

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA

RENATO HUGUES ATIQUE CLAUDIO

**INFLUÊNCIA DA MARCAÇÃO COM NANQUIM SOBRE A IDENTIFICAÇÃO
DE LINFONODOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE RETO OPERADOS**

Uberlândia

2017

RENATO HUGUES ATIQUE CLAUDIO

**INFLUÊNCIA DA MARCAÇÃO COM NANQUIM SOBRE A IDENTIFICAÇÃO
DE LINFONODOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE RETO OPERADOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Augusto Diogo Filho

Uberlândia

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

- C615i
2017 Claudio, Renato Hugues Atique, 1972
 Influência da marcação com nanquim sobre a identificação de
linfonodos em pacientes com câncer de reto operados / Renato Hugues
Atique Claudio. - 2017.
 66 p. : il.
- Orientador: Augusto Diogo Filho.
 Tese (doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
 Inclui bibliografia.
1. Ciências Médicas - Teses. 2. Reto - Câncer - Teses. 3. Linfonodos
- Teses. 4. Estadiamento de Neoplasias - Teses. I. Diogo Filho, Augusto.
II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

RENATO HUGUES ATIQUE CLAUDIO

**INFLUÊNCIA DA MARCAÇÃO COM NANQUIM SOBRE A IDENTIFICAÇÃO
DE LINFONODOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE RETO OPERADOS**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Aprovação em 13 de setembro de 2017.

Banca examinadora:

Orientador: Prof. Dr. Augusto Diogo Filho
Universidade Federal de Uberlândia

Profa. Dra. Adriana Cartafina Perez Bóscollo
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof. Dr. Omar Feres
Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Rosângela Martins de Araújo
Universidade Federal de Uberlândia

Arnaldo Moreira da Silva
Universidade Federal de Uberlândia

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e irmãos pelo amor e formação de valores.

À minha esposa, Andrea, e meus filhos, Gabriela e Pedro.

Aos colegas: Vinicio Marques Martins, Marcos Flávio de Resende, Sophia Resende Minassidis, Lara Miranda Kaminice, Valéria Ferreira de Almeida e Borges, Nestor Barbosa de Andrade, Valdevino Cassaroti, Paulo Barbosa de Resende, Adilson Gomes Faion que contribuíram com ideias e sugestões.

À Universidade Federal de Uberlândia.

Ao Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

RESUMO

INTRODUÇÃO: o prognóstico e o tratamento dos pacientes com câncer colorretal são baseados na análise anatomopatológica, destacando-se a análise dos linfonodos. O número de linfonodos identificados depende da eficiência da equipe cirúrgica e do empenho do patologista. A marcação dos tumores com nanquim por colonoscopia é utilizada com a finalidade de facilitar a identificação do local da lesão pelo cirurgião. No entanto, além de marcar o local do tumor, a marcação com nanquim parece corar os linfonodos, o que poderia facilitar sua identificação pelo cirurgião e pelo patologista. **OBJETIVO:** avaliar se a marcação do tumor leva ao aumento do número de linfonodos dissecados. **CASUÍSTICA E MÉTODO:** foram estudados 22 pacientes com câncer de reto operados após tratamento neoadjuvante com rádio e quimioterapia. Foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos: I- marcação com nanquim; II- não submetidos à marcação. **RESULTADOS:** no grupo marcado, foram identificados em média 8,18 linfonodos por paciente, com 0,72 positivos e distância média do tumor à borda anal foi de 6,27 cm. No grupo não marcado, foram identificados em média 5,54 linfonodos, com 1,6 positivos e com distância da borda anal de 5,09 cm. O grupo marcado apresentou mais linfonodos identificados, mas sem diferença estatística. **CONCLUSÃO:** a marcação com nanquim, após a neoadjuvância, não aumenta o número de linfonodos identificados em pacientes com tumores de reto.

Palavras-chaves: Câncer Colorretal. Linfonodos. Estadiamento. Marcação com Nanquim.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The prognosis and treatment of colorectal cancer are based on anatomopathological analysis, particularly on lymph node evaluation. The number of lymph nodes identified depends of the of the surgery team' efficiency and the pathologist's commitment. Tattooing tumor with India ink in colonoscopy facilitate the identification of the lesion site by the surgeon. However, besides marking the tumor site, India ink tattooing also seems to mark lymph nodes, which may make their identification easier by the surgeon and pathologist.

OBJECTIVE: To evaluate whether tumor tattooing results in an increase in the number of lymph nodes analyzed.

METHOD: 22 patients with rectal cancer submitted to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy were studied. The patients were randomly assigned to either of two groups: a) India ink tattooing b) no-tattooing

RESULTS: The India ink tattooing group presented an average of 8.18 lymph nodes, with a mean of 0.72 positive results and mean distance of the tumor from the anus verge of 6.27 cm. The control group presented an average of 5.54 lymph nodes per patient, with a mean of 1.6 positive results, and a mean distance of the tumor from the anus verge of 5.09 cm. More lymph nodes were identified in the India ink tattooing group, however, without any statistical difference.

CONCLUSION: India ink tattooing after neoadjuvant therapy does not contribute to increase the number of lymph nodes identified in patients with rectal tumor.

Keywords: colorectal cancer; limpho nodes; staging; tattooing

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema da cirurgia com excisão total do mesorreto.....	14
Figura 2 – Fotografia do aspecto cirúrgico final com ligadura da artéria mesentérica inferior junto da sua origem na artéria aorta e seguindo seu trajeto até a ressecção completa do mesorreto com retirada da lesão com margem de segurança, por abordagem videolaparoscópica	15
Figura 3 – Fotografia do aspecto da marcação da lesão com nanquim e também dos linfonodos até a emergência da artéria mesentérica inferior	18
Figura 4 – Fotografia do aspecto dos linfonodos marcados por nanquim no mesorreto, após fixação com formalina	19
Figura 5 – Fotografia de marcação equivocada de alça de delgado quando o objetivo era marcar uma lesão no colo.	20
Figura 6 – Fotografia do aspecto endoscópico antes da injeção de solução fisiológica na submucosa e após a elevação da bolha pela injeção da solução garantindo o local correto da aplicação	25
Figura 7 – Fotografia da injeção de nanquim dentro da bolha previamente formada por solução fisiológica	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição da amostra quanto a idade, gênero segundo o grupo.....	28
Tabela 2 - Número de linfonodos, número de positivos, estágio e distância da borda anal no grupo marcado com nanquim	29
Tabela 3 - Número de linfonodos, número de positivos, estágio e distância da borda anal no grupo não marcado	30
Tabela 4 - Correlação de Spearman (ρ) entre variáveis escalares/ordinais	31
Tabela 5 - Nº de linfonodos analisados por gênero, tipo histológico e identificação da marcação	32
Tabela 6 - Estatísticas descritivas por grupo	33
Tabela 7 - Referência cruzada por grupo.....	34
Tabela 8 - Modelo de regressão linear estimado	35

LISTA DE ABREVIATURAS

RNM	–	Ressonância Nuclear Magnética
TC	–	Tomografia Computadorizada
UFU	–	Universidade Federal de Uberlândia
HC-UFU	–	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
Rt	–	Radioterapia
Qt	–	Quimioterapia
AJCC	–	American Joint Committee on Cancer
Gy	–	Gray

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1	JUSTIFICATIVA.....	16
2.1.1	Nanquim	16
2.1.2	Outros agentes possíveis	20
2.2	DEFINIÇÃO DO SEGMENTO E DA CIRURGIA.....	21
3	OBJETIVO.....	22
4	PACIENTES E MÉTODOS.....	23
4.1	CASUÍSTICA	23
4.1.1	CrITÉrios de inclusão	23
4.1.2	CrITÉrios de exclusão.....	23
4.1.3	Caracterizao da casuística.....	24
4.2	TÉCNICA DE MARCAO	24
4.2.1	Técnica cirúrgica	26
4.2.2	Técnica da análise anatomopatológica	27
4.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	27
4.4	CONSIDERAOES ÉTICAS	27
5	RESULTADOS	28
5.1	PERFIL DA AMOSTRA.....	28
5.2	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30
5.2.1	Variáveis influenciadoras.....	30
5.2.2	Variáveis confundidoras	32
5.3	ANÁLISE DE REGRESSÃO	34

6	DISCUSSÃO	36
7	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS.....	41
	APÊNDICE A – ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
	APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	62
	APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ..	64
	ANEXO A - APROVAÇÃO DO CEP.....	66

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é o terceiro mais diagnosticado no mundo e sua incidência tem aumentado entre pessoas mais jovens (CONNELL; MOTA, 2017). É o terceiro mais frequente nos Estados Unidos (SIEGEL et al., 2014; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2015) e, na Europa, é o mais diagnosticado e a segunda causa de morte por câncer (FERLAY et al., 2010).

O estadiamento do câncer é importante para o prognóstico, direcionamento do tratamento e para o estudo comparativo de novos tratamentos. O sistema para o estadiamento dos tumores colorretais mais utilizado é o TNM – proposto pela AJCC (GUNDERSON et al., 2010), onde o T se relaciona com o grau de invasão da parede, o N com o acometimento de linfonodos e o M com metástases à distância. Baseando-se na combinação desses dados, os tumores são classificados em estádios que variam de 0 a IV.

O T pode ser dividido em: *in situ* (Tis), que representa tumor inicial sem chance de metástases, T1 quando invade a submucosa, T2 quando acomete a muscular própria, T3 quando invade a subserosa e T4 quando invade outros órgãos.

O N é dividido em 3 categorias: N0 – ausência de linfonodos acometidos; N1 – metástases para 1 a 3 linfonodos e N2 – acometimento de 4 ou mais linfonodos.

O M é dividido em 2 categorias: M0 – ausência de metástases a distância; M1 – presença de metástases a distância.

Os estádios da doença dependem da combinação entre eles:

Estádio 0: Tis, N0 e M0

Estádio I: T1 ou T2, N0, M0

Estádio II: T3 ou T4, N0, M0

Estádio III: qualquer T, N1 ou N2 e M0

Estádio IV: qualquer T, qualquer N e M1

Em alguns casos, são visualizados depósitos de células tumorais na subserosa, no meso ou tecidos perirretais sem a presença de linfonodos. Nesses casos, o estadiamento proposto é N1c e, por isso, é classificado como estágio III.

A cirurgia deve ressecar o tumor com margem e retirar os linfonodos relacionados com a drenagem linfática do local. Esses linfonodos devem ser identificados e examinados pelo patologista.

Exceto para os casos com metástases a distância, a presença de metástases para linfonodos é o fator prognóstico mais importante e sua presença indica tratamento adjuvante

com quimioterapia (GLEISNER et al., 2013; ZHANG et al., 2013; CHANDRASINGHE et al., 2014).

2 REVISÃO DA LITERATURA

Estudos demonstram relação direta entre o número de linfonodos recuperados e tempo de sobrevida (CHEN; BILCHIK, 2006; GEORGE et al., 2006; KELDER et al., 2009; LE VOYER et al., 2003; MORO-VALDEZATE et al., 2013). No entanto, o número de linfonodos analisados em espécimes cirúrgicas ainda é motivo de controvérsia. Quando não há número desejável de linfonodos recuperados na peça cirúrgica, a análise do acometimento de linfonodos fica prejudicada, comprometendo o tratamento e a avaliação do prognóstico.

A literatura recomenda a necessidade de pelos menos 12 linfonodos analisados (CHEN; BILCHIK, 2006; GEORGE et al., 2006; KELDER et al., 2009; LE VOYER et al., 2003; MORO-VALDEZATE et al., 2013). Além do número, outra proposta para o estadiamento linfonodal baseia-se na relação entre o número de linfonodos positivos dentre os analisados (PESCHAUD et al., 2008; ROSENBERG et al., 2008; SCHUMACHER et al., 2007). Nesta proposta, o número de negativos é considerado um fator preditivo positivo mais importante do que o estadiamento TNM atual.

Sprenger et al. (2013) sugerem que o prognóstico não depende apenas do número de linfonodos, mas, também, da sua localização. Os casos com linfonodos positivos peritumorais teriam melhor evolução que aqueles com acometimento de linfonodos mais distantes do tumor.

A maioria dos trabalhos considera o número de linfonodos o fator mais importante, independentemente da proporção dos positivos e da sua localização.

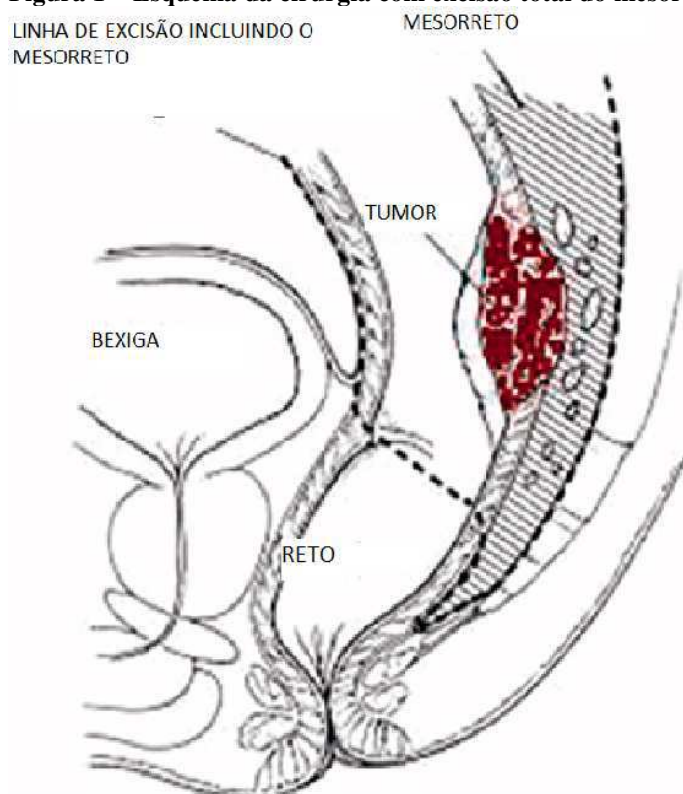
A ausência de número suficiente de linfonodos analisados pode ser devido a três fatores (RHOADS et al., 2013):

- a) Cirurgia inadequada – os linfonodos não foram retirados.
- b) Análise patológica inadequada – os linfonodos foram retirados, mas não houve identificação pelo patologista. Alguns autores consideram este o fator isolado mais importante (JOHNSON; MALATJALIAN; PORTER, 2002).
- c) O paciente pode ter poucos linfonodos. Acredita-se também que alguns tumores favorecem o crescimento de linfonodos, facilitando a identificação dos mesmos. Outros fatores podem também influenciar como gênero, idade e índice de massa corporal.

Desse modo, a padronização técnica dos dois primeiros fatores é fundamental para o estadiamento correto, que promoverá influência direta na indicação ou não de quimioterapia adjuvante.

