1: metastases to 1–3 regional lymph nodes
IIIb	T3 or T4; N1; M0	T3/4; N1: metastases to 1–3 regional lymph nodes
IIIc	Any T; N2; M0	N2: metastases to ≥ 4 regional lymph nodes
IV	Any T; Any N; M1	M1: distant metastases

T, tumour; N, node; M, metastases.

Fonte: extraído de *American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system for colorectal cancer*, 8ª ed. (28)

1.7. Prognóstico e Tratamento do Cancro Colorretal

O prognóstico de uma doença consiste na avaliação da sua possível evolução, incluindo a sua duração e possíveis consequências, tendo em consideração o diagnóstico e as opções de tratamento disponíveis.

No CCR, o prognóstico depende de vários fatores. Os padrões histológicos mucinosos, emanel de sinete e pouco diferenciados são clinicamente mais agressivos e, por isso, associados a um mau prognóstico. Contudo, os fatores prognósticos mais impactantes são a profundidade de invasão e a presença ou ausência de metástases nos gânglios regionais ou à distância.(2,6)

Os tumores que não atravessam a *muscularis mucosae*, ou seja, que se encontram limitados à submucosa, apresentam taxas de sobrevivência aos cinco anos próximas dos 100%, enquanto que a invasão da submucosa ou da *muscularis propria* se traduz na redução da sobrevivência aos cinco anos para 95 e 70% a 90% respetivamente, para tumores que se encontram limitados ao local primário. A invasão da superfície serosa visceral ou de órgãos e tecidos adjacentes traduz-se numa redução ainda mais acentuada da sobrevivência. (2,6)



Adicionalmente, a presença de metástases nos gânglios linfáticos regionais, compromete ainda mais a sobrevivência dos doentes, e a presença de depósitos tumorais está associada a um prognóstico ainda pior. Como resultado, a maioria dos casos com metástases nos gânglios regionais, é submetida a tratamentos de radio e/ou quimioterapia, que tanto podem ser uma opção de tratamento neoadjuvante como adjuvante. Caso a administração do tratamento seja efetuada antes da ressecção do tumor primário designa-se por terapêutica neoadjuvante. (2,6)

Existem ainda uma série de outros fatores de prognóstico importantes, o envolvimento das margens cirúrgicas e/ou da serosa e perfuração da parede pelo tumor, a profundidade de invasão mesorretal (PIM), a classificação do tumor, a invasão linfática, a invasão perineural e a invasão vascular, nomeadamente a invasão venosa extramural.

O envolvimento microscópico da margem de ressecção circunferencial (MRC) é considerado como margem negativa (R0) quando a distância entre o tumor e o plano de ressecção é superior a 1mm, se essa distância for menor ou igual a 1 mm estamos perante uma margem positiva (R1). O envolvimento macroscópico da MRC é considerado como margem positiva (R2) quando a distância entre o tumor e o plano de ressecção é menor ou igual a 1 mm. Uma MRC positiva está intimamente relacionada com recidiva local e diminuição da sobrevida. (2,6,9)

Existem vários estudos que avaliaram o grau de disseminação extramural histopatológico medido em milímetros e que demonstraram que este fator de prognóstico foi estatisticamente significativo para a sobrevivência e para a recorrência local. Através da análise destes estudos, foi possível constatar ainda que a subdivisão do CR da categoria T3 em dois subgrupos de disseminação extramural, ≤ 5 mm ou > 5 mm resultou em taxas de sobrevivência e recorrência local significativamente diferentes. Contudo, os dados foram insuficientes para permitir a validação de qualquer subdivisão maior. A medição da extensão da disseminação extramural por ressonância magnética antes de qualquer tratamento foi concordante com a medição histopatológica na peça cirúrgica com uma precisão de 1 mm. Tendo em conta que a categoria T3 da classificação TNM inclui mais de 60% de todos os casos de CR, a extensão da disseminação extramural no CR T3 medida em milímetros assume-se como um fator de prognóstico com elevada importância. (2,6,9,29,30)

A classificação do tumor é importante na medida em que os tumores de alto grau são mais agressivos do que os de baixo grau (engloba os tumores bem e moderadamente diferenciados). Outros fatores prognósticos englobam a idade do paciente, onde pacientes muito jovens ou idosos apresentam pior prognóstico, e o sexo, com melhor prognóstico nas mulheres. (2,6,9)



O recurso a uma técnica cirúrgica padronizada para a ressecção do tumor, a excisão mesorretal total, gerou uma evolução do tratamento do CR nos últimos quarenta anos. A melhor compreensão da oncologia cirúrgica do CR bem como o advento de terapias neoadjuvantes e adjuvantes como complemento à cirurgia, tornaram possível uma abordagem multidisciplinar da gestão da doença. (2,6,9)

A seleção do tratamento dos doentes com CR é realizada após uma avaliação por parte de uma equipa multidisciplinar, formada por profissionais de várias áreas, que, conjuntamente, decidem o tratamento mais adequado para o doente. Essa decisão tem em conta o estadiamento da lesão e o estado geral do utente pois, a existência de comorbilidades, pode influenciar o resultado dos tratamentos. O tratamento primordial de doentes com CR é a cirurgia. O seu principal objetivo é conseguir a excisão completa do tumor e do mesorreto circundante com uma margem livre de tumor (ressecção R0) bem como de possíveis metástases de gânglios regionais. A eleição do procedimento cirúrgico depende da localização e do tamanho/profundidade de invasão do tumor, podendo este ser uma ressecção anterior do reto ou uma amputação abdomino-perineal (para tumores localizados abaixo da reflexão peritoneal). A integridade do mesorreto está diretamente relacionada com o plano cirúrgico em que o reto e o mesorreto foram ressecados. A excisão mesorretal total (EMT), onde o tumor é ressecado com todos os gânglios linfáticos associados, continua a ser considerada o *gold standard* para a ressecção curativa, proporcionando uma redução drástica das taxas de recorrência local, metastização à distância e melhores resultados em termos de sobrevivência. (2,9,13,14,16,20,31,32)

No entanto, nos doentes com CR T3, T4 ou com gânglios metastizados, a terapia neoadjuvante transformou-se no tratamento de eleição. A resposta completa a esta terapia, ou seja, ausência completa de tumor residual, é verificada em até 30% dos doentes. A administração de quimioterapia adjuvante será realizada em doentes com CR em estádios avançados, com envolvimento ganglionar ou metástases à distância. (2,16,31)

Muitos doentes com CR, desenvolvem metástases nos gânglios regionais e hepáticas, que são consideradas um indicador de mau prognóstico. No entanto, em alguns doentes, foi possível demonstrar que a ressecção de metástases hepáticas, principalmente naqueles em que é exequível uma margem livre de tumor superior a 1cm, prolonga a sua sobrevivência. (2)

Presentemente, a caracterização molecular do tumor pode ser proveitosa para orientar a abordagem terapêutica específica. As terapias moleculares dirigidas, na maioria das vezes em combinação com a quimioterapia convencional, constituem uma opção para o tratamento destes doentes. Tendo em conta que, em cerca de 40% dos CCRs, sobretudo com lesões metastáticas, foram encontradas mutações no gene *KRAS*, o estudo molecular destes doentes torna-se impreterível.



Doentes que apresentam mutações nos genes *RAS* e *BRAF* não responderão às terapêuticas anti-receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). (2,6,33)

1.8. Objetivos

Devido à sua relevância prognóstica para a recidiva local, metástases e sobrevivência, a existência de informações detalhadas sobre o estado da MRC assume um papel fundamental para o tratamento atual do CR. Não obstante, no estadiamento pT3, a avaliação da PIM também é considerada um fator prognóstico relevante. Existem vários estudos que demonstraram que a subdivisão do CR de estadiamento pT3 em dois subgrupos de disseminação extramural, ≤ 5 mm ou > 5 mm, resultou em taxas de sobrevivência e recorrência local significativamente diferentes. Os dados destes estudos foram insuficientes para permitir a validação de qualquer subdivisão maior, tendo proporcionado a maior discriminação de recorrência local e sobrevivência, a subdivisão de T3 ≤ 5 mm ou > 5 mm. (2,6,9,29,30) Assim, com a realização do presente estudo, pretendeu-se realizar a caracterização demográfica e clínico patológica dos casos de CR de estadiamento pT3 da Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões (ULSVDL), diagnosticados no período entre 1 de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2019, verificar quais os fatores de prognóstico que influenciaram de forma significativa o tempo médio de sobrevivência dos pacientes e averiguar qual o efeito da utilização das terapêuticas neoadjuvantes e adjuvantes. Adicionalmente, foi objetivo do estudo verificar se a subdivisão do CR de estadiamento pT3 em dois subgrupo de disseminação extramural, ≤ 5 mm ou > 5 mm, resultou em taxas de sobrevivência e de recorrência local marcadamente diferentes.