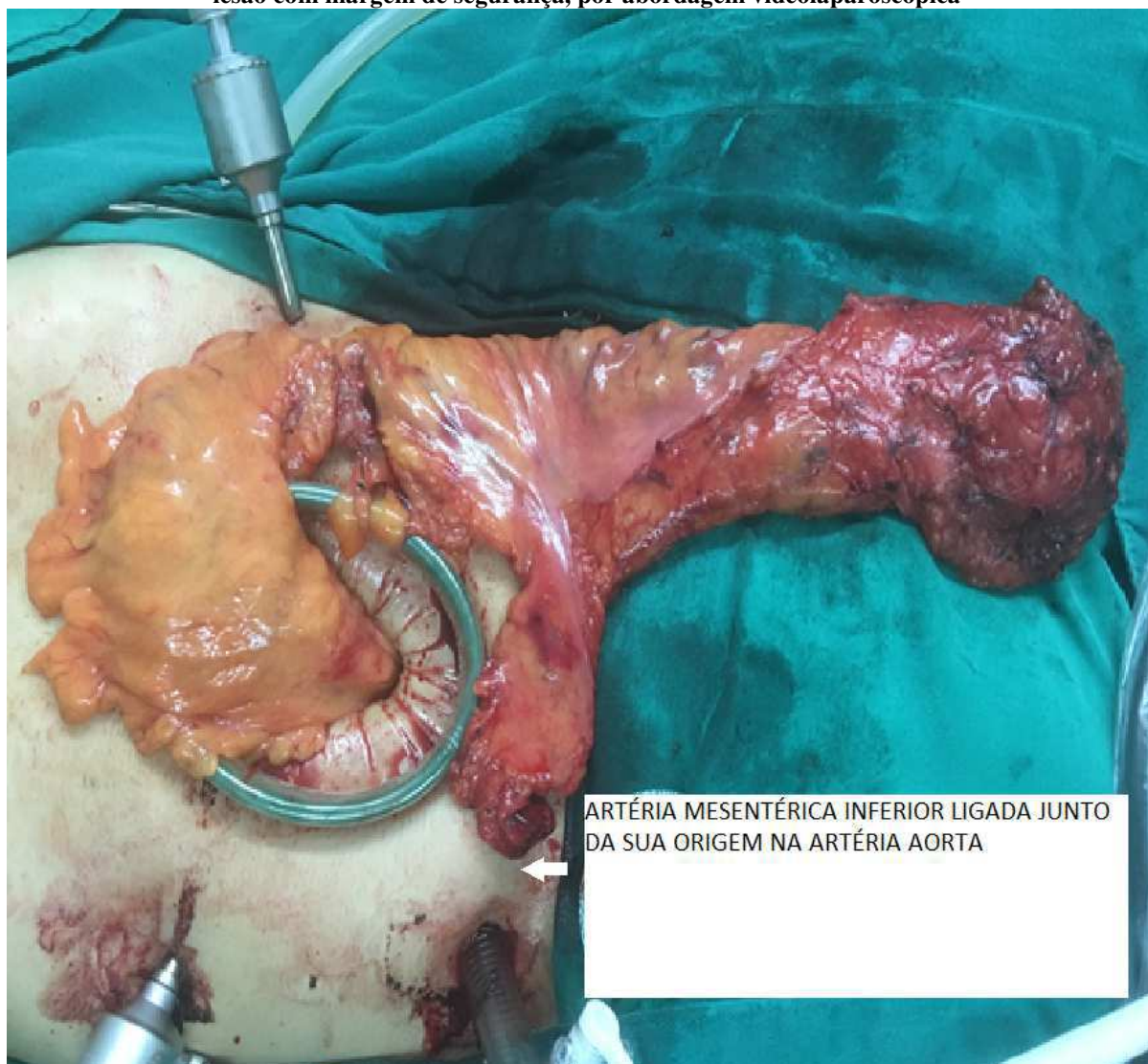
A técnica cirúrgica para os tumores do reto é bem-padronizada e realizada em praticamente todos os centros especializados, resultado de cem anos de evolução (LIRICI; HUSCHER, 2016). A excisão completa do mesorreto foi descrita pela primeira vez por Heald, em 1982, e é a base da cirurgia para tumores de reto (LIRICI; HUSCHER, 2016). Associado à preservação dos nervos e do plexo, trouxe benefícios em termos de menores recidivas, aumento da sobrevida e melhor qualidade de vida. Desse modo, deve-se ligar a artéria mesentérica inferior na sua origem na artéria aorta e seguir no plano acima do plexo nervoso até se retirar todo mesorreto, independentemente da localização do tumor em relação à borda anal. Assim, o número de linfonodos retirados com essa padronização não depende da distância da lesão à borda anal (Figuras 1 e 2).

Figura 1 – Esquema da cirurgia com excisão total do mesorreto



Fonte: Lirici e Hüscher (2016, p. 230)

Figura 2 – Fotografia do aspecto cirúrgico final com ligadura da artéria mesentérica inferior junto da sua origem na artéria aorta e seguindo seu trajeto até a ressecção completa do mesorreto com retirada da lesão com margem de segurança, por abordagem videolaparoscópica



Fonte: Acervo pessoal

Existe também uma padronização da análise patológica e a proposta mais citada na literatura é creditada a Nagtegaal (2002). O processo começa com a inspeção da peça a fresco, com exame documentado por fotografia dos planos anterior e posterior do mesorreto. O segundo passo é pintar o mesorreto e, a seguir, fazer as medições de tamanho do tumor e as distâncias das margens. Então, a peça é aberta pela face anterior da porção mais proximal até o nível da reflexão peritoneal. A partir desse ponto, a peça resta intacta. Em seguida, fixa-se com formalina a 10%, por 72 horas, e a parte não aberta inicialmente é seccionada transversalmente em segmentos de 5 mm no intuito de se analisar a área de maior invasão, tamanho do tumor, localização e distância da margem, todos dados documentados por foto. Nos casos submetidos

a tratamento neoadjuvante com desaparecimento da lesão, Monirath et al. (2015) sugerem que se faça cinco blocos do local da cicatriz e, se não forem encontradas células tumorais, toda a cicatriz deve ser analisada. Se ainda assim não forem encontradas lesões, todo o segmento deve ser analisado em detalhe e só a partir de nova negativa que se pode considerar como resposta patológica completa.

Outro ponto importante é a margem distal que pode gerar controvérsias. A literatura recomenda análise a fresco porque esta sofre influência da fixação com formalina. Estudo (GOLDSTEIN; SOMAN; SACKSNER, 1999) mostrou que 5 cm de margem *in vivo* é equivalente a 3 cm após a ressecção e a 2,2 cm após fixação em formalina.

Para a análise dos linfonodos, existem vários métodos descritos e utilizados como tratamento com álcool absoluto e clareamento com xileno, que liquefaz a gordura deixando os linfonodos mais evidentes (MONIRATH et al., 2015). No entanto, em muitos serviços, a identificação baseia-se na inspeção visual, palpação e dissecação. O número encontrado depende basicamente do exame metucioso e do empenho do patologista. Monirath et al. (2015) consideram o empenho do patologista mais importante do que a cirurgia realizada. A Sociedade Americana de Patologia recomenda que se utilize solventes pelo menos nos casos com menos de 12 linfonodos identificados. Entretanto essas técnicas são trabalhosas e demoradas e, talvez, por isso, pouco utilizadas.

A variação pessoal do número de linfonodos é questionável: pode ser que os linfonodos existam, mas de pequeno tamanho, portanto, dificultando sua identificação.

2.1 JUSTIFICATIVA

Devido à importância da avaliação dos linfonodos, o desenvolvimento de procedimentos que facilitem sua identificação contribui para a melhora dos resultados do tratamento.

2.1.1 Nanquim

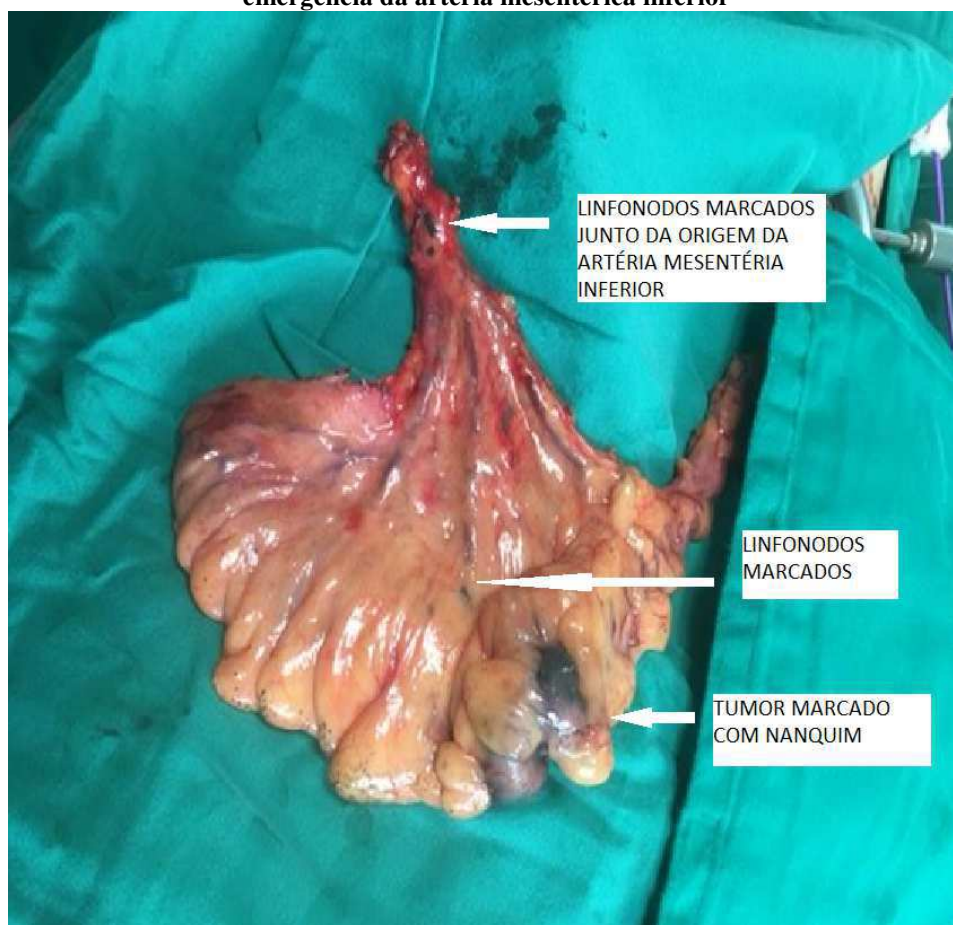
Historicamente, a colonoscopia, que inicialmente era apenas diagnóstica, passou a ser terapêutica com a retirada de lesões cada vez maiores e, por isso, tornou-se necessário o desenvolvimento de um procedimento que identificasse o local da retirada de uma lesão após sua cicatrização. Vários métodos e substâncias foram testados e o primeiro a usar o nanquim com tal finalidade foi Ponsky (1975), que demonstrou a efetividade da tinta por ser barata, de

fácil aplicação, segura e de permanência duradoura. Posteriormente, tornou-se necessária a identificação de lesões pequenas para cirurgias abertas e, novamente, o nanquim mostrou-se eficaz (BOTOMAN; PIETRO; THIRLBY, 1994). Todavia, com o advento da videolaparoscopia, o uso do nanquim foi mais difundido pois, com a perda do tato, tornava-se fundamental a documentação precisa do local da lesão, visto que não era possível confiar apenas na descrição da colonoscopia. Vários estudos mostraram a indicação do nanquim, também, para esta finalidade (MCARTHUR; ROAYAIE; WAYE, 1999; PONSKY, 2001; ARTEAGA-GONZALEZ et al., 2006).

Em alguns pacientes com tumor colorretal que foram submetidos à marcação com nanquim para a localização da lesão, detectou-se que os linfonodos, também, ficaram marcados, facilitando a visualização destes na cirurgia e na análise anatomopatológica, dessa maneira, levando a um número aparentemente maior de linfonodos recuperados.

Para o cirurgião, mesmo ligando a artéria mesentérica inferior na sua origem, a melhor visualização de linfonodos poderia favorecer a retirada destes, para tanto, fazendo a secção pouco mais abaixo (Figura 3).

Figura 3 – Fotografia do aspecto da marcação da lesão com nanquim e também dos linfonodos até a emergência da artéria mesentérica inferior



Fonte: Acervo pessoal

A impressão do patologista foi de que a tinta marcou os linfonodos ficando mais fácil identificá-los, inclusive, alguns pequenos que, provavelmente, passariam despercebidos (Figura 4).

Figura 4 – Fotografia do aspecto dos linfonodos marcados por nanquim no mesorreto, após fixação com formalina



Fonte: Acervo pessoal

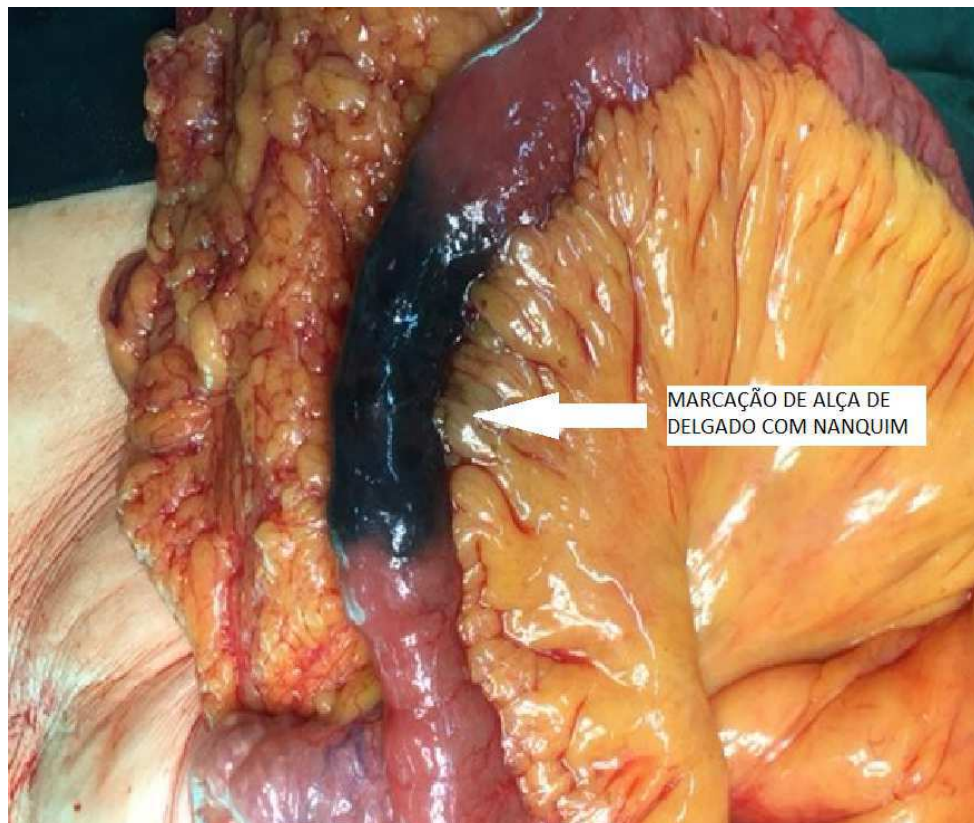
A marcação com nanquim das lesões pequenas ou que foram retiradas sem margem é obrigatória para a orientação do local a ser operado. No entanto, quando o tumor é grande e bem visível e a marcação é realizada com a finalidade de facilitar a identificação de linfonodos, deve-se discutir os riscos e os benefícios. A literatura relata várias complicações com a tatuagem com nanquim.

A padronização técnica é importante para a aplicação do nanquim no local correto (submucosa). Não há relatos de intercorrências graves (PARK et al., 2008; HWANG et al., 2010) quando o nanquim é injetado adequadamente. As complicações descritas ocorrem associadas à aplicação fora da submucosa:

- a) perfuração intestinal (GIANOM; HOLLINGER; WIRTH, 2003);

- b) perfuração intestinal bloqueada (SINGH et al., 2006; FALCO et al., 2016);
- c) marcação de outra alça intestinal (ZION; GHERSIN, 2014), como visto na figura 5;
- d) depósito intraperitoneal simulando endometriose (ALGOE et al., 2008).

Figura 5 – Fotografia de marcação equivocada de alça de delgado quando o objetivo era marcar uma lesão no colo.



Fonte: Acervo pessoal

2.1.2 Outros agentes possíveis

Quando se tem o objetivo de marcar a lesão, o nanquim parece ser o mais adequado porque a marcação é duradoura. Outras substâncias, como azul de metileno, índigo-carmin e verde-indocianino, são absorvidas dentro de 24 horas (KETHU et al., 2010).

Borowski et al. (2014) propõem a injeção de azul de metileno nas peças cirúrgicas antes da formalização para aumentar o número de linfonodos dissecados, especialmente, nos casos submetidos a neoadjuvância. Parece ser uma alternativa interessante por ser mais simples e barata, mas são necessários novos estudos que comprovem sua eficácia.

2.2 DEFINIÇÃO DO SEGMENTO E DA CIRURGIA

Neste estudo, optou-se por analisar apenas os tumores de reto submetidos a tratamento neoadjuvante porque o tratamento cirúrgico é bem-definido, envolvendo a ligadura da artéria mesentérica inferior na sua origem, seguindo seu plano até a ressecção total do mesorreto (onde estão os linfonodos), independentemente da distância do tumor à borda anal. A inclusão de tumores em vários segmentos do colo e reto não permitiria a comparação precisa do número de linfonodos identificados pela grande variação anatômica. Outro fator importante é que o tratamento neoadjuvante, considerado obrigatório por melhorar o prognóstico e diminuir a recidiva local, leva à diminuição do número de linfonodos analisados. Talvez, os linfonodos fiquem muito pequenos pelo efeito da radioterapia e, dessa maneira, não são visualizados pelos patologistas. Por conseguinte, um método que melhore essa análise seria importante para aprimorar o estadiamento desses pacientes.

3 OBJETIVO

Avaliar se a marcação do local do tumor com nanquim facilita a identificação dos linfonodos no ato cirúrgico e na dissecação pelo patologista, assim, contribuindo para um maior número de unidades analisadas.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

Todos os pacientes com tumor de reto atendidos no Serviço de Proctologia do HC-UFU são submetidos a um estadiamento inicial que inclui exame físico geral e local, colonoscopia, Ressonância Nuclear Magnética (RNM) pélvica e Tomografia Computadorizada (TC) de abdômen e tórax. Aqueles com estadiamento T1 ou T2 com N0 são submetidos à cirurgia como tratamento inicial. Os pacientes com tumores localizados até 8 cm da borda anal e com estadiamento mais avançado como T3 ou T4 ou com linfonodos aparentemente positivos (pelos exames de imagem) são submetidos a tratamento neoadjuvante com radioterapia e quimioterapia. As sessões de radioterapia são administradas em 2 fases:

- I - Campo pélvico – 25 sessões com dose diária de 1,8 Gy totalizando 45 Gy;
- II - Boost no tumor – 3 sessões de 1,8 Gy. Assim a dose total é de 50,4 Gy distribuídas em 28 sessões.

A quimioterapia utiliza fluoracil 500 mg/m² e ácido folínico na dose de 20 mg/ m² em doses semanais, no período da aplicação da radioterapia.

Em torno de 4 a 5 semanas após o fim da radioterapia, os pacientes são submetidos à retossigmoidoscopia para avaliar a resposta ao tratamento neoadjuvante e definir a cirurgia a ser realizada. O procedimento cirúrgico é programado para 6 e 8 semanas após o final da radioterapia.

4.1.1 Critérios de inclusão

Pacientes portadores de câncer de reto tratados no Serviço de Proctologia do HC-UFU com indicação de tratamento neoadjuvante (radioterapia e quimioterapia).

4.1.2 Critérios de exclusão

- a) Portadores de doença em estágio avançado, com carcinomatose ou com metástases a distância.
- b) Portadores de tumor de reto recidivado.

- c) Pacientes que tenham sido submetidos à marcação no momento do diagnóstico (porque não se sabe a técnica de marcação utilizada e pela impossibilidade de distribuição aleatória).
- d) Pacientes com tumores distais com indicação de amputação abdominoperineal do reto por não ser possível a marcação com nanquim.
- e) Aqueles que se recusaram a participar do estudo.

4.1.3 Caracterização da casuística

Cerca de um mês após o término da radioterapia, todos os pacientes foram submetidos a novo estadiamento – que incluía a retossigmoidoscopia. Nessa fase, os que concordaram em participar deste estudo assinaram o termo de consentimento e, por sorteio, foram distribuídos em dois grupos. Em uma caixa, foram colocados 22 papéis recortados de folha de sulfite A4 medindo exatamente 2x3 cm, dobrados ao meio. Metade com a inscrição “marcado” e a outra metade com a inscrição “não marcado”. No momento da inclusão de um novo participante, um papel era sorteado definindo seu grupo. Assim todos os participantes foram submetidos à retossigmoidoscopia, porém distribuídos em dois grupos:

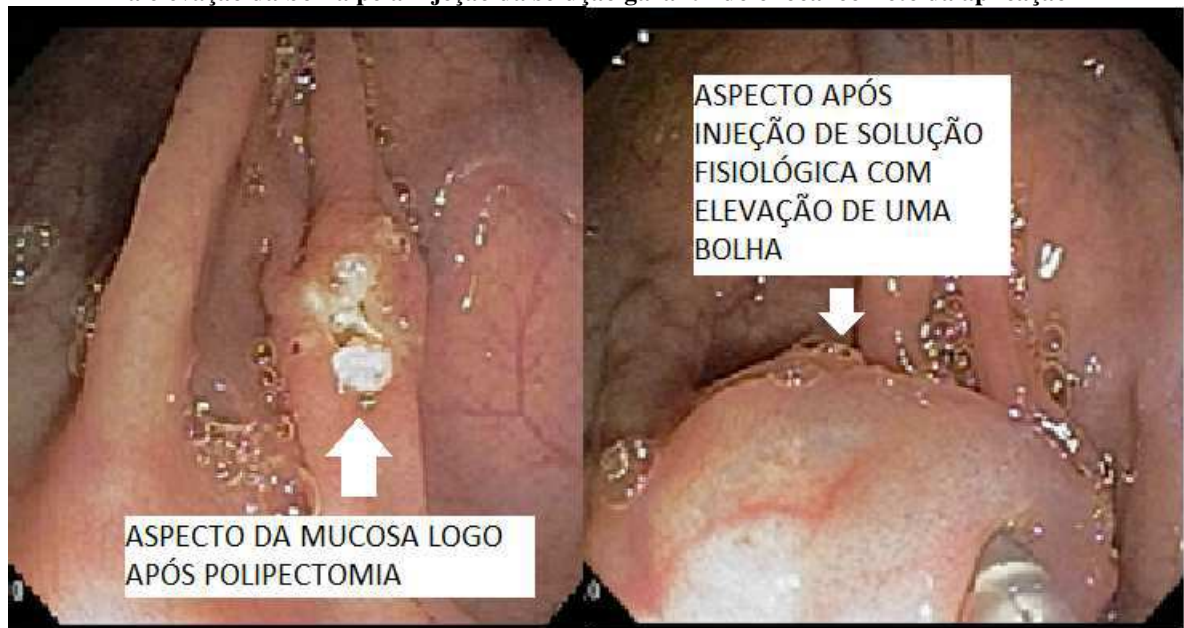
- I - Submetidos à marcação com nanquim.
- II - Submetidos à retossigmoidoscopia sem marcação.

4.2 TÉCNICA DE MARCAÇÃO

A padronização da marcação foi baseada na proposta publicada por Sawaki et al.(2003), chamada de 2 passos. O local correto para a injeção de nanquim é na submucosa e, por esta proposta, primeiro a agulha é introduzida (na intenção de posicioná-la na submucosa), mas, antes do nanquim, injeta-se solução fisiológica. Se a agulha estiver no local correto, uma bolha se forma, com isso, garantindo a aplicação do nanquim no local correto (figuras 6 e 7).

Uma vez elevada a bolha, o nanquim é injetado, evitando-se aplicação em local inadequado.

Figura 6 – Fotografia do aspecto endoscópico antes da injeção de solução fisiológica na submucosa e após a elevação da bolha pela injeção da solução garantindo o local correto da aplicação



Fonte: Acervo pessoal

Figura 7 – Fotografia da injeção de nanquim dentro da bolha previamente formada por solução fisiológica



Fonte: Acervo pessoal

Não é recomendada a injeção inicial de nanquim porque, se a agulha estiver posicionada na camada muscular ou transfixando a parede, a injeção de solução fisiológica não causará danos e o endoscopista poderá reposicionar a agulha.

A técnica de marcação foi assim padronizada: aplica-se solução fisiológica na submucosa para se elevar uma bolha. Se não se elevar a bolha, a agulha é reposicionada e novamente injeta-se solução fisiológica, até que se forme a bolha (garantindo a localização correta). O volume de solução fisiológica é apenas o suficiente para se visualizar a bolha. Sem retirar a agulha do local, a seringa contendo solução fisiológica é trocada por outra contendo 2 ml de nanquim que é então injetado. Ao se injetar os 2 ml de nanquim, uma parte deste ficará na agulha e, por isso, injeta-se mais 1 ml de solução fisiológica para levar o todo o nanquim que estava na agulha para a submucosa. O local de aplicação padronizado é a 2 cm distais à lesão em 3 pontos equidistantes em relação à circunferência (2 ml de nanquim em cada ponto). A marcação em 3 pontos foi preconizada para se ter certeza da visualização desta pelo cirurgião em qualquer porção da parede intestinal.

4.2.1 Técnica cirúrgica

Os pacientes foram operados pelos cirurgiões do serviço, que seguem a mesma padronização técnica. O preparo intestinal foi realizado com aplicação de 2 unidades de Phosfoenema® via anal. A profilaxia com antibióticos foi limitada a uma dose de ceftriaxona (1 g) e metronidazol (500 mg) intravenoso, 1 hora antes do procedimento. Todas as cirurgias foram por laparotomia com incisão mediana supra e infraumbilical, com exploração da cavidade antes do início da ressecção do tumor. Apesar da equipe cirúrgica não dispor da informação prévia, a própria marcação fica evidente, impossibilitando a metodologia duplo-cega. A cirurgia tinha início na disseção da artéria mesentérica inferior junto da sua origem na aorta, com o cuidado de se preservar os plexos simpáticos pré-aórtico e hipogástrico superior. A veia mesentérica inferior também era ligada neste ponto. A disseção seguia no plano identificado acima dos plexos nervosos em direção à pelve, seguindo o plano entre a fáscia pré-sacral e a fáscia do mesorreto. É importante a retirada completa do mesorreto, independente da altura do tumor. O cirurgião deve ainda ter o cuidado de preservar os nervos do plexo hipogástrico. Na abordagem da porção anterior do reto, a disseção deve ser, sempre que possível, entre a parede anterior do reto e a fáscia de Denonvilliers, com intuito de preservação da inervação. A margem distal deve ser de pelo menos 1 cm. Ressalta-se que o cirurgião não dissecar nem muitas vezes visualiza os linfonodos, mas sim acredita ter retirado todos aqueles relacionados ao tumor ao ligar os vasos na sua emergência e ao seguir o plano logo acima dos plexos.

Todos os casos foram submetidos à anastomose colorretal primária com transversostomia de proteção. Solicitou-se ao cirurgião responsável responder se ele havia visualizado a marcação da lesão e de linfonodos corados.

4.2.2 Técnica da análise anatomopatológica

A análise anatomopatológica foi realizada pelo Serviço de Patologia do HC-UFU. A peça cirúrgica foi fixada com formalina logo após a cirurgia. O método utilizado para análise dos linfonodos se baseia na palpação de estruturas mais rígidas em meio à gordura do meso. Ao palpar essas estruturas, elas são isoladas e, então, melhor analisadas para se ter certeza de se tratar de linfonodos. A análise seguiu a rotina do Serviço de Patologia.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Sugeriu-se o número de 11 participantes em cada grupo com base no número médio mensal de cirurgias oncológicas realizadas no Serviço de Proctologia do HC-UFU. A análise estatística foi proposta considerando nível de significância de 0.05.

4.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Uberlândia em 17/03/2015 sob o número 33171014.3.0000.5152.

5 RESULTADOS

Foram estudados 22 pacientes com tumor de reto até 8 cm da borda anal, submetidos a tratamento neoadjuvante entre 20 de março de 2015 e 20 de março de 2017. Nenhum caso foi excluído por divergência entre o estadiamento inicial e o observado no intraoperatório.

Não houve intercorrências ou complicações na marcação com nanquim. O local da marcação no reto foi visualizado em todos os casos. O cirurgião identificou algum linfonodo marcado em 10 dos 11 casos. Não houve marcação em outros locais da cavidade abdominal, fora o local da lesão e os linfonodos.

5.1 PERFIL DA AMOSTRA

A maioria dos participantes foi composta por homens (63,6%) com idade média de 62,05 anos ($\pm 10,53$ anos). No grupo marcado foram estudados 8 homens e 3 mulheres com média de idade de 60,45 anos (44 a 80 anos). Foram inclusos no grupo não marcado 6 homens e 5 mulheres com média de idade de 63,63 anos (48 a 77 anos), como elencado na tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição da amostra quanto a idade, gênero segundo o grupo

Marcado		Não Marcado	
Idade	Gênero	Idade	Gênero
44	MASC	48	FEM
47	MASC	58	FEM
48	FEM	60	FEM
49	MASC	61	FEM
52	MASC	62	MASC
63	FEM	63	MASC
66	FEM	64	MASC
68	MASC	66	MASC
71	MASC	67	MASC
77	MASC	74	FEM
80	MASC	77	MASC

Fonte: Elaboração própria

Em média, o número de linfonodos analisados foi de 7,18 ($\pm 4,82$) e dos acometidos, 1,18 ($\pm 2,30$). A distância média do tumor à borda anal foi de 5,68 cm ($\pm 1,39$ cm).

No grupo marcado foram identificados em média 8,18 linfonodos por paciente, com média de 0,72 positivos e distância média do tumor à borda anal foi de 6,27 cm (tabela 2).

Tabela 2 - Número de linfonodos, número de positivos, estágio e distância da borda anal no grupo marcado com nanquim

Participante	Linfonodos	Positivos	Estádio	Distância da borda anal
1	2	0	I	6
2	5	0	0	4
3	5	0	II	4
4	7	0	I	8
5	7	1	III	5
6	8	0	0	8
7	8	5	III	7
8	9	0	I	7
9	10	1	III	8
10	13	0	I	5
11	23	1	III	7
Média	8,18	0,72		6,27

Fonte: Elaboração própria

Na tabela 3 estão os dados médios do grupo não marcado. Foram identificados em média 5,54 linfonodos, com 1,6 positivos e com distância da borda anal de 5,09 cm.

Tabela 3 - Número de linfonodos, número de positivos, estágio e distância da borda anal no grupo não marcado

Participante	Linfonodos	Positivos	Estádio	Distância da borda anal
1	0	0	0	5
2	1	0	II	4
3	3	0	II	5
4	5	0	II	6
5	5	0	II	5
6	6	0	II	4
7	6	4	III	4
8	7	7	III	5
9	7	0	II	5
10	8	7	III	7
11	13	0	I	6
Média	5,54	1,6		5,09

Fonte: Elaboração própria

5.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5.2.1 Variáveis influenciadoras

A relação entre o número de linfonodos analisados e as outras variáveis escalares da pesquisa apresenta-se na tabela 4. Nela, é possível visualizar que existe uma alta correlação positiva ($p=0,579$; IC95%: 0,277-0,770; $p\text{-valor}=0,005$) entre o número de linfonodos analisados e a distância do tumor à borda anal. Não foi possível notar outras relações marginalmente significativas ($p\text{-valor}<0,15$) entre o número de linfonodos analisados e as outras variáveis de acordo com a tabela 4.

Tabela 4 - Correlação de Spearman (ρ) entre variáveis escalares/ordinais

				Idade	Distância do tumor a borda anal	Número de linfonodos analisados	Linfonodos acometidos dentro os analisados
Distância do tumor a borda anal	ρ			-0,232			
	p-valor			0,299			
	Bootstrap ^c	Viés		0,003			
		Erro Padrão		0,237			
		Intervalo de	Inferior	-0,665			
		Confiança	Superior	0,248			
Número de linfonodos analisados	ρ			-0,142	,579**		
	p-valor			0,528	0,005		
	Bootstrap ^c	Viés		0,005	-0,019		
		Erro Padrão		0,253	0,126		
		Intervalo de	Inferior	-0,614	0,277		
		Confiança	Superior	0,368	0,770		
Linfonodos acometidos dentro os analisados	ρ			-0,088	0,201	0,382	
	p-valor			0,697	0,370	0,079	
	Bootstrap ^c	Viés		,001 ^d	,000 ^d	-,008 ^d	
		Erro Padrão		,200 ^d	,211 ^d	,161 ^d	
		Intervalo de	Inferior	-,462 ^d	-,227 ^d	,037 ^d	
		Confiança	Superior	,314 ^d	,593 ^d	,664 ^d	

**, A correlação é significativa no nível 0,01 (bilateral).

c. A menos que indicado de outra maneira, os resultados da *bootstrap* são baseados em 10000 amostras *bootstrap*

d. Baseado em 9997 amostras

Fonte: Elaboração própria

Na tabela 5, relaciona-se o número de linfonodos analisados com as variáveis nominais (binárias) da pesquisa. Nela, aponta-se, pelo Teste Mann-Whitney, que o número de linfonodos analisados foi estatisticamente maior ($Z=-2,059$; $p\text{-valor}<0,05$) quando foi possível ao cirurgião identificar a marcação dos linfonodos na cirurgia. Apesar da média/mediana do número de linfonodos das mulheres e do tipo histológico bem diferenciado ser pontualmente maior, o teste estatístico não se mostrou marginalmente significativo ($p\text{-valor}<0,10$).