2. Material e Métodos

2.1. Amostra

Foi feito um estudo retrospectivo que incluiu pacientes diagnosticados com carcinoma do reto de estadiamento pT3 entre 1 de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2019, no Serviço de Anatomia Patológica (SAP) da ULSVDL. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da ULSVDL, este foi autorizado com o número I14811-202504. (Anexo 1)

Os dados demográficos e clínico-patológicos dos pacientes foram sistematizados numa base de dados construída no programa *Excel*. Todos os dados foram recolhidos nas bases de dados do SAP, através da leitura do relatório anatomopatológico e do processo clínico. Foram registados, o género do paciente, a idade aquando do diagnóstico, a data de diagnóstico histopatológico, o tipo de peça, a localização e o tamanho do tumor, a profundidade de invasão mesorretal (PIM), distância à margem de receção circunferencial (dMRC), a integridade do mesorreto, o número total de gânglios linfáticos regionais colhidos, o número de gânglios linfáticos regionais metastizados, a presença ou ausência de depósitos tumorais, o número de depósitos tumorais, a existência ou não de invasão linfática, venosa ou perineural, a realização de terapêutica neoadjuvante e/ou terapêutica adjuvante, o tipo e o grau de diferenciação histológicos, o estadiamento pN, a existência ou não de metástases à distância e a data do último *follow-up* ou do óbito.

A dMRC foi medida em milímetros e definida como a distância mais curta entre o tumor e o plano de resseção. A PIM foi medida a partir do bordo externo da camada muscular própria até à infiltração máxima do tumor, em milímetros.

O envolvimento da MRC foi determinado pela presença de células tumorais microscópicas na superfície pintada ou a uma distância menor ou igual a 1mm para disseminação direta do tumor (R1) ou pela presença de tumor residual visível macroscopicamente na MRC (R2).

O estadiamento das peças cirúrgicas foi definido segundo o *AJCC Cancer Staging Manual*, 8.^a ed. (25)

2.2. Análise estatística

Para a gestão dos dados e análise estatística foi utilizado o programa SPSS versão 29.0.1.0 (IBM® SPSS® *statistics*).

Os resultados foram apresentados sob a forma de percentagens ou médias.



Foi efetuada a análise estatística descritiva relativamente às características clínicas, demográficas, macroscópicas e microscópicas das amostras. O número de casos (n) variou consoante o parâmetro avaliado, uma vez que, em algumas amostras, a informação estava omissa no relatório anatomopatológico, não sendo por isso possível o registo da informação relativa ao parâmetro em causa.

Os parâmetros idade e tamanho do tumor foram categorizados usando como *cut-off* o valor aproximado da média. O parâmetro número total de gânglios linfáticos isolados foi categorizado pelo *cut-off* ≤ 11 ou ≥ 12 . O parâmetro MRC foi categorizado pelo *cut-off* > 1 mm (margem negativa) e ≤ 1 mm (margem positiva). O parâmetro PIM foi categorizado pelo *cut-off* ≤ 5 mm ou > 5 mm.

A taxa de sobrevivência global foi obtida através do cálculo da diferença entre a data do último *follow-up* ou de óbito e a data de diagnóstico histopatológico.

A análise de sobrevivência dos pacientes segundo os parâmetros em estudo na presente investigação foi realizada com recurso ao teste de *Log Rank*. O estudo do efeito dos parâmetros na sobrevivência dos pacientes foi avaliado pelo teste de *Wald*.

Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.



3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

No período entre 1 de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2019, foram diagnosticados 153 casos de CR, dos quais 86 corresponderam a CR de estadiamento pT3. No total de 86 amostras do estudo de onde se destaca a maioria corresponderem a pacientes do sexo masculino (65,1%) com idades compreendidas entre os 34 e os 94 anos. Todas as características clínicas e demográficas encontram-se apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Características clínicas e demográficas dos pacientes diagnosticados com CR de estadiamento pT3 na Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões.

Parâmetro (n = 86)	Número de casos (Percentagem)
Idade (anos)	N (%)
Média	69
Mediana (mínimo-máximo)	71 (34-94)
Sexo	
Feminino	30 (34,9)
Masculino	56 (65,1)
Metástases	
Sim	40 (46,5)
Não	46 (53,5)
Terapêutica neoadjuvante	
Sim	46 (53,5)
Não	40 (46,5)
Terapêutica adjuvante	
Sim	59 (68,6)
Não	27 (31,4)
Recidiva local	
Sim	7 (8,10)
Não	79 (91,9)



Na Tabela 3 encontram-se retratadas as características macroscópicas das amostras em estudo. Verificou-se que a maioria dos tumores se localizavam no reto alto e apresentavam um tamanho médio de 31,5 mm e que, na maioria das amostras, a excisão mesorretal foi completa e o número total de gânglios linfáticos isolados foi ≥ 12 .

Tabela 3: Características macroscópicas das amostras dos pacientes diagnosticados com Cancro do reto de estadiamento pT3 na Unidade Local de Saúde Viseu Dão-Lafões.

Parâmetro (N)	Número de casos (Percentagem)
Localização do tumor (86)	N(%)
Reto alto	48 (55,8)
Reto médio	12 (14,0)
Reto baixo	26 (30,2)
Tamanho do tumor em mm (81)	
Média	31,5
Mediana (mínimo-máximo)	30 (10-70)
Excisão mesorretal (65)	
Completo	58 (67,4)
Parcialmente completo	3 (3,5)
Incompleto	4 (4,7)
Nº de gânglios linfáticos isolados (86)	
≤ 11	33 (38,4)
≥ 12	53 (61,6)

As características microscópicas das amostras encontram-se representadas na Tabela 4. Constatou-se que a grande maioria dos tumores foram classificados como adenocarcinoma *NOS* moderadamente diferenciados.



Tabela 4: Características microscópicas das amostras dos pacientes diagnosticados com Cancro do reto de estadiamento pT3 na Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões.

Parâmetro (N)	Número de casos (Percentagem)
Subtipo histológico (86)	N (%)
ADC NOS	81 (94,2)
ADC MC	4 (4,70)
ADC NOS_MC	1 (1,20)
Grau de diferenciação (77)	
Bem diferenciado	5 (5,80)
Moderadamente diferenciado	71 (82,6)
Pouco diferenciado	1 (1,20)
Gânglios linfáticos metastizados (86)	
Sim	32 (37,2)
Não	54 (62,8)
Estadiamento pN (86)	
N0	51 (59,3)
N1	21 (24,4)
N2	14 (16,3)
Depósitos tumorais (86)	
Sim	11 (12,8%)
Não	75 (87,2)
Invasão linfática (86)	
Sim	34 (39,5)
Não	52 (60,5)
Invasão venosa (86)	
Sim	28 (32,6)
Não	58 (67,4)
Invasão perineural (86)	
Sim	12 (14,0)
Não	74 (86,0)
MRC (67)	
Positiva (≤ 1 mm)	8 (9,30)
Negativa (> 1 mm)	59 (68,6)
PIM (25)	
≤ 5 mm	14 (16,3)
> 5 mm	11 (12,8)

ADC NOS – Adenocarcinoma *not otherwise specified*; ADC MC – Adenocarcinoma mucinoso; ADC NOS_MC – Adenocarcinoma *not otherwise specified* com focos de padrão mucinoso; N – Número amostras; CR – MRC – Margem de resseção circunferencial; PIM – Profundidade de invasão mesorretal.



3.2. Análise de Sobrevivência

Procedeu-se à avaliação do tempo médio de sobrevivência dos pacientes de acordo com as características clínicas e demográficas apresentadas pelas amostras em estudo. Verificou-se que nos pacientes que não apresentaram metastização o tempo médio de sobrevivência foi significativamente superior ao dos pacientes que apresentaram metastização ($p = 0,041$). Não obstante, no que diz respeito à idade, sexo, terapêutica adjuvante e recidiva local, não se observaram diferenças estatisticamente significativas no tempo médio de sobrevivência entre pacientes dos diferentes grupos (Tabela 5).

Tabela 5: Sobrevivência média de acordo com as características clínicas e demográficas dos pacientes diagnosticados com Cancro do reto de estadiamento pT3 na Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões.

Parâmetro (N)	N (%)	Sobrevivência (Dias)	Valor de p
Idade (86)			
≤ 70 anos	41 (47,7)	2017	0,498
≥ 71 anos	45 (52,3)	1738	
Sexo (86)			
Feminino	30 (34,9)	2062	0,465
Masculino	56 (65,1)	1767	
Metástases (86)			
Sim	40 (46,5)	1688	0,041*
Não	46 (56,5)	2039	
Terapêutica neoadjuvante (86)			
Sim	46 (53,5)	2133	0,091
Não	40 (46,5)	1592	
Terapêutica adjuvante (86)			
Sim	59 (68,6)	2013	0,286
Não	27 (31,4)	1588	
Recidiva local (86)			
Sim	7 (8,1)	1946	0,672
Não	79 (91,9)	1876	

*Significativo quando $p < 0,05$.



Apesar de as diferenças de sobrevivência entre os pacientes que foram ou não submetidos a terapêutica neoadjuvante não se terem revelado estatisticamente significativas ($p = 0,091$), demonstraram uma clara tendência do aumento do tempo médio de sobrevivência dos pacientes que foram submetidos a este tipo de tratamento (Figura 6).

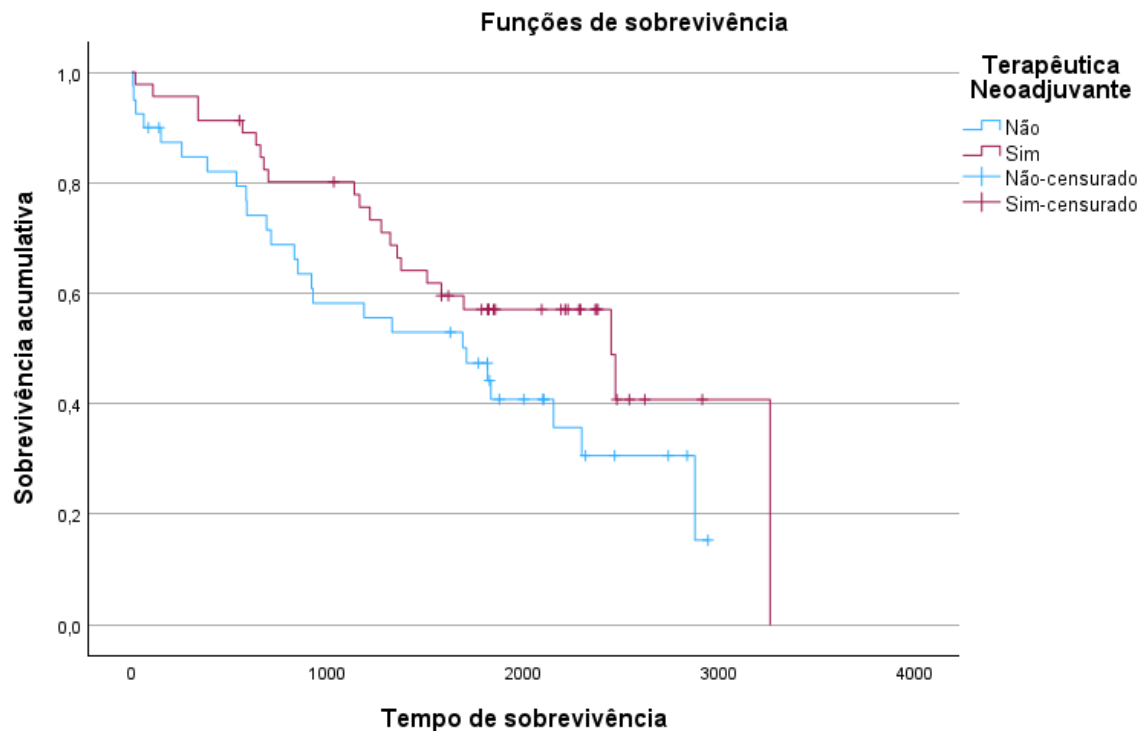


Figura 6: Representação da função de sobrevivência de acordo com a terapêutica neoadjuvante.

No que diz respeito às características macroscópicas, foi avaliado o tempo médio de sobrevivência dos pacientes de acordo com as características macroscópicas apresentadas (Tabela 6). Verificou-se que a localização do tumor, a excisão mesorretal e o número de gânglios linfáticos isolados não revelaram ter um impacto estatisticamente significativo na alteração do tempo médio de sobrevivência dos pacientes.



Tabela 6: Sobrevivência média de acordo com as características macroscópicas das amostras dos pacientes diagnosticados com Cancro do reto de estadiamento pT3 na Unidade Local de Saúde de Viseu Dão Lafões.

Parâmetro (N)	N (%)	Sobrevivência (Dias)	Valor de <i>p</i>
Localização do tumor (86)			
Reto alto	48 (55,8)	1742	0,885
Reto médio	12 (14,0)	1511	
Reto baixo	26 (30,2)	1920	
Tamanho do tumor (81)			
≤ 29mm	40 (49,4)	2186	0,131
≥ 30mm	41 (50,6)	1699	
Excisão mesorretal (65)			
Completa	58 (89,2)	1938	0,382
Parcialmente completa	3 (4,6)	1586	
Incompleta	4 (6,2)	1115	
Número de gânglios isolados (86)			
≤ 11	33 (38,4)	1744	0,445
≥ 12	53 (61,6)	1988	

mm – milímetros; *Significativo quando $p < 0,05$.

Contudo, observou-se que as diferenças de sobrevivência entre as duas categorias de tamanho do tumor demonstraram uma tendência do aumento do tempo médio de sobrevivência dos pacientes cujo tumor não ultrapassava os 29 mm ($p = 0,131$) (Figura 7).

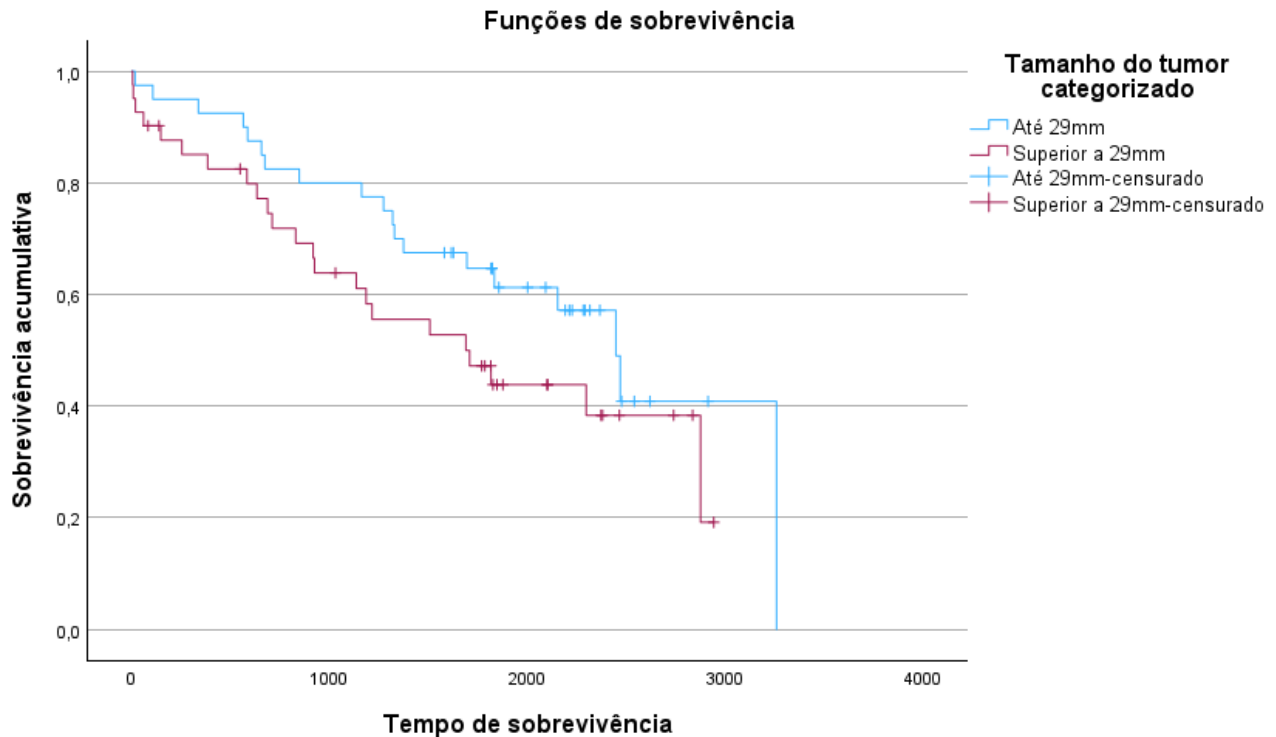


Figura 7: Representação da função de sobrevivência de acordo com as duas categorias do tamanho do tumor.