Tabela 5 - N° de linfonodos analisados por gênero, tipo histológico e identificação da marcação

		Número de linfonodos analisados				Desvio padrão	Mann-Whitney (Z)
		Mínimo	Máximo	Média	Mediana		
Gênero	Feminino	0,00	13,00	7,75	7,50	4,20	-1,066
	Masculino	1,00	23,00	6,86	6,00	5,26	
Tipo histológico	Bem diferenciado	0,00	23,00	7,64	7,00	5,73	-0,496
	Pouco/moderadamente diferenciado	1,00	13,00	6,73	6,00	3,93	
Se o cirurgião identificou a marcação de linfonodos na cirurgia	Falso	0,00	13,00	5,50	5,50	3,37	-2,059**
	Verdadeiro	2,00	23,00	9,20	8,00	5,65	
	Total	0,00	23,00	7,18	7,00	4,82	

*** p-valor < 0,01; ** p-valor < 0,05; * p-valor 0,10. Valores *p* baseados em 10.000 amostras Monte Carlo (IC95%).

Fonte: Elaboração própria

5.2.2 Variáveis confundidoras

Quando se relacionou o grupo marcado/não marcado com as variáveis escalares/ordinais da pesquisa encontrou-se uma relação entre essa variável e a distância do tumor à borda anal: a média/mediana da distância do tumor à borda anal foi maior no grupo marcado ($Z=-1,822$; $p\text{-valor}<0,10$). Adicionalmente, também, detectou-se, pelo menos em termos preliminares, que ocorreu uma associação estatisticamente significativa entre a relação de interesse: a média/mediana do número de linfonodos analisados foi maior para o grupo marcado do que para o grupo não marcado ($Z=-1,72$; $p\text{-valor}<0,10$), como visto na tabela 6.

Tabela 6 - Estatísticas descritivas por grupo

		Grupo marcado Vs não marcado			Mann-Whitney (Z)
		Não marcado	Marcado	Total	
Idade	Mínimo	48,00	44,00	44,00	-0,362
	Máximo	77,00	80,00	80,00	
	Média	63,64	60,45	62,05	
	Mediana	63,00	63,00	63,00	
	Desvio padrão	7,76	12,93	10,53	
Distância do tumor a borda anal	Mínimo	4,00	4,00	4,00	-1,822*
	Máximo	7,00	8,00	8,00	
	Média	5,09	6,27	5,68	
	Mediana	5,00	7,00	5,00	
	Desvio padrão	0,94	1,56	1,39	
Número de linfonodos analisados	Mínimo	0,00	2,00	0,00	-1,720*
	Máximo	13,00	23,00	23,00	
	Média	5,55	8,82	7,18	
	Mediana	6,00	8,00	7,00	
	Desvio padrão	3,53	5,51	4,82	
Linfonodos acometidos entre os analisados	Mínimo	0,00	0,00	0,00	-0,040
	Máximo	7,00	5,00	7,00	
	Média	1,64	0,73	1,18	
	Mediana	0,00	0,00	0,00	
	Desvio padrão	2,91	1,49	2,30	
Estadiamento	Mínimo	0,00	0,00	0,00	-0,718
	Máximo	3,00	3,00	3,00	
	Média	2,00	1,64	1,82	
	Mediana	2,00	1,00	2,00	
	Desvio padrão	0,89	1,21	1,05	

*** p-valor < 0,01; ** p-valor < 0,05; * p-valor 0,10. Valores *p* baseados em 10.000 amostras Monte Carlo (IC95%).

Fonte: Elaboração própria

Concernente ao cruzamento da variável marcado/não marcado com as outras variáveis binárias da pesquisa, a tabela 7 evidencia uma relação altamente significativa ($\chi^2=18,333$; p-valor<0,01) se o cirurgião identificou a marcação de linfonodos na cirurgia. Na verdade, como se pode perceber, praticamente, todas as observações marcadas constam como observações verdadeiras para se o cirurgião identificou a marcação de linfonodos na cirurgia.

Tabela 7 - Referência cruzada por grupo

		Grupo marcado		Vs não marcado		Qui- quadrado (χ^2)
		Não marcado		Marcado		
		n	%	n	%	
Gênero	Feminino	5	45,5%	3	27,3%	0,786 ^a
	Masculino	6	54,5%	8	72,7%	
Tipo histológico	Bem diferenciado	5	45,5%	6	54,5%	0,182
	Pouco/moderadamente diferenciado	6	54,5%	5	45,5%	
Se o cirurgião identificou a marcação de linfonodos na cirurgia	Falso	11	100,0%	1	9,1%	18,333***
	Verdadeiro	0	0,0%	10	90,9%	

*** p-valor < 0,01; ** p-valor < 0,05; * p-valor 0,10. ^a 2 células (50,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 4,00.

Fonte: Elaboração própria

5.3 ANÁLISE DE REGRESSÃO

A partir dos resultados descritos, foram selecionadas as variáveis grupo marcado/não marcado e a distância do tumor à borda anal para regredir contra o número de linfonodos analisados. Não foi considerado se o cirurgião identificou a marcação de linfonodos na cirurgia, pois essa variável é quase perfeitamente colinear com o grupo marcado/não marcado. Dessa forma, na tabela 8, constam os coeficientes e intervalos de confiança via *bootstrap* do modelo de regressão linear estimado, tomando o número de linfonodos analisados como variável dependente (Y) e a *dummy* marcado/não marcado (X_1) e a distância do tumor à borda anal (X_2) como variáveis independentes.

É possível notar que, quando as duas variáveis são colocadas em conjunto, o fato de o grupo ser não marcado ou marcado não explica a variabilidade do número de linfonodos ($B=1,88$; p-valor=0,336). Todavia a distância do tumor à borda anal continua significativa ao nível de 10% de significância ($B=1,179$; p-valor= 0,075), indicando que, quando a distância do tumor aumenta 1 cm, o número de linfonodos analisados aumenta 1,179 unidades.

Tabela 8 - Modelo de regressão linear estimado

Bootstrap ^a						
Modelo	B	Viés	Erro Padrão	p-valor	BCa 95% de Intervalo de Confiança	
					Inferior	Superior
(Constante)	-0,455	-0,079	3,238	0,886	-8,274	5,800
Grupo marcado	1,880	0,069	1,905	0,336	-1,448	5,714
Distância do tumor	1,179	0,014	0,629	0,075	0,175	2,364

a. A menos que indicado de outra maneira, os resultados da bootstrap são baseados em 10000 amostras bootstrap

Fonte: Elaboração própria

Os resultados do exame dos resíduos mostrados no Apêndice A indicam que pode-se ter relativa¹ confiança nesses resultados. O teste F indicou que, no conjunto, os coeficientes são diferentes de zero ao nível de 10% de confiança. Não se encontrou presença de multicolinearidade ($VIF < 10$). A falta de normalidade não foi tão pronunciada (p-valor Shapiro-Wilk = 0,013), apesar de ser menos importante porque se estimou os intervalos de confiança por *bootstrap*. Da mesma forma, o exame dos resíduos da regressão contra as variáveis independentes (Teste de Levene e Correlação de Spearman) não mostrou indícios de heterogeneidade nos resíduos.

Resumidamente, existe uma **associação bivariada** marginalmente significativa (p-valor $< 0,10$) entre o número de linfonodos analisados e o fato de o grupo ser ou não marcado com nanquim e a distância do tumor à borda anal. No entanto, quando as variáveis foram analisadas simultaneamente, numa análise multivariada (análise de regressão), **o fato de o grupo ser ou não marcado com nanquim perdeu importância** (p-valor $> 0,05$) devido aos efeitos existentes entre a distância do tumor e a variável marcado/não marcado.

¹ Relativa, pois, conquanto não se tenha alcançado um bom ajuste, eles foram aceitáveis, principalmente, por se tratar de uma amostra pequena.

6 DISCUSSÃO

Na amostra estudada, não houve casos de complicações na aplicação do nanquim. Assim, a padronização técnica parece evitar intercorrências, em concordância com dados da literatura. Apesar da dose relativamente alta em relação a outros estudos (BOTOMAN; PIETRO; THIRLBY, 1994; HWANG et al., 2010; ALDECOA et al., 2017), a marcação ficou limitada ao local da lesão e aos linfonodos, sugerindo que as intercorrências estejam mais relacionadas ao local aplicado do que com a dose. A aplicação na submucosa tem outra importância relacionada ao objetivo deste estudo. O nanquim aplicado na camada muscular pode ser útil para a marcação do local. Entretanto, como os vasos sanguíneos e linfáticos localizam-se na submucosa, para a análise da marcação sobre os linfonodos, a certeza de que a injeção foi de fato na submucosa assume papel fundamental.

A marcação foi visualizada em linfonodos livres de metástase e, também, em acometidos, de modo que não há nenhuma relação entre marcação com nanquim e presença de metástases nos linfonodos.

Não houve diferença estatística quando foi analisado o número de linfonodos e a distância do tumor à borda anal. Esse dado era esperado porque a cirurgia realizada retira todo o mesorreto independentemente dessa distância.

Em 10, de 11 casos, o cirurgião identificou linfonodos marcados, o que poderia ser útil para analisar o linfonodo sentinela, não estudado neste trabalho. Estudos, principalmente em tumores de mama, demonstram que o primeiro linfonodo da cadeia (chamado sentinela) tem a maior chance de ser acometido. Durante a cirurgia para tumores de mama, esse linfonodo é identificado, retirado e analisado por congelação. Nos casos positivos, recomenda-se a linfadenectomia, que pode levar a sequelas no membro superior correspondente. Nos casos negativos, não se recomenda a linfadenectomia, com o argumento de levar a sequelas sem benefício oncológico. Nos casos de tumores colorretais, a linfadenectomia não leva a sequelas, apesar de mais trabalhosa. Nesses casos, o conceito de linfonodo sentinela não se aplica como na mama. Mulsow et al. (2003) preconizam a análise detalhada, para tanto, utilizando métodos moleculares do primeiro linfonodo da cadeia (sentinela), que poderia ser identificado pela marcação com nanquim, como o primeiro da sequência.

A identificação dos linfonodos pelo cirurgião poderia ser útil, também, nos casos de drenagem linfática diferente do habitual (SAHA et al., 2013). A marcação de linfonodos fora

do trajeto esperado sugere que a drenagem linfática no caso possa ser diferente do habitual porque o nanquim aplicado no tumor segue o mesmo trajeto de eventuais metástases.

Muitos estudos recomendam pelo menos 12 linfonodos analisados para cirurgia de tumores colorretais. Na prática diária, esse número arbitrário é utilizado como referência de qualidade da cirurgia e do exame patológico. Poucos linfonodos analisados dão a impressão de que o tratamento cirúrgico não foi adequado e há tendência de se prescrever quimioterapia, mesmo que não se encontrem acometidos. No entanto, parece haver concordância entre os estudos que o tratamento neoadjuvante com rádio e quimioterapia tem efeito sobre os linfonodos, não só sobre o número, mas também sobre seu valor prognóstico. Por sua vez, há muita variação na interpretação desses dados.

Yegen et al. (2016) referem que não só o número, mas, também, o tamanho dos linfonodos recuperados diminui significativamente com a neoadjuvância. Ceelen et al. (2016), estudando o prognóstico de pacientes portadores de tumor de reto submetidos à rádio e quimioterapia pré-operatória, relatam a diminuição do número de linfonodos dissecados, mas que, após a neoadjuvância, o número de linfonodos exerce pouca influência no prognóstico. Acrescenta que existe relação direta entre a proporção de linfonodos acometidos entre os analisados e sobrevida.

Hall et al. (2015) confirmam o efeito da neoadjuvância em diminuir o número de linfonodos dissecados e propõem que, nessa situação, bastam 8 linfonodos (ao invés dos 12) para se ter o mesmo resultado. Kim et al. (2015) propõe que a boa resposta do tumor à neoadjuvância promove a redução do número de linfonodos, então, concluindo que poucos linfonodos dissecados têm mais relação com a boa resposta à rádio e quimioterapia do que com cirurgia incompleta ou falta de empenho do patologista, não interferindo no prognóstico. Kim et al. (2015) obtiveram resultados semelhantes, concordando que poucos linfonodos após radioterapia têm relação direta com a resposta à radioterapia e não têm relação com prognóstico. Habr-Gama et al. (2008) consideram que a ausência de linfonodos identificados, associada a outros critérios, tem mais relação com boa resposta à neoadjuvância do que com cirurgia mal-executada. Por sua vez, Li et al. (2015) concordam que a neoadjuvância diminui o número de linfonodos analisados, mas que poucos linfonodos estudados levam a um pior prognóstico.

Zuo et al (2016) propõem que a razão de linfonodos positivos dentre os dissecados só tem valor quando se estuda menos de 12 unidades. Gill et al (2015), em estudo retrospectivo de pacientes com tumores de reto submetidos à neoadjuvância, propõem que, se os linfonodos não estão comprometidos, o número analisado não tem valor prognóstico. Li et al. (2014) inferem

que, mesmo após rádio e quimioterapia, tanto o número de linfonodos quanto a razão dos positivos têm valor prognóstico. Park et al. (2014) concluíram que o número de linfonodos analisados tem relação direta com o tempo de sobrevida livre de doença. Li et al. (2015) consideram que, em casos onde haja presença de muitos linfonodos (mais que 17), em pacientes com tumores de reto, o quadro está associado a pior prognóstico, provavelmente, secundário a uma resposta ruim ao tratamento neoadjuvante.

Essa aparente contradição da literatura, talvez, possa ser interpretada levando em consideração as respostas extremas do tumor à neoadjuvância. Nos casos de acentuada boa resposta (às vezes completa), a ausência total de linfonodos ou a presença de poucos, possivelmente, deva-se mais à resposta ao tratamento com rádio e quimioterapia do que à cirurgia inadequada. No outro extremo, a presença de muitos linfonodos, muito acima do habitual, talvez, seja reflexo de ausência de resposta, e, neste caso, muitos linfonodos associam-se à pior prognóstico.

Neste estudo, foi centro de análise um caso com 23 linfonodos, bem acima dos outros, talvez, um exemplo de resposta ruim. Também, ocorreu um caso com ausência de linfonodos, cuja ressecção do mesorreto foi completa e o patologista refere ter realizado uma procura meticulosa. Essa diferenciação é importante para que não se prescreva quimioterapia sem necessidade quando a resposta do tumor ao tratamento foi completa, mas que, de igual modo, não seja um argumento para cirurgias incompletas ou exame patológico inadequado. Assim, com exceção dos extremos de resposta à neoadjuvância, quanto maior o número de linfonodos identificados, melhor é em termos de qualidade de tratamento e de valor prognóstico. No estudo em tela, o número médio de linfonodos analisados, considerando os dois grupos, foi de 7,18, abaixo do número preconizado pela literatura. Estudo brasileiro de Habr-Gama (HABR-GAMA et al., 2008) encontrou média de 9,5 unidades após radio e quimioterapia. Caso se considere 12 como o número mínimo, apenas, 3, de 22 casos, foram analisados de modo apropriado. E considerando o efeito da neoadjuvância e estabelecendo 8 linfonodos como desejável, apenas, 8 casos, entre 22, tiveram número suficientemente estudados. Esse dado é preocupante uma vez que o estudo de Swanson et al. (2003) demonstram que, mesmo quando os linfonodos não estão acometidos, um maior número de linfonodos analisados leva à maior sobrevida.

Por sua vez, estudo conduzido por Dawson (DAWSON; WIEBUSCH; THIRLBY, 2010) concluiu que a marcação com nanquim aumenta o número de linfonodos identificados em cirurgia de ressecção de segmentos de colo. Curiosamente, no mesmo estudo, a marcação com nanquim não aumentou o número de linfonodos analisados em cirurgias de reto após

tratamento neoadjuvante. Dawson, Wiebusch e Thirlby (2010) não souberam explicar o motivo dessa diferença. Alguns fatos poderiam ter interferido no resultado: o estudo foi retrospectivo, de modo que a marcação com nanquim não foi padronizada quanto à técnica, à dose e ao local de aplicação. E, ao contrário, o presente estudo foi prospectivo, randomizado, com técnica padronizada e limitado a um único tipo de cirurgia. O número de linfonodos analisados foi maior, mas sem diferença estatística, confirmando os resultados de Dawson, Wiebusch e Thirlby (2010). Desconsiderando problemas na metodologia, a explicação pode estar no efeito da radioterapia, que leva à fibrose da submucosa, o que limitaria a difusão do nanquim. O estudo em foco realizou a marcação com nanquim após a radioterapia. Como o nanquim produz marcação duradoura, talvez, a marcação no momento do diagnóstico, antes da fibrose da radioterapia, poderia marcar melhor os linfonodos e produzir resultados semelhantes à marcação do colo.

Por conseguinte, a técnica cirúrgica adequada e o empenho do patologista continuam sendo os fatores principais na boa condução desses casos.

7 CONCLUSÃO

A marcação com nanquim não leva a aumento do número de linfonodos recuperados em espécimes cirúrgicas de retossigmoidectomia efetuadas após tratamento neoadjuvante, para tumores de reto até 8 cm da borda anal.

REFERÊNCIAS

- ALDECOA, I. et al. Endoscopic tattooing of early colon carcinoma enhances detection of lymph nodes most prone to harbor tumor burden. **Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques**, v. 31, n. 2, p. 723-733, 2017.
- ALGOE, K. K. et al. Intraperitoneal India ink deposits appearing as endometriosis in a patient with chronic pelvic pain. **Obstetrics and gynecology**, v. 112, n. 2, p. 448-450, ago. 2008.
- ARTEAGA-GONZALEZ, I. et al. The use of preoperative endoscopic tattooing in laparoscopic colorectal cancer surgery for endoscopically advanced tumors: a prospective comparative clinical study. **World journal of surgery**, v. 30, n. 4, p. 605-611, abr. 2006.
- BOROWSKI, D. W. et al. Intra-arterial methylene blue injection into ex vivo colorectal cancer specimens improves lymph node staging accuracy: a randomized controlled trial. **Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland**, v. 16, n. 9, p. 681-689, set. 2014.
- BOTOMAN, V. A.; PIETRO, M.; THIRLBY, R. C. Localization of colonic lesions with endoscopic tattoo. **Diseases of the Colon & Rectum**, v. 37, n. 8, p. 775-776, 1994.
- CEELEN, W. et al. Effect of Neoadjuvant Radiation Dose and Schedule on Nodal Count and Its Prognostic Impact in Stage II-III Rectal Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 23, n. 12, p. 3899-3906, 2016.
- CHANDRASINGHE, P. C. et al. Total number of lymph nodes harvested is associated with better survival in stages II and III colorectal cancer. **Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology**, v. 33, n. 3, p. 249-253, maio 2014.
- CHEN, S. L.; BILCHIK, A. J. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. **Annals of surgery**, v. 244, n. 4, p. 602-610, out. 2006.
- CONNELL, L. C.; MOTA, J. M. The Rising Incidence of Younger Patients With Colorectal Cancer : Questions About Screening, Biology and Treatment. **Current treatment options in oncology**, v. 18, n. 4, p. 1-45, 2017.
- DAWSON, K.; WIEBUSCH, A.; THIRLBY, R. C. Preoperative Tattooing and Improved Lymph Node Retrieval Rates From Colectomy Specimens in Patients With Colorectal Cancers. **Arch Surg**, v. 145, n. 9, p. 826-830, 2010.
- FALCO, N. et al. Complication of endoscopic tattooing: a case report of covered perforation. **Il Giornale di chirurgia**, v. 37, n. 2, p. 74-78, 2016.
- FERLAY, J. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. **International journal of cancer**, v. 127, n. 12, p. 2893-2917, dez. 2010.
- GEORGE, S. et al. Will Rogers revisited: prospective observational study of survival of

3592 patients with colorectal cancer according to number of nodes examined by pathologists. **British journal of cancer**, v. 95, n. 7, p. 841–847, out. 2006.

GIANOM, D.; HOLLINGER, A.; WIRTH, H. Colonic Perforation after Preoperative Endoscopic Tattooing with India Ink. **Swiss Surgery**, v. 9, n. 6, p. 307–310, dez. 2003.

GILL, A. et al. Implications of lympho node retrieval in locoregional rectal cancer treated with chemoradiotherapy: A California Cancer Registry Study. **Eur J Surg Oncol**, v. 41, n. 5, p. 647–652, maio, 2015.

GLEISNER, A. L. et al. Nodal status, number of lymph nodes examined, and lymph node ratio: what defines prognosis after resection of colon adenocarcinoma? **Journal of the American College of Surgeons**, v. 217, n. 6, p. 1090–1100, dez. 2013.

GOLDSTEIN, N. S.; SOMAN, A.; SACKSNER, J. Disparate surgical margin lengths of colorectal resection specimens between in vivo and in vitro measurements. The effects of surgical resection and formalin fixation on organ shrinkage. **American journal of clinical pathology**, v. 111, n. 3, p. 349–351, mar. 1999.

GUNDERSON, L. L. et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 2, p. 264–271, 2010.

HABR-GAMA, A. et al. Absence of lymph nodes in the resected specimen after radical surgery for distal rectal cancer and neoadjuvant chemoradiation therapy: what does it mean? **Diseases of the colon and rectum**, v. 51, n. 3, p. 277–283, mar. 2008.

HALL, M. D. et al. Impact of Total Lymph Node Count on Staging and Survival After Neoadjuvant Chemoradiation Therapy for Rectal Cancer. **Annals of surgical oncology**, v. 22 Suppl 3, p. S580–587, dez. 2015.

HWANG, M. R. et al. Small-dose India ink tattooing for preoperative localization of colorectal tumor. **Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A**, v. 20, n. 9, p. 731–734, nov. 2010.

JOHNSON, P. M.; MALATJALIAN, D.; PORTER, G. A. Adequacy of nodal harvest in colorectal cancer: a consecutive cohort study. **Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract**, v. 6, n. 6, p. 883–890, 2002.

KELDER, W. et al. Impact of the number of histologically examined lymph nodes on prognosis in colon cancer: a population-based study in the Netherlands. **Diseases of the colon and rectum**, v. 52, n. 2, p. 260–267, fev. 2009.

KETHU, S. R. et al. Endoscopic tattooing. **Gastrointestinal endoscopy**, v. 72, n. 4, p. 681–685, out. 2010.

KIM, H. J. et al. Low Lymph Node Retrieval After Preoperative Chemoradiation for Rectal Cancer is Associated with Improved Prognosis in Patients with a Good Tumor Response. **Annals of surgical oncology**, v. 22, n. 6, p. 2075–2081, 2015.

KIM, W. R. et al. Oncologic Impact of Fewer Than 12 Lymph Nodes in Patients Who Underwent Neoadjuvant Chemoradiation Followed by Total Mesorectal Excision for

Locally Advanced Rectal Cancer. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 28, p. e1133, 2015. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4617087>>. Acesso em: fev 2017.

LE VOYER, T. E. et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 21, n. 15, p. 2912–2919, ago. 2003.

LI, Q. et al. Increased number of negative lymph nodes is associated with improved cancer specific survival in pathological IIIB and IIIC rectal cancer treated with preoperative radiotherapy. **Oncotarget**, v. 5, n. 23, p. 12459–71, 2014.

LI, X. et al. Lymph node count after preoperative radiotherapy is an independently prognostic factor for pathologically lymph node-negative patients with rectal cancer. **Medicine**, v. 94, n. 3, p. e395, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5370465>>. Acesso em: fev 2017.

LI, Q. et al. Effect of Lymph Node Count on Pathological Stage III Rectal Cancer with Preoperative Radiotherapy. **Scientific reports**, v. 5, n. 16990, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4652213>>. Acesso em: fev 2017.

LIRICI, M. M.; HUSCHER, C. G. S. Techniques and technology evolution of rectal cancer surgery: a history of more than a hundred years. **Minimally invasive therapy & allied technologies : MITAT : official journal of the Society for Minimally Invasive Therapy**, v. 25, n. 5, p. 226–233, out. 2016.

MCARTHUR, C. S.; ROAYAIE, S.; WAYE, J. D. Safety of preoperation endoscopic tattoo with india ink for identification of colonic lesions. **Surgical Endoscopy**, v. 13, n. 4, p. 397–400, 1999.

MONIRATH, H.A.V. et al. Pathologic Assessment of Rectal Carcinoma after Neoadjuvant Radio (chemo) therapy : Prognostic Implications. **BioMed Research International** v. 2015, p. 1-11, 2015.

MORO-VALDEZATE, D. et al. Factors related to lymph node harvest: does a recovery of more than 12 improve the outcome of colorectal cancer? **Colorectal Disease**, v. 15, n. 10, p. 1257–1266, 2013.

MULSOW, J. et al. Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. **The British journal of surgery**, v. 90, n. 6, p. 659–667, jun. 2003.

NAGTEGAAL, I. D. et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 20, n. 7, p. 1729–1734, abr. 2002.

PARK, I. J. et al. Prognostic implications of the number of retrieved lymph nodes of patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. **Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract**, v. 18, n. 10, p. 1845–1851, out. 2014.

PARK, J. W. et al. The usefulness of preoperative colonoscopic tattooing using a saline

test injection method with prepackaged sterile India ink for localization in laparoscopic colorectal surgery. **Surgical endoscopy**, v. 22, n. 2, p. 501–505, fev. 2008.

PESCHAUD, F. et al. The ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful independent prognostic factor in rectal cancer. **Annals of surgery**, v. 248, n. 6, p. 1067–1073, dez. 2008.

PONSKY JL, K. J. Endoscopic marking of colonic lesions. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 22, n. 1, p. 42–43, 1975.

PONSKY, R. I. B. Endoscopic marking: an adjunct to laparoscopic gastrointestinal surgery. **Surgical endoscopy**, v. 15, n. 10, p. 1202–3, 2001.

RHOADS, K. F. et al. Adequacy of lymph node examination in colorectal surgery: contribution of the hospital versus the surgeon. **Medical care**, v. 51, n. 12, p. 1055–1062, dez. 2013.

ROSENBERG, R. et al. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period. **Annals of surgery**, v. 248, n. 6, p. 968–978, dez. 2008.

SAHA, S. et al. Aberrant drainage of sentinel lymph nodes in colon cancer and its impact on staging and extent of operation. **American journal of surgery**, v. 205, n. 3, p. 302–306, mar. 2013.

SAWAKI, A. et al. A two-step method for marking polypectomy sites in the colon and rectum. **Gastrointes Endosc**, v. 60, n. 57, p. 735–737, 2003.

SCHUMACHER, P. et al. The metastatic lymph node ratio predicts survival in colon cancer. **American journal of surgery**, v. 194, n. 6, p. 822–827, dez. 2007.

SIEGEL, R. et al. Cancer statistics, 2014. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 64, n. 1, p. 9–29, 2014.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2015. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 65, n. 1, p. 5–29, 2015.

SINGH, S. et al. Complication after pre-operative India ink tattooing in a colonic lesion. **Digestive surgery**, v. 23, n. 5–6, p. 303, 2006.

SPRENGER, T. et al. Lymph node metastases in rectal cancer after preoperative radiochemotherapy: impact of intramesorectal distribution and residual micrometastatic involvement. **The American journal of surgical pathology**, v. 37, n. 8, p. 1283–1289, ago. 2013.

SWANSON, R. S. et al. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. **Annals of surgical oncology**, v. 10, n. 1, p. 65–71, 2003.

YEGEN, G. et al. The effect of neoadjuvant therapy on the size, number, and distribution of mesorectal lymph nodes. **Annals of diagnostic pathology**, v. 20, p. 29–35, fev. 2016.

ZHANG, J. et al. Comparison of metastatic lymph node ratio staging system with the 7th AJCC system for colorectal cancer. **Journal of cancer research and clinical oncology**, v. 139, n. 11, p. 1947–1953, nov. 2013.

ZION, B.; GHERSIN, I. Inadvertent tattooing of adjacent large bowel : a case report and review of literature. **ABCD Arq Bras Cir Dig**, v. 27, n. 2, p. 161–162, 2014.

ZUO, Z.-G. et al. Prognostic Value of Lymph Node Ratio in Locally Advanced Rectal Cancer Patients After Preoperative Chemoradiotherapy Followed by Total Mesorectal Excision. **Medicine**, v. 95, n. 9, p. e2988, 2016.

APÊNDICE A – ANÁLISE ESTATÍSTICA

ANÁLISE DESCRITIVA

Tabelas

Gênero					
		n	%	% válida	% cumulativa
Válido	Feminino	8	36,4	36,4	36,4
	Masculino	14	63,6	63,6	100,0
	Total	22	100,0	100,0	

Grupo marcado Vs não marcado					
		n	%	% válida	% cumulativa
Válido	Não marcado	11	50,0	50,0	50,0
	Marcado	11	50,0	50,0	100,0
	Total	22	100,0	100,0	

Tipo histológico					
			n	%	% válida % cumulativa
Válido	Bem diferenciado		11	50,0	50,0 50,0
	Pouco/moderadamente diferenciado		11	50,0	50,0 100,0
	Total		22	100,0	100,0

Nome do cirurgião					
		n	%	% válida	% cumulativa
Válido	A	8	36,4	36,4	36,4
	B	4	18,2	18,2	54,5
	C	3	13,6	13,6	68,2
	D	7	31,8	31,8	100,0
	Total	22	100,0	100,0	

Se o cirurgião identificou a marcação de linfonodos na cirurgia					
		n	%	% válida	% cumulativa
Válido	Falso	12	54,5	54,5	54,5
	Verdadeiro	10	45,5	45,5	100,0
	Total	22	100,0	100,0	

Nome patologista					
		n	%	% válida	% cumulativa
Válido	A	2	9,1	9,1	9,1
	B	1	4,5	4,5	13,6
	C	5	22,7	22,7	36,4
	D	4	18,2	18,2	54,5
	E	2	9,1	9,1	63,6
	F	5	22,7	22,7	86,4
	G	3	13,6	13,6	100,0
	Total	22	100,0	100,0	

Estadiamento					
		n	%	% válida	% cumulativa
Válido	0	3	13,6	13,6	13,6
	I	5	22,7	22,7	36,4
	II	7	31,8	31,8	68,2
	III	7	31,8	31,8	100,0
	Total	22	100,0	100,0	

Estatísticas					
		Idade	Distância do tumor a borda anal	Número de linfonodos analizados	Linfonodos acometidos dentro os analisados
N	Válido	22	22	22	22
	Omisso	0	0	0	0
	Média	62,0455	5,6818	7,1818	1,1818
	Mediana	63,0000	5,0000	7,0000	0,0000
	Desvio Padrão	10,53103	1,39340	4,81700	2,30189
	Mínimo	44,00	4,00	0,00	0,00
	Máximo	80,00	8,00	23,00	7,00

Distância do tumor a borda anal					
		n	%	% válida	% cumulativa
Válido	4,00	5	22,7	22,7	22,7
	5,00	7	31,8	31,8	54,5
	6,00	3	13,6	13,6	68,2
	7,00	4	18,2	18,2	86,4
	8,00	3	13,6	13,6	100,0
	Total	22	100,0	100,0	