No que diz respeito às características microscópicas, o tempo médio de sobrevivência foi avaliado de acordo com as características microscópicas apresentadas pelas amostras (Tabela 7). Verificou-se que tanto o subtipo histológico como o estadiamento pN se traduziram em tempos médios de sobrevivência marcadamente diferentes ($p = <0,001$). Não obstante, confirmou-se ainda que os pacientes que apresentaram gânglios metastizados, invasão linfática, invasão venosa ou invasão perineural têm um tempo médio de sobrevivência consideravelmente menor do que os que não apresentaram ($p = 0,019$, $p = 0,007$, $p = <0,001$ e $p = 0,032$, respetivamente).



Tabela 7: Sobrevivência média de acordo com as características microscópicas apresentadas pelas amostras dos pacientes diagnosticados com Cancro do reto de estadiamento pT3 na Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões.

Parâmetro (N)	N (%)	Sobrevivência (Dias)	Valor de p
Subtipo histológico (86)			
ADC NOS	81 (94,2)	1911	<0,001*
ADC MC	4 (4,7)	1857	
ADC NOS_MC	1 (1,2)	7	
Grau de Diferenciação (77)			
Bem diferenciado	5 (6,5)	2072	0,068
Moderadamente diferenciado	71 (92,2)	1753	
Pouco diferenciado	1 (1,3)	336	
Gânglios Metastizados (86)			
Sim	32 (37,2)	1500	0,019*
Não	54 (62,8)	2002	
Estadiamento pN (86)			
N0	51 (59,3)	2032	<0,001*
N1	21 (24,4)	1899	
N2	14 (16,3)	1047	
Depósitos tumorais (86)			
Sim	11 (12,8)	1663	0,613
Não	75 (87,2)	1920	
Invasão linfática (86)			
Sim	34 (39,5)	1406	0,007*
Não	52 (60,5)	2183	
Invasão venosa (86)			
Sim	28 (32,6)	1272	<0,001*
Não	58 (67,4)	2219	
Invasão perineural (86)			
Sim	12 (14,0)	1235	0,032*
Não	74 (86,0)	2001	

ADC NOS – Adenocarcinoma *not otherwise specified*; ADC MC – Adenocarcinoma mucinoso; ADC NOS_MC – Adenocarcinoma *not otherwise specified* com focos de padrão mucinoso; *Significativo quando $p < 0,05$.

A análise do tempo médio de sobrevivência dos pacientes considerando os parâmetros analisados no presente estudo que são tidos como fatores de prognóstico no CR foram compilados na Tabela 8. De salientar que, no presente estudo, apenas o subtipo histológico, a presença de metástases, o estadiamento pN, os gânglios metastizados, a invasão linfática, a



invasão venosa e a invasão perineural se revelaram fatores prognósticos significantes para a sobrevivência dos pacientes.

Tabela 8: Análise da influência dos fatores de prognóstico na sobrevivência dos pacientes diagnosticados com Cancro do reto de estadiamento pT3 na Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões.

Fatores (N)	Sobrevivência (Dias)		
	Média (Intervalo de Confiança de 95%)	Valor de <i>p</i>	
Idade (86)	≤ 70 anos	2017 (1648-2385)	0,498
	≥ 71 anos	1738 (1399-2077)	
Sexo (86)	Feminino	2062 (1592-2532)	0,465
	Masculino	1767 (1481-2053)	
Tamanho do tumor (81)	≤ 29mm	2186 (1809-2564)	0,131
	≥ 30mm	1699 (1347-2052)	
Subtipo histológico (86)	ADC NOS	1911 (1638-2184)	<0,001*
	ADC MC	1857 (917-2797)	
	ADC NOS_MC	7 (7-7)	
Grau de diferenciação (77)	Bem diferenciado	2072 (1325-2820)	0,071
	Moderadamente diferenciado	1753 (1496-2029)	
	Pouco diferenciado	336 (336-336)	
Metástases (86)	Sim	1688 (1348-2028)	0,041*
	Não	2039 (1698-2380)	
Estadiamento pN (86)	N0	2032 (1742-2322)	<0,001*
	N1	1899 (1320-2478)	
	N2	1047 (585-1509)	
Gânglios Metastizados (86)	Sim	1500 (1085-1915)	0,019*
	Não	2002 (1720-2285)	
Invasão Linfática (86)	Sim	1406 (1055-1757)	0,007*
	Não	2183 (1851-2516)	
Invasão Venosa (86)	Sim	1272 (940-1603)	<0,001*
	Não	2219 (1893-2544)	
Invasão Perineural (86)	Sim	1235 (889-1581)	0,032*
	Não	2001 (1707-2295)	
MRC (67)	Positiva	1284 (472-2097)	0,196
	Negativa	2007 (1676-2337)	
PIM (25)	≤ 5mm	1968 (1408-2528)	0,606
	> 5mm	1504 (936-2072)	

ADC NOS – Adenocarcinoma *not otherwise specified*; ADC MC – Adenocarcinoma mucinoso; ADC NOS_MC – Adenocarcinoma *not otherwise specified* com focos de padrão mucinoso; MRC – Margem de resseção circunferencial; PIM – Profundidade de invasão mesorretal; *Significativo quando $p < 0,05$.

Foi possível verificar que a diferença do tempo médio de sobrevivência dos pacientes das duas categorias de MRC, demonstrou uma clara tendência para aumentar com o aumento da dMRC. Adicionalmente, os pacientes com uma MRC negativa (> 1 mm) exibiram um aumento no tempo de sobrevivência quando confrontados com os pacientes com uma MRC positiva (≤ 1 mm) (Figura 8).