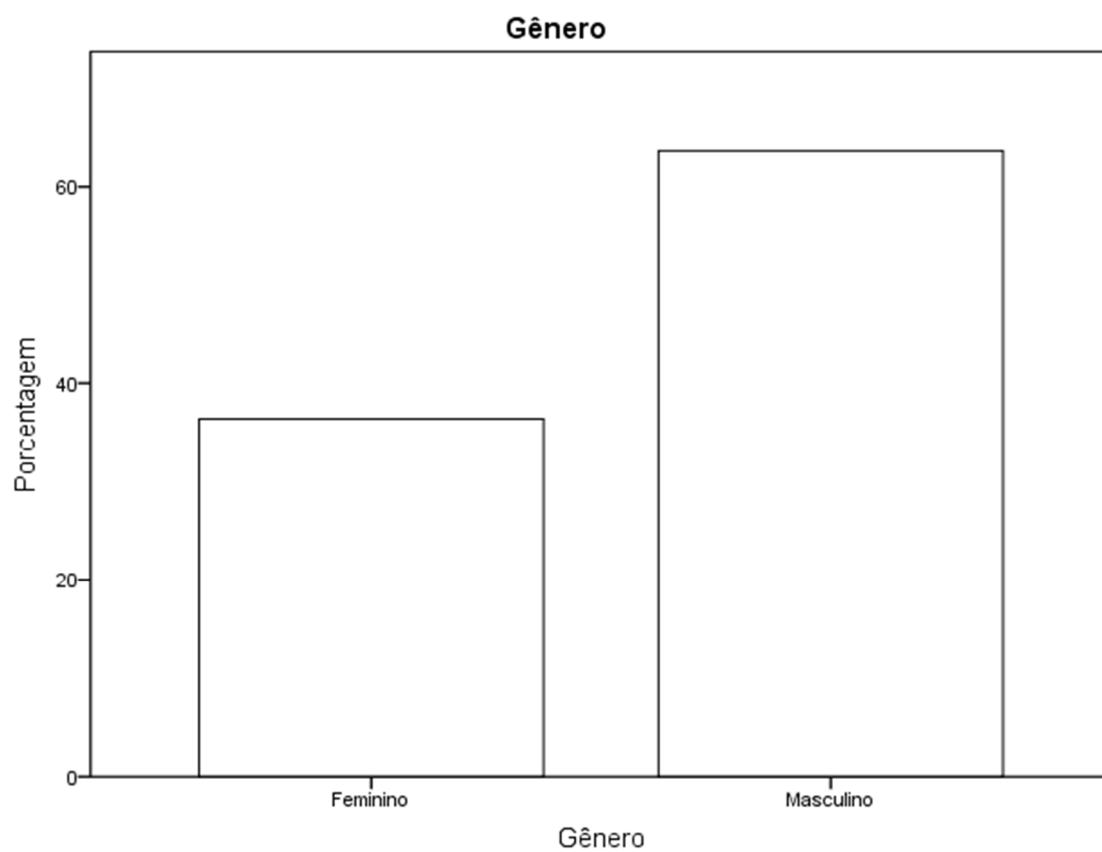
Número de linfonodos analizados

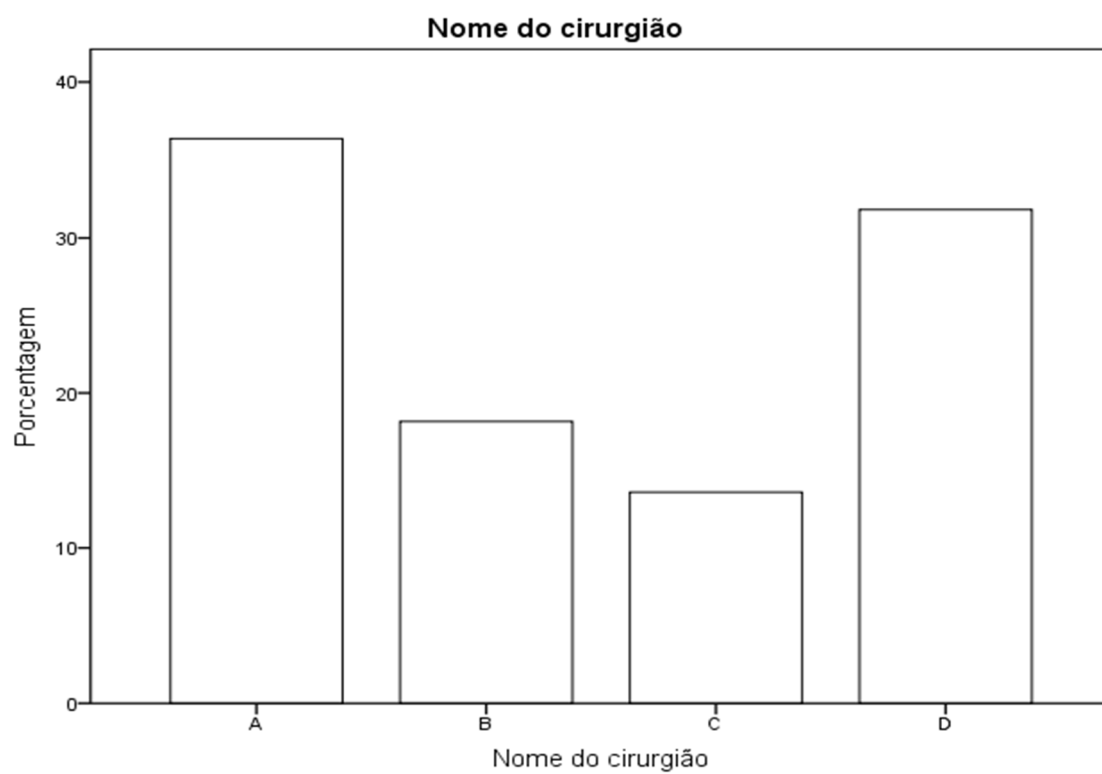
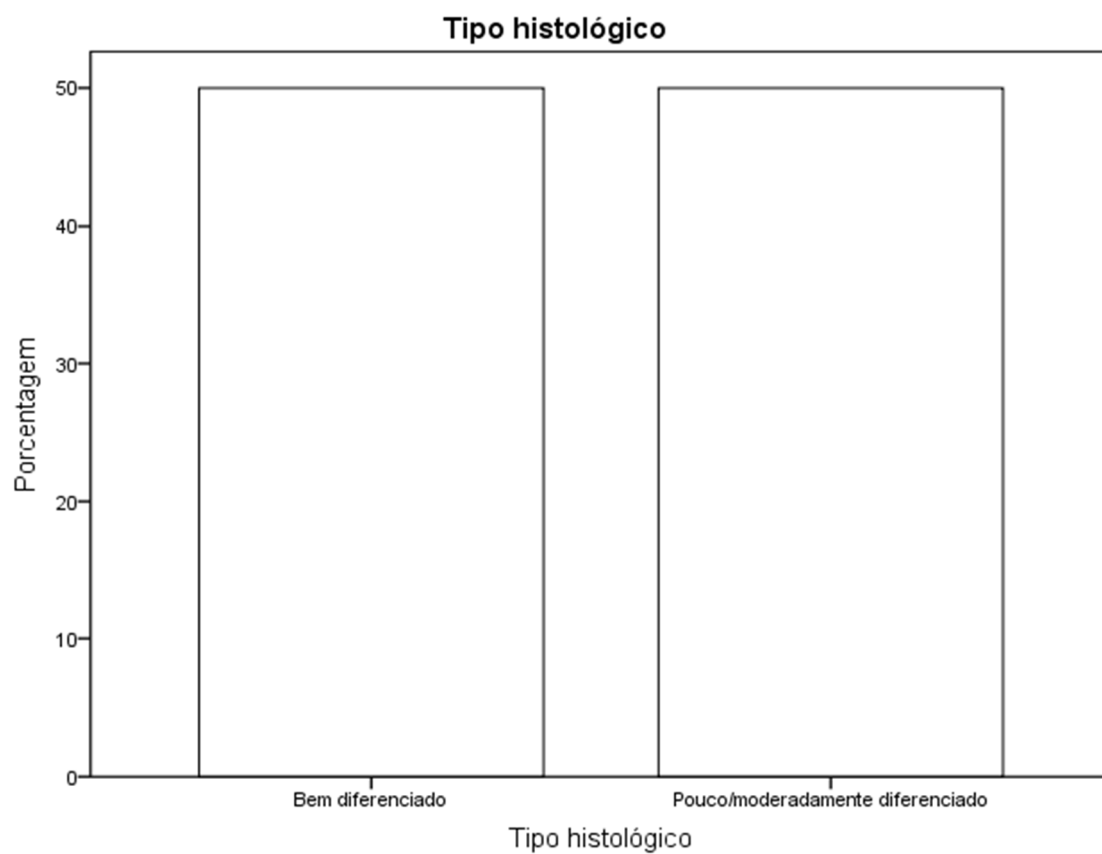
		n	%	% válida	% cumulativa
Válido	,00	1	4,5	4,5	4,5
	1,00	1	4,5	4,5	9,1
	2,00	1	4,5	4,5	13,6
	3,00	1	4,5	4,5	18,2
	5,00	4	18,2	18,2	36,4
	6,00	2	9,1	9,1	45,5
	7,00	4	18,2	18,2	63,6
	8,00	3	13,6	13,6	77,3
	9,00	1	4,5	4,5	81,8
	10,00	1	4,5	4,5	86,4
	13,00	2	9,1	9,1	95,5
	23,00	1	4,5	4,5	100,0
Total		22	100,0	100,0	

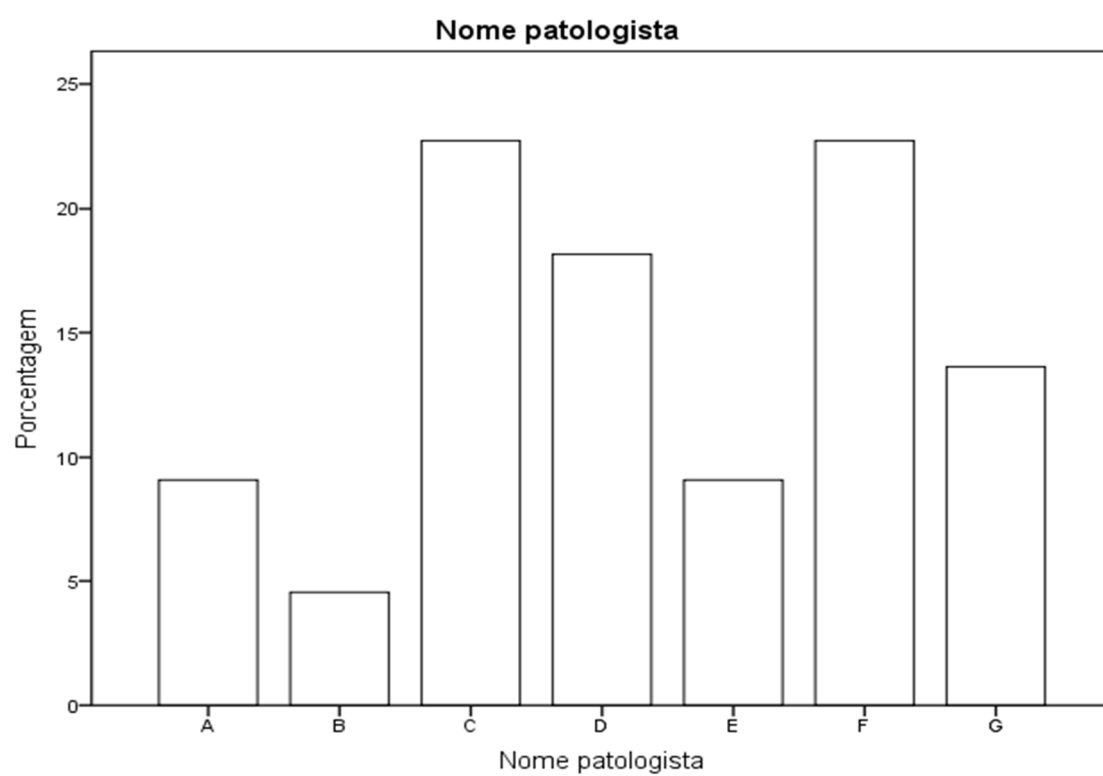
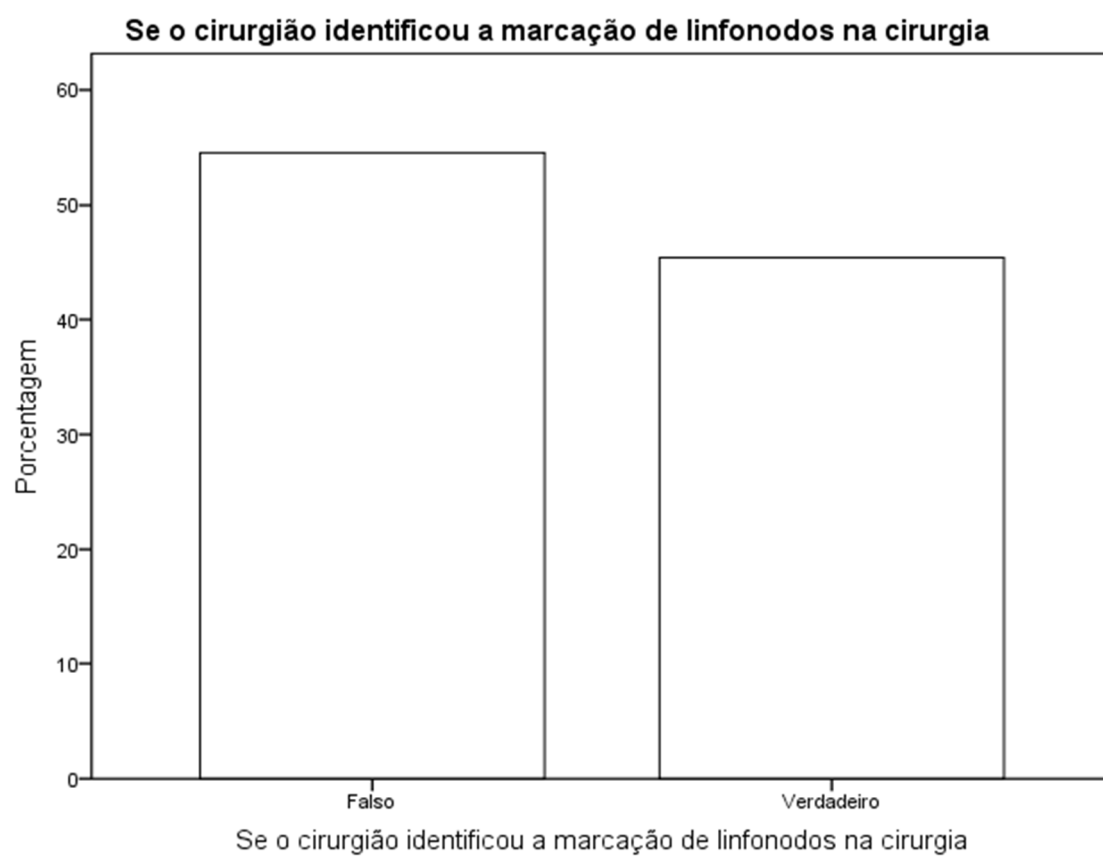
Linfonodos acometidos dentro os analisados