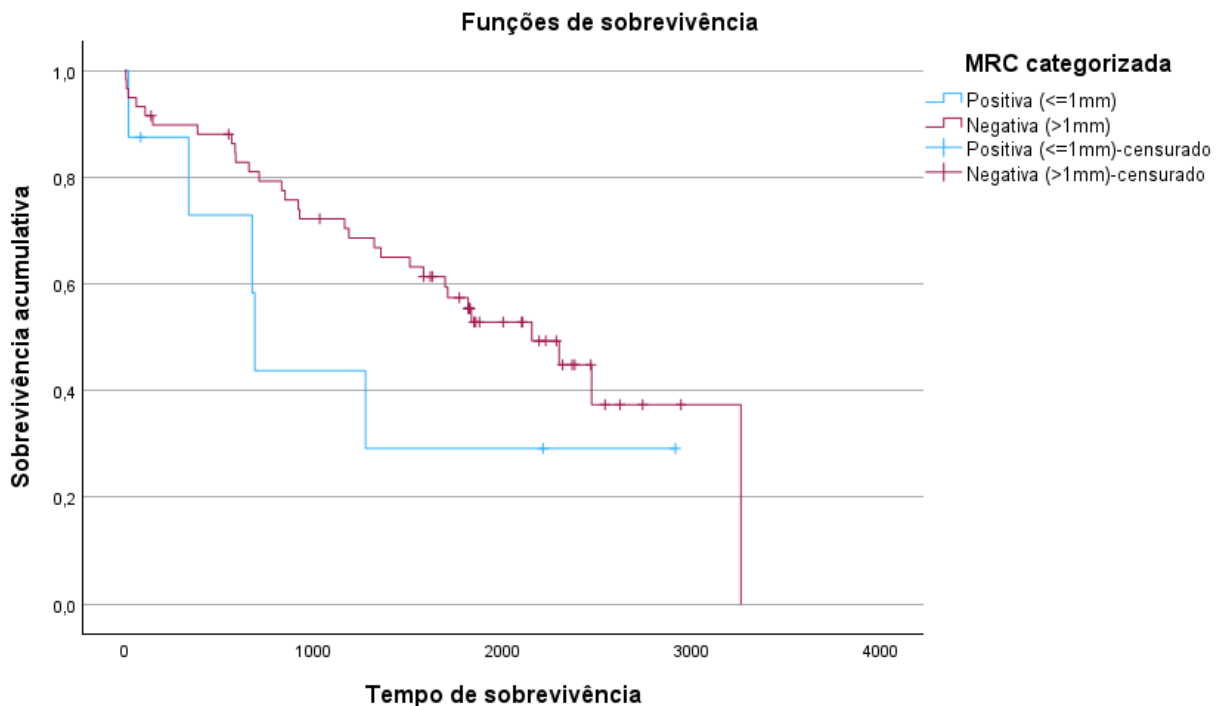


Figura 8: Representação da função de sobrevivência de acordo com as duas categorias de distância à margem de recessão circunferencial.

De igual forma, a diferença do tempo médio de sobrevivência dos pacientes das duas categorias de PIM, demonstrou a tendência do aumento da sobrevida dos pacientes com a diminuição da PIM, apesar de não se ter validado estatisticamente. Os pacientes com uma PIM ≤ 5 mm manifestaram um aumento do tempo de sobrevivência quando confrontados com os pacientes com uma PIM > 5 mm (Figura 9).

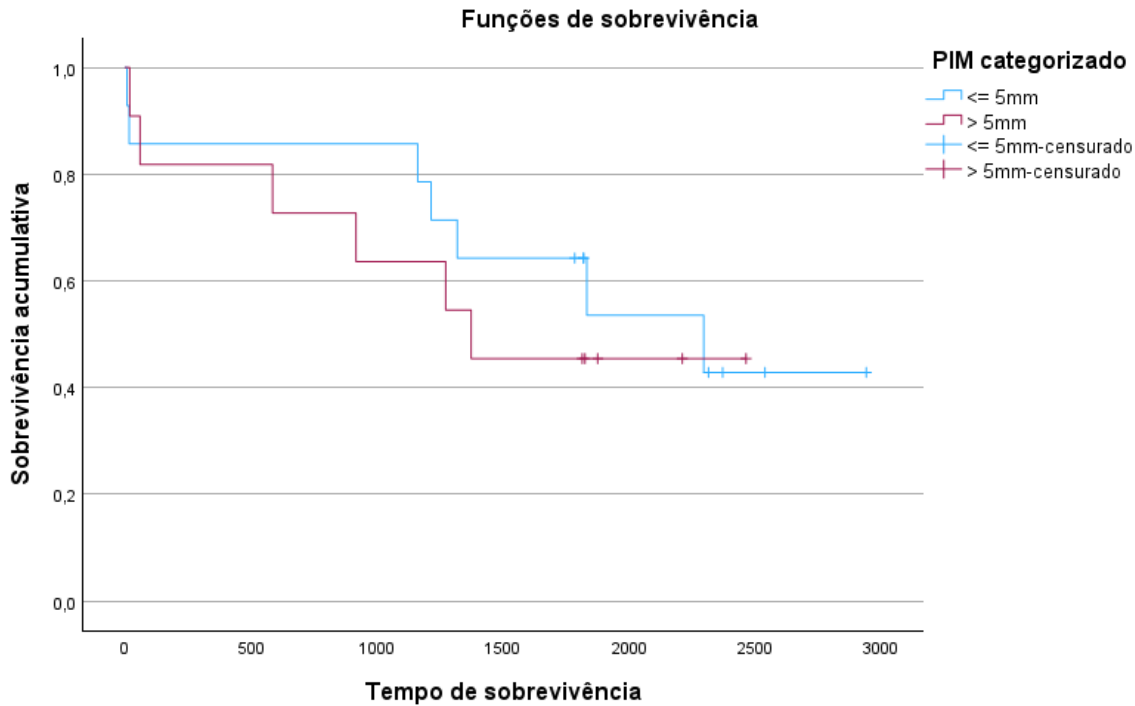


Figura 9: Representação da função de sobrevivência de acordo com as duas categorias de profundidade de invasão mesorretal.

A influência da terapêutica neoadjuvante na metastização foi estudada para se verificar se a sua utilização ou não se refletia ao nível da sobrevida dos pacientes (Tabela 9). Após avaliação da significância, constatou-se que a administração de terapêuticas neoadjuvantes demonstrou ser um tipo de tratamento benéfico, produzindo um aumento do tempo médio de sobrevivência dos pacientes que realizaram este tipo de terapêutica quando comparados com os que não a realizaram.

Tabela 9: Análise da influência da terapêutica neoadjuvante na metastização em termos da sobrevida dos pacientes diagnosticados com Cancro do reto na Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões.

Fatores (N)		Terapêutica neoadjuvante		Valor de <i>p</i>
		(Tempo médio de sobrevivência em dias)		
		Sim	Não	
Metástases (86)	Sim	1898	1325	0,021*
	Não	2313	1838	
Gânglios Metastizados (86)	Sim	1785	1309	0,026*
	Não	2130	1823	

*Significativo quando $p < 0,05$.



A influência da terapêutica adjuvante na metastização foi averiguada para se aferir se a sua utilização ou não tinha impacto na sobrevida dos pacientes (Tabela 10). Após avaliação da significância, constatou-se que a administração de terapêuticas adjuvantes demonstrou ser um tipo de tratamento vantajoso, levando ao aumento do tempo médio de sobrevivência dos pacientes que realizaram este tipo de terapêutica quando comparados com os que não a realizaram.

Tabela 10: Análise da influência da terapêutica adjuvante na metastização em termos da sobrevida dos pacientes diagnósticos com Cancro do reto de estadiamento pT3 na Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões.

Fatores (N)	Terapêutica adjuvante		Valor de <i>p</i>	
	(Tempo médio de sobrevivência em dias)			
	Sim	Não		
Metástases (86)	Sim	1855	910	0,032*
	Não	2124	1902	
Gânglios Metastizados (86)	Sim	1797	717	0,039*
	Não	2000	1963	

*Significativo quando $p < 0,05$.

De forma a analisar o impacto dos parâmetros que se revelaram significativos no tempo médio de sobrevivência dos pacientes, realizou-se uma análise multivariada (Tabela 11). Pode-se realçar que, em média, estes parâmetros conferiram aos pacientes um risco duas vezes superior de morte por CR. Verificou-se, no entanto, que embora se tenham revelado significativos, os parâmetros subtipo histológico ADC NOS_MC e estadiamento pN N2 apresentavam um número de casos muito díspar entre as diferentes subcategorias, 1 e 14, respetivamente, pelo que estes resultados foram sobrevalorizados e removidos, realizando-se uma nova análise multivariada sem a inclusão dos mesmos (Tabela 12).



Tabela 11: Estudo do efeito dos parâmetros significativos na sobrevida dos pacientes diagnosticados com Cancro do reto de estadiamento pT3 na Unidade Local de Saúde de Viseu Dão Lafões.

Parâmetro	Significância	Exp (B)
Presença de metástases	0,044*	1,857
Subtipo histológico (Categoria de referência: ADC NOS)		
ADC NOS	-	-
ADC MC	0,866	0,884
ADC NOS_MC	0,002*	84,03
Presença de gânglios metastizados	0,022*	1,980
Estadiamento pN (Categoria de referência: N0)		
N0	-	-
N1	0,373	1,391
N2	<0,001*	3,573
Presença de invasão linfática	0,009*	2,187
Presença de invasão venosa	<0,001*	2,736
Presença de invasão perineural	0,037*	2,143

ADC NOS – Adenocarcinoma *not otherwise specified*; ADC MC – Adenocarcinoma mucinoso; ADC NOS_MC – Adenocarcinoma *not otherwise specified* com focos de padrão mucinoso; Exp (B) – Rácio de risco; *Significativo quando $p < 0,05$.