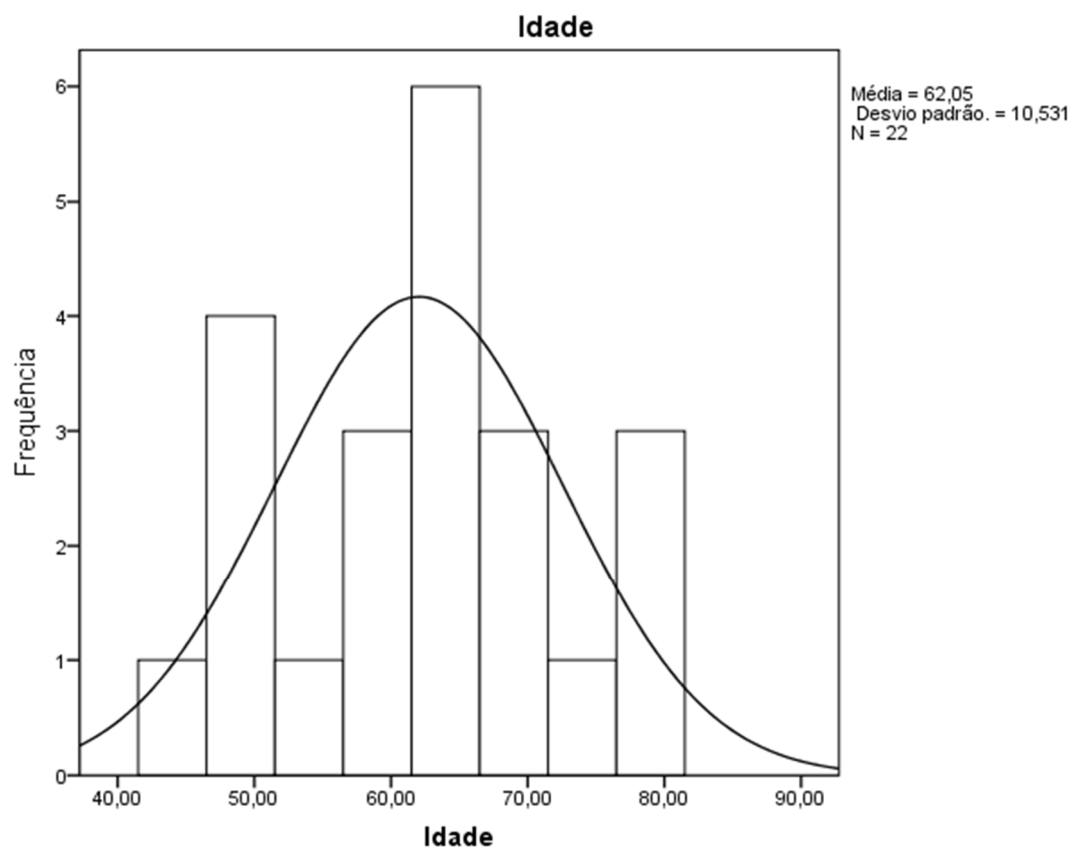
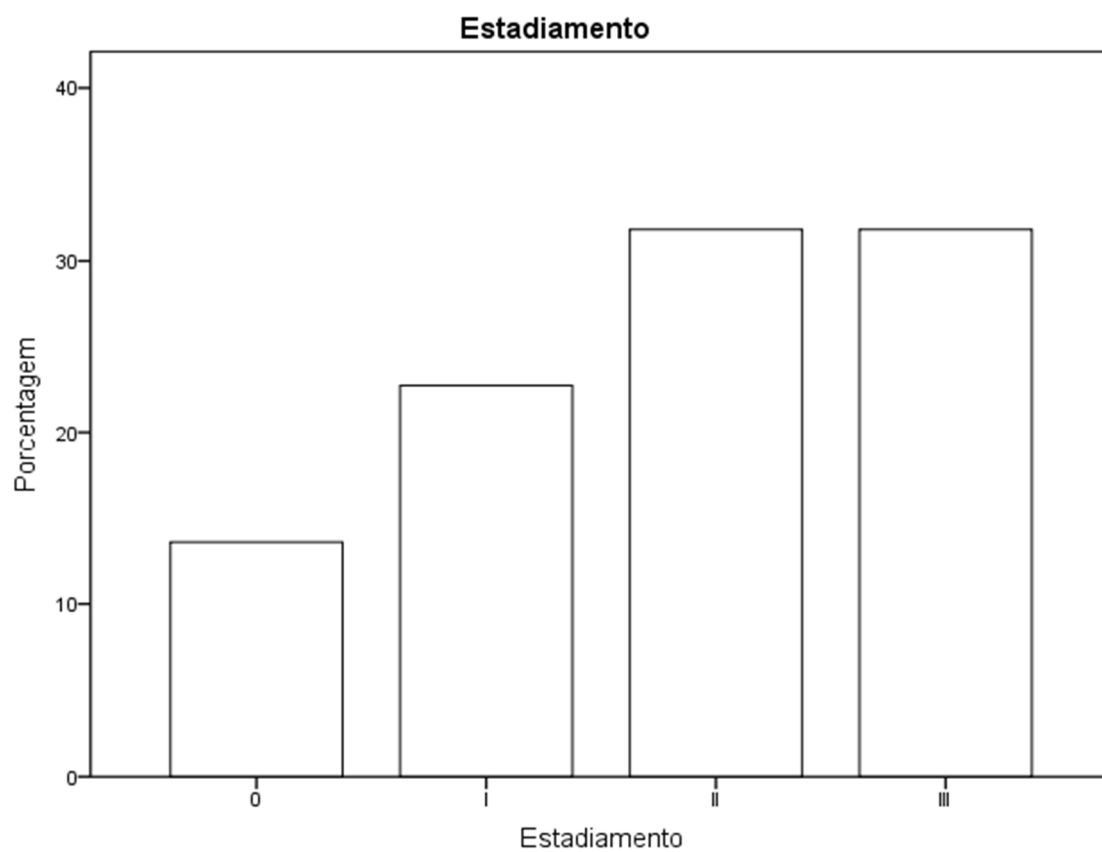
		n	%	% válida	% cumulativa
Válido	,00	15	68,2	68,2	68,2
	1,00	3	13,6	13,6	81,8
	4,00	1	4,5	4,5	86,4
	5,00	1	4,5	4,5	90,9
	7,00	2	9,1	9,1	100,0
Total		22	100,0	100,0	

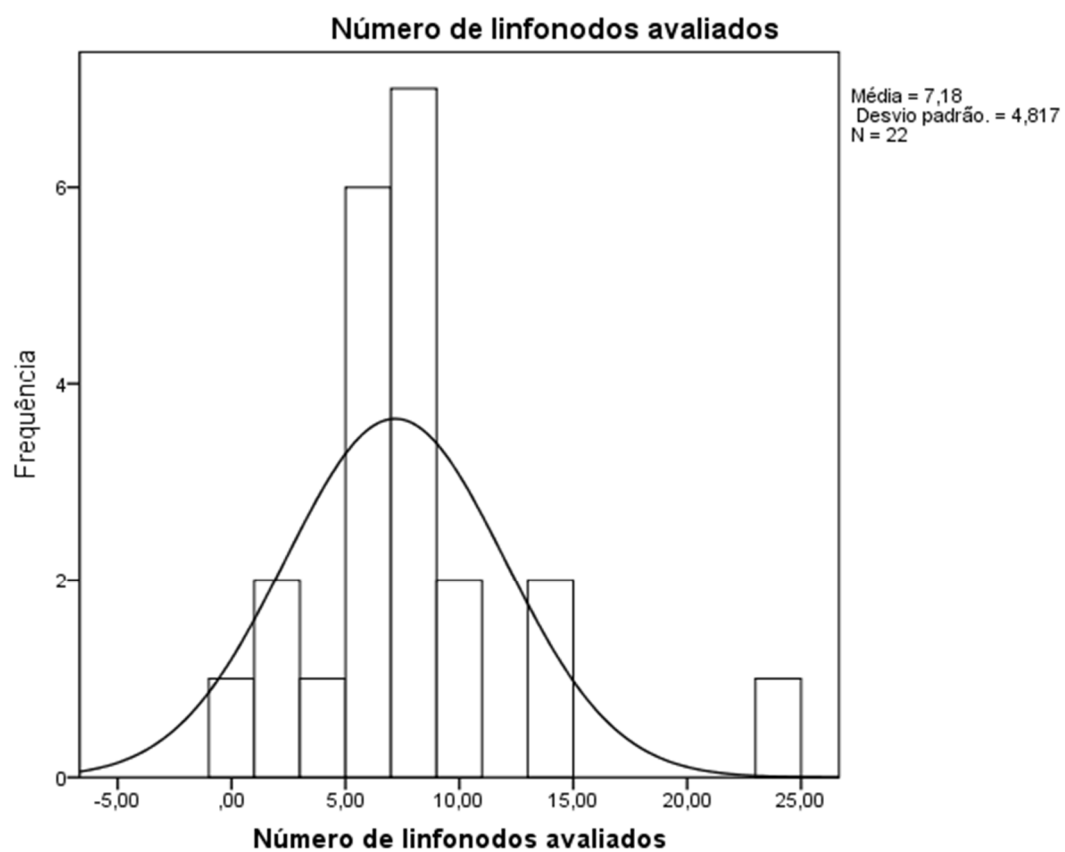
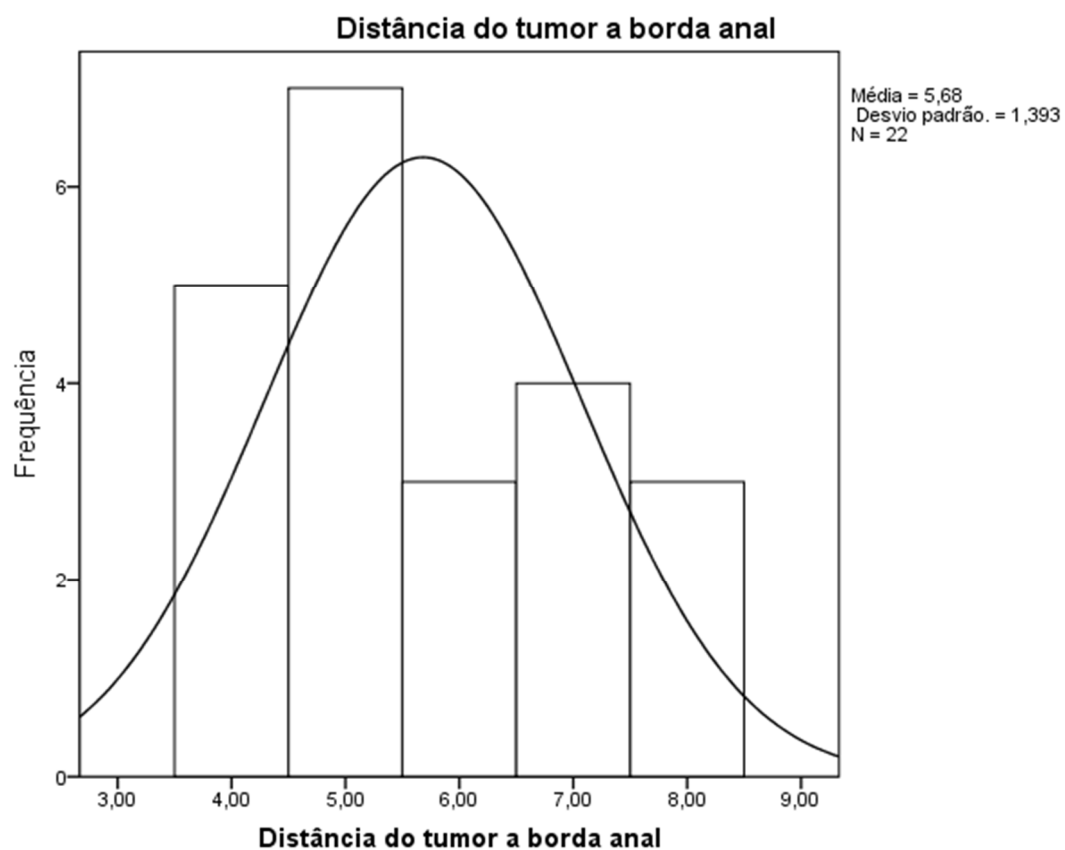
Gráficos

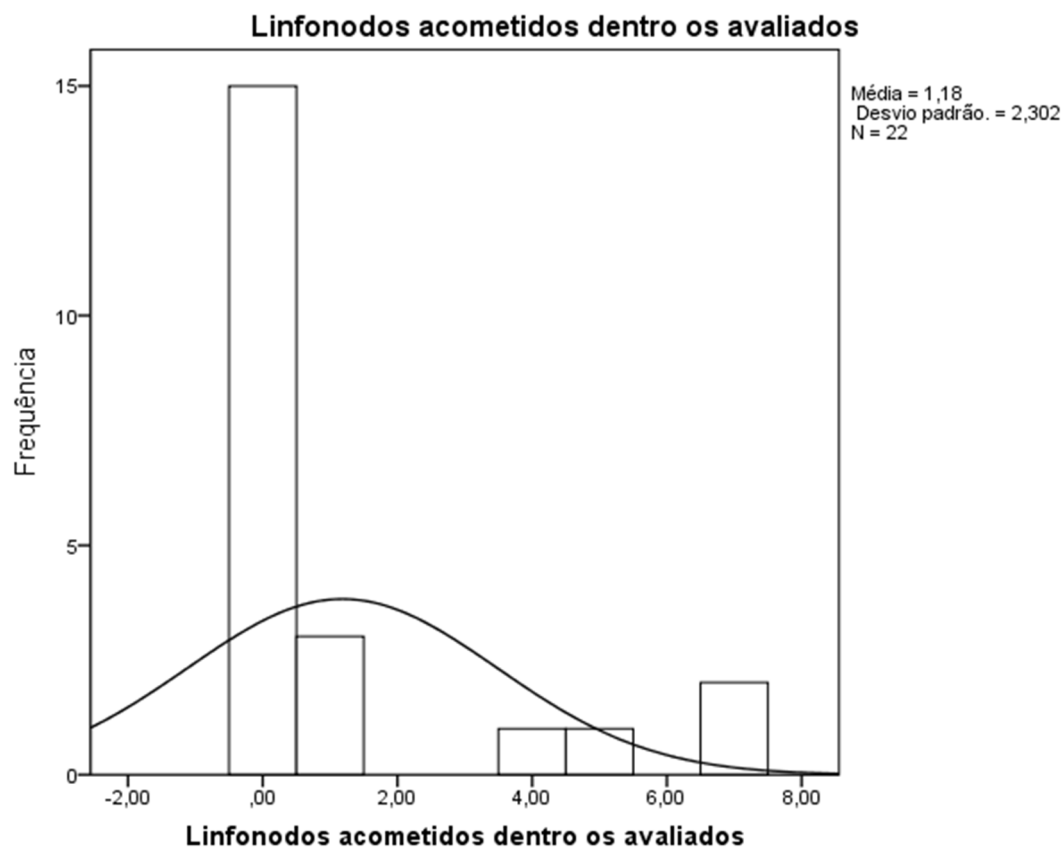












TESTE DE NORMALIDADE

Testes de Normalidade

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
Idade	0,120	22	,200*	0,953	22	0,354
Distância do tumor a borda anal	0,233	22	0,003	0,882	22	0,013
Número de linfonodos analisados	0,205	22	0,017	0,864	22	0,006
Linfonodos acometidos dentro os analisados	0,378	22	0,000	0,575	22	0,000

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.

a. Correlação de Significância de Lilliefors

ANÁLISE BIVARIADA

Variáveis influenciadoras

Postos

Gênero	N	Posto Médio	Soma de Postos
Número de linfonodos analisados			
Feminino	8	13,44	107,50
Masculino	14	10,39	145,50
Total	22		

Estatísticas de teste^a

			Número de linfonodos analisados
U de Mann-Whitney			40,500
Wilcoxon W			145,500
Z			-1,066
Significância Assint. (Bilateral)			0,287
Sig exata [2*(Sig. de unilateral)]			,297 ^b
Sig. Monte Carlo	Sig.		,299 ^c
(bilateral)	Intervalo de	Limite inferior	0,290
	Confiança 95%	Limite superior	0,308
Sig. Monte Carlo	Sig.		,147 ^c
(unilateral)	Intervalo de	Limite inferior	0,140
	Confiança 95%	Limite superior	0,154

a. Variável de Agrupamento: Gênero

b. Não corrigido para empates.

c. Baseado em 10000 tabelas de amostra com a semente inicial 334431365.

Postos

Tipo histológico		N	Posto Médio	Soma de Postos
Número de linfonodos analisados	Bem diferenciado	11	12,18	134,00
	Pouco/moderadamente diferenciado	11	10,82	119,00
Total		22		

Estatísticas de teste^a

			Número de linfonodos analisados
U de Mann-Whitney			53,000
Wilcoxon W			119,000
Z			-0,496
Significância Assint. (Bilateral)			0,620
Sig exata [2*(Sig. de unilateral)]			,652 ^b
Sig. Monte Carlo	Sig.		,638 ^c
(bilateral)	Intervalo de	Limite inferior	0,629
	Confiança 95%	Limite superior	0,648
Sig. Monte Carlo	Sig.		,320 ^c
(unilateral)	Intervalo de	Limite inferior	0,310
	Confiança 95%	Limite superior	0,329

a. Variável de Agrupamento: Tipo histológico

b. Não corrigido para empates.

c. Baseado em 10000 tabelas de amostra com a semente inicial 1502173562.