Com a análise da Tabela 12, verificou-se que, na análise multivariada, apenas a invasão venosa mostrou ser um parâmetro independente ($p = 0,021$), demonstrando que os pacientes que apresentavam invasão venosa têm um o risco de morrer por CR 2,450 vezes superior quando comparados com os pacientes que não apresentavam invasão venosa.



Tabela 12: Estudo da sobrevida dos pacientes diagnosticados com Cancro do reto de estadiamento pT3 na Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões selecionando os parâmetros significativos.

Parâmetro	Significância	Exp (B)
Metástases	0,202	1,546
Gânglios metastizados	0,411	1,400
Invasão linfática	0,947	0,969
Invasão venosa	0,021*	2,450
Invasão perineural	0,941	0,968

Exp (B) – Rácio de risco; *Significativo quando $p < 0,05$.



4. Discussão

Apesar dos progressos na compreensão do comportamento clínico e biológico do CCR, este continua a ser um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo. É um dos tipos de cancro mais frequente e fatal, sendo o CR responsável por um terço destes casos. O CR caracteriza-se por ser uma doença com várias etapas, que pode evoluir lentamente, durante vários anos, que progride de lesões benignas até alcançar uma condição maligna, com potencial de invasão de órgãos ou estruturas adjacentes ou mesmo metastização à distância. (9,34)

Nas últimas quatro décadas, com recurso a uma técnica cirúrgica padronizada para a ressecção do tumor, a EMT, o tratamento do CR evoluiu e permitiu uma redução significativa das taxas de recorrência local e melhores resultados a nível de sobrevivência.

Independentemente de se constatar uma tendência geral para a diminuição da incidência e da mortalidade por CCR, a incidência de CR em indivíduos abaixo dos 50 anos tem vindo a aumentar de forma notável, prevendo-se que as taxas aumentem 124,2% para indivíduos com idades situadas entre os 20 e os 34 anos até 2030 nos EUA, sendo que, na Europa, o paradigma é semelhante. Portanto, é fundamental conhecer os fatores essenciais para a gestão do CR. O recurso a técnicas de imagiologia de alta resolução, a terapêuticas neoadjuvantes e adjuvantes para complementar a cirurgia e a identificação de fatores prognósticos, são impreteríveis para o tratamento desta doença. (9)

A ULSVDL engloba 252 793 habitantes e está provida de um SAP e de um Serviço de Oncologia Médica que visa proporcionar aos doentes o melhor diagnóstico e a melhor abordagem terapêutica. (35)

A média de idades encontrada nos pacientes diagnosticados com CR de estadiamento pT3 do presente estudo foi de 69 anos, sendo que este tipo de cancro geralmente é diagnosticado em indivíduos acima dos 50 anos, cerca de 90% dos casos. (6,8,36)

No presente estudo, 65,1% dos casos correspondiam a indivíduos do sexo masculino e 34,9% ao sexo feminino, sendo o rácio de incidência entre sexos, 1,9 homens para 1 mulher, o está de acordo com os dados do *Globocan 2022* que referem que foram diagnosticados com CR em todo o mundo 436 185 indivíduos do sexo masculino (59,8%) e 293 648 do sexo feminino (40,2%). (5)

Relativamente à localização do tumor, aproximadamente 50% de todos os tumores malignos surgem na região retossigmoide, cerca de 90% são adenocarcinomas NOS moderadamente diferenciados, sendo o que se verifica no presente estudo, onde 55,8% dos tumores se localizavam no reto alto e 88,3% eram adenocarcinomas NOS moderadamente diferenciados. (1,2)

Nos últimos anos, os pacientes começaram a viver mais tempo com CR em estado avançado devido à melhoria dos métodos cirúrgicos, ao aumento das cirurgias direcionadas ao cancro, aos avanços



no tratamento de metástases hepáticas e ao desenvolvimento e otimização das terapias direcionadas. (37) A presença de metástases à distância foi detetada em 40 casos (46,5%) e mostrou ser significativa na sobrevida dos pacientes ($p = 0,041$).

No que diz respeito às terapêuticas neoadjuvante e adjuvante, as mesmas foram administradas a 53,5% e 68,6% dos casos, respetivamente. Foi importante demonstrar o efeito exercido a nível da metastização, quer à distância quer nos gânglios regionais, pela utilização das terapêuticas neoadjuvante e adjuvante. Tendo-se tornado a terapêutica neoadjuvante o tratamento de eleição para o cancro retal T3, T4 ou com metástases nos gânglios linfáticos regionais e a terapêutica adjuvante para reduzir o risco de recorrência loco-regional, no presente estudo, foi possível confirmar que a utilização deste tipo de terapêuticas se expressou num aumento significativo da sobrevida dos pacientes. (2,8,9,31)

Os avanços nas técnicas cirúrgicas resultaram numa menor recorrência tumoral e ofereceram aos pacientes com doença avançada a oportunidade de se submeterem à cirurgia com intenção curativa. Devido à sua relevância prognóstica, a avaliação macroscópica da amostra ressecada proporciona um nível de controlo de qualidade que garante que os princípios cirúrgicos foram respeitados e que a cirurgia foi realizada de uma forma ótima, do ponto de vista oncológico. A EMT, uma técnica cirúrgica de extrema importância para o tratamento do CR foi introduzida com o objetivo da excisão completa do tumor e do mesorreto circundante, com uma margem livre de tumor (> 1 mm). A EMT, onde o tumor primário é ressecado com todos os gânglios linfáticos associados continua a ser considerada o padrão de referência para a ressecção curativa, diminuindo as taxas de recorrência e melhorando a sobrevivência. (14,32,38) No presente estudo não foi possível demonstrar que a integridade do mesorreto se repercute na sobrevivência. Isto pode dever-se ao facto de não existir o registo deste parâmetro em todas as amostras analisadas e do número de casos de cada uma das populações não ser equilibrado, indicando mais uma vez que a aplicação de um protocolo estandardizado aquando da disseção macroscópica pode minimizar ou até eliminar a falta do registo no relatório.

O envolvimento dos gânglios linfáticos regionais é considerado um fator de prognóstico crítico e está associado a um risco de recorrência da doença. Pode ser difícil distinguir um depósito tumoral de um gânglio linfático envolvido pelo tumor, contudo, a presença de depósitos tumorais está associado a um prognóstico ainda pior. (2,14) As diretrizes atuais recomendam a identificação de 12 ou mais gânglios linfáticos regionais na amostra ressecada visto que, o exame de um menor número de gânglios, tem sido relacionado com piores resultados nos pacientes, quer estes apresentem ou não metástases nos gânglios linfáticos regionais. O exame de um menor número de gânglios linfáticos pode repercutir uma inspeção inadequada da amostra cirúrgica por parte do operador durante a realização da disseção



macroscópica, que pode ou não ser motivada por um procedimento cirúrgico menos completo, podendo conduzir a um estadiamento incorreto e a uma terapêutica inadequada. (31,36) Das amostras estudadas, 33 (38,4%) apresentaram um número total de gânglios linfáticos regionais isolados inferior a 12. Para além das razões inumeradas anteriormente, é de salientar que a técnica convencional, que consiste na disseção com inspeção manual e palpação do tecido adiposo para identificar os gânglios, apesar de ser a técnica mais aceite, é morosa e trabalhosa. (39) Destes 33 casos, 26 pertencem a pacientes que foram submetidos a terapêutica neoadjuvante. Este tipo de tratamento dificulta a identificação dos gânglios, não sendo por isso, na maioria das vezes, possível identificar os 12 gânglios mesmo quando se executa uma segunda inspeção, pois, este tipo de tratamento, torna os gânglios mais pequenos e fibrosos. Por conseguinte, os gânglios de menores dimensões, onde podem existir micrometástases ou até mesmo macrometástases, podem não ser isolados, sugerindo que um elevado número de pacientes com CR possa não ter um estadiamento correto. (39) Assim, o macroscopista assume um papel fulcral dado que é fundamental que a inspeção do mesorreto seja realizada de forma exímia, visto que o estadiamento pN é um fator de prognóstico preponderante no CR que, no presente estudo, também se revelou significativo no tempo médio de sobrevivência dos pacientes ($p = <0,001$). De maneira semelhante, a presença de gânglios metastizados, também se traduziu num tempo médio de sobrevivência significativamente menor para os pacientes que apresentavam esta característica ($p = 0,019$). (29,30)

A MRC é o fator mais importante para se determinar o risco de recidiva local e a necessidade de tratamento. A presença de tumor, incluindo um gânglio linfático metastático ou um depósito tumoral mesorretal, a uma distância ≤ 1 mm constitui uma MRC positiva e está associada a um risco aumentado de recorrência local e piores resultados a nível da sobrevivência. (9,29,30,40) Apesar de no presente estudo não ter sido um fator de prognóstico significativo, o tempo médio de sobrevivência dos pacientes das duas categorias de MRC, demonstrou uma clara tendência para aumentar com o aumento da dMRC. Os pacientes com uma MRC negativa (> 1 mm) exibiram um aumento no tempo médio de sobrevivência quando confrontados com os pacientes com uma MRC positiva (≤ 1 mm).

O grau de disseminação extramural é um dos fatores prognósticos mais importantes no CR, exercendo grande influência na sobrevivência e na recorrência local. Quanto maior a disseminação extramural, pior o prognóstico, devido ao maior risco de recidiva local, menor sobrevida e maior necessidade de terapêutica neoadjuvante para tentar reduzir o tumor. Mesmo na ausência de metástases nos gânglios linfáticos regionais (N0), um tumor com grande invasão extramural pode ter pior prognóstico do que um tumor com gânglios linfáticos regionais positivos, mas com invasão local limitada. A disseminação extramural aumenta o risco de margens cirúrgicas positivas ou muito próximas,



mesmo após uma boa ressecção. Isto traduz-se numa maior probabilidade das células tumorais permanecerem no leito cirúrgico, levando à recorrência local, especialmente se o mesorreto não for removido adequadamente. (29,30) Assim, nos tumores de estadiamento pT3, a avaliação da PIM torna-se um importante fator de prognóstico. Existem vários estudos que demonstraram que os tumores pT3 com disseminação extramural ≤ 5 mm e > 5 mm correspondiam a taxas de sobrevivência aos 5 anos de 85% e 54% e taxas de recorrência local de 10% e 26%. (29,30,40) Ainda que os resultados não tenham apresentado a PIM como um fator de prognóstico significativo, demonstraram uma tendência para o aumento da sobrevivência com a diminuição da PIM. Os pacientes com uma PIM ≤ 5 mm revelaram um aumento do tempo médio de sobrevivência quando comparados com os pacientes que possuíam uma PIM > 5 mm. Estes resultados podem ser consequência do número de amostras que tinham registo destes parâmetros ser reduzido, 67 casos para avaliação do parâmetro MRC e 25 para PIM. Para além disto, no caso da MRC, o número de casos das duas categorias era muito diferente, negativa 59 casos, positiva 8. Isto reforça a necessidade da realização da macroscopia de forma metódica e organizada, incluindo uma disseção macroscópica da peça cirúrgica de forma cuidada, com uma amostragem representativa, que permita o correto estadiamento do tumor durante a avaliação microscópica. De igual modo, a referência destes parâmetros no relatório anatomopatológico é fundamental para o prognóstico e tratamento dos pacientes dado o impacto que os mesmos apresentam ao nível da recidiva e da sobrevida.

A invasão vascular é considerada um importante fator de prognóstico adverso independente. No CR, a invasão venosa está associada a um mau prognóstico, estimando-se que esteja presente em aproximadamente 25% de todos os de CCR. (2,14,25,32) Os resultados obtidos corroboram com a literatura, a presença de invasão venosa foi constada em 36,6% dos pacientes e apresentou significado ao nível da sobrevida dos doentes ($p = < 0,001$). De maneira semelhante, a invasão linfática indicou ser significativa para a sobrevivência média dos pacientes ($p = 0,007$).

A invasão dos nervos dentro ou adjacentes ao tumor primário pelo CCR é apontada como um fator prognóstico negativo que pode ser tão importante quanto a invasão dos vasos linfáticos ou sanguíneos. Porém, frequentemente é negligenciada e pode estar presente em até 20% dos carcinomas primários do cólon ou do reto. (25) Demonstrou-se que a invasão perineural estava presente em 14% das amostras e que o seu impacto no tempo médio de sobrevivência dos pacientes é significativo ($p = 0,032$).

Na análise multivariada realizada com o propósito de verificar quais dos parâmetros significantes analisados, que por si só, influenciam o prognóstico independentemente de outros parâmetros associados, a reter no modelo, apenas a invasão venosa se revelou um preditor independente de



sobrevivência. Assim, nos pacientes que apresentaram invasão venosa, o risco de morrer por CR é 2,450 vezes superior quando comparados com os pacientes que não apresentaram esta característica ($p = 0,021$). Os restantes parâmetros analisados, por si só, não são suficientes para prever o risco de morte por CR, mas em conjunto têm um impacto significativo no tempo médio de sobrevivência dos pacientes.



5. Conclusão

O estudo dos pacientes diagnosticados com CR de estadiamento pT3 na ULSVDL, no período de 1 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2019, permitiu conhecer as características epidemiológicas destes pacientes nesta região geográfica, conhecer a abordagem multidisciplinar no tratamento do CR, conhecer os fatores prognósticos com impacto na sobrevida e os benefícios da utilização das terapêuticas neoadjuvante e adjuvante em termos de sobrevida. Todavia, a disseminação extramural não foi um fator estatisticamente significativo, não sendo por isso possível provar que a subdivisão do CR de estadiamento pT3 em dois subgrupos de disseminação extramural, PIM \leq 5 mm ou $>$ 5 mm, resulta em taxas de sobrevivência marcadamente diferentes. Contudo, foi possível demonstrar a tendência do aumento da sobrevivência dos doentes dos subgrupos de PIM \leq 5 mm e de MRC $>$ 1 mm.

Concluiu-se ainda que a disseção macroscópica assume um papel fundamental no prognóstico e tratamento dos pacientes, na medida em que é necessária uma correta amostragem da peça cirúrgica para que o patologista possa executar o estadiamento e identificar com precisão a heterogeneidade tumoral e o padrão de invasão, tornando-se assim a etapa mais crítica do exame anatomopatológico.

A principal limitação deste estudo prende-se com o tamanho reduzido da amostra, principalmente no que diz respeito às populações de MRC e PIM. Apesar desta limitação, foi possível demonstrar a tendência do aumento da sobrevida dos doentes que pertencem às categorias de PIM \leq 5mm ou de MRC $>$ 1mm. Adicionalmente, na MRC, o número de casos das categorias margem positiva e margem negativa não era equivalente, 8 e 59 doentes, respetivamente.

No futuro, pretende-se alargar este estudo a uma amostragem mais significativa de ambas as populações de PIM e MRC para ultrapassar a limitação do presente estudo e, assim, demonstrar se a subdivisão do CR de estadiamento pT3 em dois grupos de disseminação extramural, \leq 5 mm ou $>$ 5 mm, se traduz em taxas de sobrevivência e de recorrência local marcadamente diferentes.

Tenciona-se ainda, para colmatar a falta de dados encontrada nos relatórios anatomopatológicos, implementar um modelo de relatório anatomopatológico sinóptico, onde constem todos os elementos característicos, direcionado pelas *guidelines* da CAP, com o intuito de facilitar a redação do mesmo, evitando a omissão de dados relevantes para o prognóstico e tratamento dos pacientes, bem como, simplificar a sua leitura e interpretação por parte de todos os profissionais.