Postos

Se o cirurgião identificou a marcação de linfonodos na cirurgia		N	Posto Médio	Soma de Postos
Número de linfonodos analisados	Falso	12	8,92	107,00
	Verdadeiro	10	14,60	146,00
	Total	22		

Estatísticas de teste^a

			Número de linfonodos analisados
U de Mann-Whitney			29,000
Wilcoxon W			107,000
Z			-2,059
Significância Assint. (Bilateral)			0,039
Sig exata [2*(Sig. de unilateral)]			,043 ^b
Sig. Monte Carlo	Sig.		,038 ^c
(bilateral)	Intervalo de Confiança 95%	Limite inferior	0,034
		Limite superior	0,042
Sig. Monte Carlo	Sig.		,019 ^c
(unilateral)	Intervalo de Confiança 95%	Limite inferior	0,017
		Limite superior	0,022

a. Variável de Agrupamento: Se o cirurgião identificou a marcação de linfonodos na cirurgia

b. Não corrigido para empates.

c. Baseado em 10000 tabelas de amostra com a semente inicial 743671174.

Variáveis confundidoras

Postos		N	Posto Médio	Soma de Postos
Grupo marcado Vs não marcado				
Idade	Não marcado	11	12,00	132,00
	Marcado	11	11,00	121,00
	Total	22		
Distância do tumor a borda anal	Não marcado	11	9,05	99,50
	Marcado	11	13,95	153,50
	Total	22		
Número de linfonodos analisados	Não marcado	11	9,14	100,50
	Marcado	11	13,86	152,50
	Total	22		
Linfonodos acometidos dentro os analisados	Não marcado	11	11,45	126,00
	Marcado	11	11,55	127,00
	Total	22		
Estadiamento	Não marcado	11	12,45	137,00
	Marcado	11	10,55	116,00

			Total	22			
Estatísticas de teste ^a							
			Idade	Distância do tumor a borda anal	Número de linfonodos analisados	Linfonodos acometidos dentro os analisados	Estadiamento
U de Mann-Whitney			55,000	33,500	34,500	60,000	50,000
Wilcoxon W			121,000	99,500	100,500	126,000	116,000
Z			-0,362	-1,822	-1,720	-0,040	-0,718
Significância Assint. (Bilateral)			0,718	0,068	0,085	0,968	0,473
Sig exata [2*(Sig. de unilateral)]			,748 ^b	,076 ^b	,088 ^b	1,000 ^b	,519 ^b
Sig. Monte Carlo			,732 ^c	,073 ^c	,087 ^c	1,000 ^c	,504 ^c
(bilateral)	Intervalo de Confiança 95%	Limite inferior	0,724	0,068	0,081	1,000	0,494
		Limite superior	0,741	0,079	0,092	1,000	0,513
Sig. Monte Carlo			,362 ^c	,038 ^c	,042 ^c	,503 ^c	,251 ^c
(unilateral)	Intervalo de Confiança 95%	Limite inferior	0,352	0,034	0,038	0,493	0,242
		Limite superior	0,371	0,041	0,046	0,512	0,259

a. Variável de Agrupamento: Grupo marcado Vs não marcado

b. Não corrigido para empates.

c. Baseado em 10000 tabelas de amostra com a semente inicial 2000000.

Crosstab

		Grupo marcado Vs não marcado			
		Não marcado	Marcado	Total	
Gênero	Feminino	Contagem	5	3	8
		% em Gênero	62,5%	37,5%	100,0%
	Masculino	Contagem	6	8	14
		% em Gênero	42,9%	57,1%	100,0%
Total		Contagem	11	11	22
		% em Gênero	50.0%	50.0%	100.0%

Testes qui-quadrado^c

	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)	Probabilidade de ponto
Qui-quadrado de Pearson	,786 ^a	1	0,375	0,659	0,330	
Correção de continuidade ^b	0,196	1	0,658			
Razão de verossimilhança	0,792	1	0,373	0,659	0,330	
Teste Exato de Fisher				0,659	0,330	

Associação Linear por Linear	,750 ^d	1	0,386	0,659	0,330	0,238
Nº de Casos Válidos	22					

a. 2 células (50,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 4,00.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

c. Para a tabulação cruzada 2x2, resultados exatos são fornecidos em vez dos resultados de Monte Carlo.

d. A estatística padronizada é ,866.

Estimativa de Risco

	Intervalo de confiança de 95%		
	Valor	Inferior	Superior
Razão de Chances para Gênero (Feminino / Masculino)	2,222	0,375	13,180
Para grupo Grupo marcado Vs não marcado = Não marcado	1,458	0,650	3,274
Para grupo Grupo marcado Vs não marcado = Marcado	0,656	0,241	1,789
Nº de Casos Válidos	22		

Crosstab

			Grupo marcado Vs não marcado		
			Não marcado	Marcado	Total
Tipo histológico	Bem diferenciado	Contagem	5	6	11
		% em Tipo histológico	45,5%	54,5%	100,0%
	Pouco/moderadamente diferenciado	Contagem	6	5	11
		% em Tipo histológico	54,5%	45,5%	100,0%
Total		Contagem	11	11	22
		% em Tipo histológico	50,0%	50,0%	100,0%

Testes qui-quadrado^c

	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)	Probabilidade de ponto
Qui-quadrado de Pearson	,182 ^a	1	0,670	1,000	0,500	
Correção de continuidade ^b	0,000	1	1,000			
Razão de verossimilhança	0,182	1	0,670	1,000	0,500	
Teste Exato de Fisher				1,000	0,500	
Associação Linear por Linear	,174 ^d	1	0,677	1,000	0,500	0,303
Nº de Casos Válidos	22					

a. 0 células (0,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 5,50.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

c. Para a tabulação cruzada 2x2, resultados exatos são fornecidos em vez dos resultados de Monte Carlo.

d. A estatística padronizada é -,417.

Estimativa de Risco

	Intervalo de confiança de 95%		
	Valor	Inferior	Superior
Razão de Chances para Tipo histológico (Bem diferenciado / Pouco/moderadamente diferenciado)	0,694	0,130	3,720
Para grupo Grupo marcado Vs não marcado = Não marcado	0,833	0,359	1,935
Para grupo Grupo marcado Vs não marcado = Marcado	1,200	0,517	2,787
Nº de Casos Válidos	22		

Crosstab

			Grupo marcado Vs não marcado		
			Não marcado	Marcado	Total
Se o cirurgião identificou a marcação de linfonodos na cirurgia	Falso	Contagem	11	1	12
		% em Se o cirurgião identificou a marcação de linfonodos na cirurgia	91,7%	8,3%	100,0%
	Verdadeiro	Contagem	0	10	10
		% em Se o cirurgião identificou a marcação de linfonodos na cirurgia	0,0%	100,0%	100,0%
Total		Contagem	11	11	22
		% em Se o cirurgião identificou a marcação de linfonodos na cirurgia	50,0%	50,0%	100,0%

Testes qui-quadrado^c

	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)	Probabilidade de ponto
Qui-quadrado de Pearson	18,333 ^a	1	0,000	0,000	0,000	
Correção de continuidade ^b	14,850	1	0,000			
Razão de verossimilhança	23,614	1	0,000	0,000	0,000	
Teste Exato de Fisher				0,000	0,000	
Associação Linear por Linear	17,500 ^d	1	0,000	0,000	0,000	0,000
Nº de Casos Válidos	22					

a. 0 células (0,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 5,00.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

c. Para a tabulação cruzada 2x2, resultados exatos são fornecidos em vez dos resultados de Monte Carlo.

d. A estatística padronizada é 4,183.

Estimativa de Risco

	Intervalo de confiança de 95%		
	Valor	Inferior	Superior
Para grupo Grupo marcado Vs não marcado = Marcado	0,083	0,013	0,544

ANÁLISE DE REGRESSÃO

Sumarização do modelo^b

Modelo	R	R quadrado	R quadrado ajustado	Erro padrão da estimativa	Durbin-Watson
1	,464 ^a	0,215	0,133	4,48623	1,546

a. Preditores: (Constante), Distância do tumor a borda anal, Grupo marcado Vs não marcado

b. Variável Dependente: Número de linfonodos analisados

Bootstrap para Sumarização do modelo

Modelo	Durbin-Watson	Viés	Erro Padrão	Bootstrap ^a BCa 95% de Intervalo de Confiança	
				Inferior	Superior
1	1,546	-0,275	0,370	1,097	1,416

a. A menos que indicado de outra maneira, os resultados da bootstrap são baseados em 10000 amostras bootstrap

ANOVA^a

Modelo	Soma dos Quadrados	gl	Quadrado Médio	F	Sig.
1 Regressão	104,873	2	52,437	2,605	,100 ^b
Resíduo	382,399	19	20,126		
Total	487,273	21			

a. Variável Dependente: Número de linfonodos analisados

b. Preditores: (Constante), Distância do tumor a borda anal, Grupo marcado Vs não marcado

Coeficientes^a

Modelo	Coeficientes não padronizados		Coeficientes padronizados	t	Sig.	95,0% Intervalo de Confiança para B		Estatísticas de colinearidade	
	B	Erro Padrão				LI	LS	Tolerância	VIF
1 (Constante)	-0,455	4,194		-0,108	0,915	-9,234	8,324		
Grupo marcado Vs não marcado	1,880	2,123	0,200	0,885	0,387	-2,564	6,324	0,812	1,232
Distância do tumor a borda anal	1,179	0,780	0,341	1,511	0,147	-0,454	2,811	0,812	1,232

a. Variável Dependente: Número de linfonodos analisados

Testes de Normalidade

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
Unstandardized Residual	0,205	22	0,017	0,881	22	0,013

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Teste de Homogeneidade de Variâncias

Unstandardized Residual by Grupos

Estatística de Levene	gl1	gl2	Sig.
0,655	1	20	0,428

Correlações

		Unstandardized Residual	Distância do tumor a borda anal
rô de Spearman	Unstandardized Residual	1,000	
	Coeficiente de Correlação		
	p-valor		
	Distância do tumor a borda anal	-0,161	1,000
	Coeficiente de Correlação		
	p-valor	0,474	

APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

PROTOCOLO DE PESQUISA: INFLUÊNCIA DA MARCAÇÃO COM NANQUIM SOBRE A IDENTIFICAÇÃO DE LINFONODOS

1- IDENTIFICAÇÃO

IDENTIFICAÇÃO NA PESQUISA:

GÊNERO: MASC () FEMININO ()

IDADE:

GRUPO SORTEADO:

2- DADOS DA MARCAÇÃO COM NANQUIM

DATA DA COLONOSCOPIA:

LOCALIZAÇÃO DO TUMOR:

TIPO HISTOLÓGICO:

COMENTÁRIOS SOBRE A MARCAÇÃO COM NANQUIM:

3- DADOS DA CIRURGIA

DATA DA CIRURGIA:

CIRURGIÃO:

DESCRIÇÃO DA LESÃO:

CIRURGIÃO IDENTICOU A MARCAÇÃO DO TUMOR? SIM () NÃO ()

CIRURGIÃO IDENTIFICOU LINFONODOS MARCADOS? SIM () NÃO ()

COMENTÁRIOS:

4- DADOS DA ANÁLISE PATOLÓGICA

DATA DA ANÁLISE PATOLÓGICA:

PATOLOGISTA:

DESCRIÇÃO DA PATOLOGIA:

PATOLOGISTA IDENTIFICOU A MARCAÇÃO DO TUMOR? SIM () NÃO ()

PATOLOGISTA IDENTIFICOU LINFONODOS MARCADOS ? SIM () NÃO ()

QUANTOS LINFONODOS IDENTIFICADOS:

ESTADIAMENTO DO TUMOR:

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada “INFLUÊNCIA DA MARCAÇÃO COM NANQUIM SOBRE A IDENTIFICAÇÃO DE LINFONODOS EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL OPERADOS”, sob a responsabilidade do pesquisador **RENATO HUGUES ATIQUE CLAUDIO**.

Nesta pesquisa nós estamos buscando entender se a coloração do tumor com tinta nanquim facilita a análise dos linfonodos localizados próximos do tumor.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelo pesquisador **RENATO HUGUES ATIQUE CLAUDIO** na consulta ambulatorial dentro do HC- UFU.

Na sua participação você poderá ser submetido ou não (por meio de sorteio) a uma marcação com tinta nanquim no local da lesão que será operada.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

Os riscos consistem em ter a sua identidade revelada (mas que teremos grande cuidado para evitar) e de que a marcação não ocorra no local correto (o que não traria prejuízos para o procedimento cirúrgico). Os benefícios serão melhorar a avaliação da biópsia.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: **RENATO HUGUES ATIQUE CLAUDIO**- 3218-2137/ 3218-2164/ 3218-2356 no Hospital das Clínicas da UFU – sala 22 do Ambulatório Central. Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131

Uberlândia, ____ de ____ de ____

Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Participante da pesquisa

ANEXO A - APROVAÇÃO DO CEP

iPad
16:11
aplicacao.saude.gov.br
18%

Saúde
Ministério da Saúde

Plataforma Brasil

principal sair

Público Pesquisador Alterar Meus Dados

RENATO HUGUES ATIQUE CLAUDIO - Pesquisador | V3.0

Cadastros

Sua sessão expira em: 39min 27

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INFLUÊNCIA DA MARCAÇÃO COM NANQUIM SOBRE A IDENTIFICAÇÃO DE LINFONODOS EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL OPERADOS
Pesquisador Responsável: RENATO HUGUES ATIQUE CLAUDIO
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 33171014.3.0000.5152
Submetido em: 09/10/2014
Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

COORDENADOR

Comprovante de Recepção: PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_277591

DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA

- Versão em Tramitação (E1) - Versão 2
 - Emenda (E1) - Versão 2
 - Documentos do Projeto
 - Folha de Rosto - Submissão 1
 - Informações Básicas do Projeto - Subm
 - Outros - Submissão 1
 - Projeto Detalhado / Brochura Investigac
 - TCLE / Termos de Assentimento / Justif
- Versão Atual Aprovada (PO) - Versão 1
- Projeto Completo

Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações
-------------------	----------	---------	----------	-------

LISTA DE APRECIÇÕES DO PROJETO

Apreciação	Pesquisador Responsável	Versão	Submissão	Modificação	Situação	Exclusiva do Centro Coord.	Ações
E1	RENATO HUGUES ATIQUE CLAUDIO	2			Em Edição		
N1	RENATO HUGUES ATIQUE CLAUDIO	1	01/03/2015	18/03/2015	Aprovado	Sim	
PO	RENATO HUGUES ATIQUE CLAUDIO	1	09/10/2014	24/10/2014	Aprovado	Não	

HISTÓRICO DE TRÂMITES

Apreciação	Data/Hora	Tipo Trâmite	Versão	Perfil	Origem	Destino	Informações
N1	17/03/2015 23:48:01	Parecer liberado			Universidade Federal de Uberlândia/MG		
N1	13/03/2015 18:15:06	Parecer do colegiado emitido			Universidade Federal de Uberlândia/MG	Universidade Federal de Uberlândia/MG	
N1	13/03/2015 09:43:51	Parecer do relator emitido			Universidade Federal de Uberlândia/MG	Universidade Federal de Uberlândia/MG	
N1	13/03/2015 09:31:29	Aceitação de Elaboração de Relatoria			Universidade Federal de Uberlândia/MG	Universidade Federal de Uberlândia/MG	
N1	05/03/2015 12:28:35	Confirmação de Indicação de Relatoria			Universidade Federal de Uberlândia/MG	Universidade Federal de Uberlândia/MG	
N1	04/03/2015 10:17:13	Indicação de Relatoria			Universidade Federal de Uberlândia/MG	Universidade Federal de Uberlândia/MG	