6. Referências Bibliográficas

1. Allen D. Colorectum. Em: Allen D, Cameron R, editores. *Histopathology Specimens*. 2.^a ed. Springer; 2013. p. 59–77.
2. Goldblum J. Large Bowel. Em: Goldblum J, McKenney J, Lamps L, Myers J, editores. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 11.^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 648–89.
3. Reto e Canal Anal: Anatomia | Concise Medical Knowledge [Internet]. [citado 11 de Junho de 2025]. Disponível em: <https://www.lecturio.com/pt/concepts/reto-e-canal-anal-anatomia/>
4. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. Maio de 2024;74(3):229–63.
5. Cancer today [Internet]. 2025. <https://gco.iarc.fr/today/home>.
6. Kummar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology*. 10.^a ed. Elsevier; 2018. 630–634 p.
7. Cancer Today [Internet]. [citado 20 de Junho de 2025]. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&types=0_1&sort_by=value1&cancers=9&group_populations=1&group_crc=0
8. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol* [Internet]. 2021 [citado 17 de Março de 2025];14:101174. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101174>
9. Keller DS, Berho M, Perez RO, Wexner SD, Chand M. The multidisciplinary management of rectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 1 de Julho de 2020;17(7):414–29.
10. Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology*. 1 de Janeiro de 2020;158(2):341–53.
11. Sawicki T, Ruskowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers (Basel)* [Internet]. 1 de Maio de 2021 [citado 21 de Março de 2025];13(9):2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8122718/>
12. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Dieste AP, Cerrada E, Yoldi MJR. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 19 de Janeiro de 2017 [citado 25 de Março de 2025];18(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28106826/>
13. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2017



- [citado 2 de Abril de 2025];28(suppl_4):iv22–40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881920/>
14. Leslie A, Steele RJC. Management of colorectal cancer. *Postgrad Med J* [Internet]. Agosto de 2002 [citado 15 de Abril de 2025];78(922):473–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12185221/>
 15. Santiago LM, Paiva JM. Carcinoma colorretal nos cuidados de saúde primários em Portugal: indicadores de rastreio e frequência. *Revista Portuguesa de Clínica Geral* [Internet]. 1 de Junho de 2021;37(3):205–12. Disponível em: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/12790>
 16. [diagnostico-estadiamento-e-tratamento-do-adenocarcinoma-do-colon-e-do-recto.pdf](#) [Internet]. [citado 15 de Abril de 2025]. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/diagnostico-estadiamento-e-tratamento-do-adenocarcinoma-do-colon-e-do-recto.pdf>
 17. Sintomas – Cancro do Cólon e do Recto : Liga Portuguesa Contra o Cancro [Internet]. [citado 22 de Abril de 2025]. Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-do-colon-e-do-recto-sintomas/>
 18. Cancro Colorretal: Um guia para o doente. Recomendações de Prática Clínica da ESMO.
 19. Colorectal Cancer Information | Understanding Colorectal Cancer | American Cancer Society [Internet]. [citado 9 de Maio de 2025]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer.html>
 20. Lester S. *Manual of Surgical Pathology: Gastrointestinal Specimens*. 4.^a ed. Elsevier; 2023. 295–314 p.
 21. Nagtegaal I, Arends M, Odze R, Lam A. Tumours of colon and rectum. Em: *WHO Classification of Tumours Editorial Board*. 5.^a ed. Digestive System Tumours; 2019. p. 177–87.
 22. Colon & Rectum (neoplastic) | Gross Pathology Manual [Internet]. [citado 19 de Maio de 2025]. Disponível em: <https://voices.uchicago.edu/grosspathology/gi-liver/colon-rectum-neoplastic/>
 23. Driman D, Frcpc M. Rectal Cancer Grossing Guideline Background Information.
 24. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133.



25. Jessup J, Goldberg R, Asare E. Colon and Rectum. Em: Amin B, Edge S, Greene F, Bryd D, Brookland R, editores. AJCC Cancer Staging Manual. 8.^a ed. Springer; 2018. p. 251–71.
26. Gress DM ES et al. Principles of Cancer Staging. Em: Amin M, Edge S, Greene F, Byrd D, Brookland R, Washington M, editores. AJCC Cancer Staging Manual. 8.^a ed. Springer; 2018. p. 3–30.
27. Jourand KJ, Davies J. Colorectal cancer: features and investigation. *Medicine (United Kingdom)* [Internet]. 1 de Maio de 2024 [citado 4 de Junho de 2025];52(5):258–62. Disponível em: <https://www.medicinejournal.co.uk/action/showFullText?pii=S1357303924000446>
28. American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system for colorectal... | Download Table [Internet]. [citado 23 de Junho de 2025]. Disponível em: https://www.researchgate.net/figure/American-Joint-Committee-on-Cancer-AJCC-staging-system-for-colorectal-cancer-29_tbl1_236636422
29. Zinicola R, Pedrazzi G, Haboubi N, Nicholls RJ. The degree of extramural spread of T3 rectal cancer: an appeal to the American Joint Committee on Cancer. *Colorectal Disease* [Internet]. 1 de Janeiro de 2017 [citado 16 de Julho de 2025];19(1):8–15. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27883254/>
30. Siddiqui MRS, Simillis C, Bhoday J, Battersby NJ, Mok J, Rasheed S, et al. A meta-analysis assessing the survival implications of subclassifying T3 rectal tumours. *Eur J Cancer* [Internet]. 1 de Novembro de 2018 [citado 16 de Julho de 2025];104:47–61. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30321773/>
31. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic Treatment of Colorectal Cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 [citado 15 de Abril de 2025];134(5):1296. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2528832/>
32. Van Der Voort Van Zijp J, Hoekstra HJ, Basson MD, Dingell JD. Evolving management of colorectal cancer. 2008;
33. Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 1 de Dezembro de 2020 [citado 15 de Maio de 2025];5(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296018/>
34. Grizzi F, Bianchi P, Malesci A, Laghi L. Prognostic value of innate and adaptive immunity in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2013 [citado 17 de Junho de 2025];19(2):174–84. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23345940/>
35. Apresentação – ULS de Viseu Dão-Lafões [Internet]. [citado 17 de Junho de 2025]. Disponível em: <https://www.chtv.min-saude.pt/instituicao/apresentacao/>



36. Pinheiro M, Moreira DN, Ghidini M. Colon and rectal cancer: An emergent public health problem. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2024 [citado 8 de Julho de 2025];30(7):644–51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38515957/>
37. Siegel Mph RL, Sandeep N, Mbbs W, Cercek A, Smith Phd RA, Ahmedin |, et al. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 1 de Maio de 2023 [citado 20 de Julho de 2025];73(3):233–54. Disponível em: [/doi/pdf/10.3322/caac.21772](https://doi/pdf/10.3322/caac.21772)
38. Pinheiro M, Moreira DN, Ghidini M. Colon and rectal cancer: An emergent public health problem. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2024 [citado 16 de Junho de 2025];30(7):644–51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38515957/>
39. Pusztaszeri M, Matter M, Kuonen A, Bouzourene H. Nodal staging in colorectal cancer: should distant lymph nodes be recovered in surgical specimens? *Hum Pathol* [Internet]. Abril de 2009 [citado 11 de Julho de 2025];40(4):552–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19144378/>
40. Giner F, Frasson M, Cholewa H, Sancho-Muriel J, García-Gómez E, Hernández JA, et al. A comparison of whole-mount and conventional sections for pathological mesorectal extension and circumferential resection margin assessment after total mesorectal excision. *Cirugía Española (English Edition)* [Internet]. Agosto de 2024 [citado 14 de Maio de 2025];102(8):417–25. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38373616/>



Anexo



Anexo 1 – Autorização para a realização do estudo na ULSVDL



Deliberado em: 09-04-2025
Deliberação: Autorizado.

A presente deliberação foi tomada em reunião do Conselho de Administração, sendo eficaz nos termos do Artigo 34.º do CPA.

Documento nº I14811-202504 Tipo de Registo: Interno

Tipo: Conselho de Administração\Reunião do CA - DOCUMENTO

Assunto: Estudo de Investigação - Cancro do reto estádio T3- Importância da caracterização da disseminação extramural

Data: 08-04-2025

Remetente: (5888) Secretariado Diretor Clínico - ULSVDL

Destinatário: (5888) Secretariado Diretor Clínico - ULSVDL

Observações: Investigadora Principal - Ana Isabel Ribeiro Ferreira
10230099@ess.ipp.pt


Confidencial: Não

Concluído: Sim

Estado: Agendado em reunião

Criado em 08-04-2025 11:11 por Secretariado Diretor Clínico - ULSVDL
Editado em 08-04-2025 11:13 por Secretariado Diretor Clínico - ULSVDL

▼ Anexos

Nome	Observações	Versão	Estado	Adicionado por	Editado em	Editado por
 Estudo de Investigação - Cancro do reto estádio T3- Importância da caracterização da disseminação extramural		1.00	Check in	Secretariado Diretor Clínico - ULSVDL	08-04-2025 11:11	Secretariado Diretor Clínico - ULSVDL

P.PORTO

ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE



M

MESTRADO

TÉCNICAS LABORATORIAIS EM BIOPATOLOGIA