

Novos aportes no tumor do recto e terapêutica - a visão de um oncologista (II)

New contributions to rectal tumors and therapy - an oncologist's view

Pedro Santos¹,

¹ Serviço de Oncologia - Unidade Local Saúde Algarve
pedro.santos@ulsalg.min-saude.pt

Resumo

Após a caracterização biológica, clínica e imagiológica do cancro do recto abordada na primeira parte deste trabalho, esta segunda parte foca-se nos princípios que orientam a tomada de decisão terapêutica baseada no estadiamento e nos factores prognósticos. São revistos de forma sistematizada o estadiamento TNM, o seu valor prognóstico e o seu papel determinante na escolha da estratégia terapêutica. Abordam-se as opções de tratamento do cancro rectal localizado, localmente avançado e metastático, incluindo cirurgia radical com excisão total do mesorreto, terapêutica neoadjuvante e adjuvante, e estratégias multimodais. É dada particular atenção às abordagens de preservação de órgão, nomeadamente a estratégia "observar e esperar" e a excisão local após quimiorradioterapia neoadjuvante, discutindo-se criticamente a evidência disponível, os benefícios funcionais e os riscos oncológicos. São igualmente revistos os avanços no tratamento da doença metastática, incluindo a cirurgia citorrredutora associada a HIPEC e terapias emergentes como o PIPAC. Por fim, são discutidas as principais controvérsias atuais e perspetivas futuras no tratamento do cancro do recto, num contexto de crescente individualização terapêutica e abordagem multidisciplinar.

Abstract

Following the biological, clinical and imaging characterization of rectal cancer addressed in the first part of this work, this second part focuses on the principles guiding therapeutic decision-making based on staging and prognostic factors. The TNM staging system, its prognostic value and its central role in treatment strategy selection are systematically reviewed. Treatment options for localized, locally advanced and metastatic rectal cancer are discussed, including radical surgery with total mesorectal excision, neoadjuvant and adjuvant therapies, and multimodal treatment strategies. Particular attention is given to organ-preserving approaches, namely the "watch and wait" strategy and local excision after neoadjuvant chemoradiotherapy, with a critical discussion of the available evidence, functional benefits and oncological risks. Advances in the treatment of metastatic disease are also reviewed, including cytoreductive surgery combined with HIPEC and emerging therapies such as PIPAC. Finally, current controversies and future perspectives in rectal cancer management are discussed in the context of increasing therapeutic individualization and a multidisciplinary approach.

Palavras Chave:
cancro rectal; excisão total mesorrecto; margem de ressecção circunferencial
ressonância magnética; quimiorradioterapia neoadjuvante

Keywords:
rectal cancer; total mesorectal excision; circumferential resection margin magnetic
resonance imaging; neoadjuvant chemoradiotherapy

Introdução

Verificamos no primeiro destes dois trabalhos que constituem a nossa visão dos novos aportes no tumor do recto, que a mudança na metodologia em função do avanço médico é inevitável. Referenciei igualmente que as bases naquela actualização continua que fazemos sistematicamente passa por tratados onde John Niederhuber¹, Heidi Nelson² editam bem como outros que me serviram de bibliografia base deste trabalho.

Chegamos depois de verificados conceitos e metodologias na trabalho anterior que temos os elementos, que permitem nesta segunda parte deste artigo, abordar esse elementos que determina a conduta a tomar em função dos detalhes em concreto de cada caso clínico. Isto é, o estadiamento de cada caso com que nos confrontamos.

Estadiamento

O sistema de estadiamento AJCC é baseado na profundidade da invasão tumoral (T), extensão do envolvimento nodal regional (N) e presença de metástase à distância (M). Concluída a avaliação do paciente, é realizado o estadiamento clínico TNM, que direciona as decisões de tratamento. Para aqueles que são candidatos cirúrgicos apropriados, o estadiamento patológico formal é realizado após a cirurgia. Vários prefixos são usados para delinear claramente as modalidades usadas para estadiamento clínico pré-operatório, incluindo u para ERUS, mr para ressonância magnética e ct para tomografia computadorizada. O estadiamento clínico é designado com c, em comparação ao patológico com p. A administração de terapia neoadjuvante antes da cirurgia é designada com o prefixo y no relatório patológico final.

O indicador mais importante do resultado após a ressecção do cancro rectal é o estadio patológico na apresentação. Embora numerosos fatores prenunciem um pior prognóstico (PNI, LVI, adenocarcinoma mucinoso, característica de células em anel de sinete, brotamento tumoral, invasão vascular extramural), apenas o sistema de estadiamento TNM foi validado em estudos prospectivos multiinstitucionais como ferramenta prognóstica. A sobrevida em cinco anos estratificada por estadio do tumor no diagnóstico de acordo com os critérios de estadiamento da AJCC de 2010 e o banco de dados SEER do Instituto Nacional do Cancro, avaliando pacientes diagnosticados entre 2004 e 2010, varia de 87% a 12%. O sistema de estadiamento de 2010 não continha o atual estadio IIC (considerado estadio IIB naquela época), alguns cancro atualmente considerados estadio IIIC foram classificados como IIIB, e alguns agora considerados IIIB foram classificados como estadio IIIC.

Terapia Primária

O tratamento do cancro rectal localizado não metastático é um processo multidisciplinar complexo baseado em avaliação pré-operatória, investigação e estadiamento sólidos. As técnicas de extirpação cirúrgica, dependendo do estadio, incluem excisão local e radical. A cirurgia oncológica radical (proctectomia com TME) oferece a melhor opção curativa, embora esteja associada a riscos perioperatórios, à possível necessidade de um estoma temporário ou permanente e a problemas potenciais com disfunção defecatória e geniturinária a longo prazo.

Anatomia do recto

Para entender o tratamento do cancro rectal, é fundamental compreender a anatomia rectal. O reto, medido proximalmente a partir da margem anal, tem tipicamente 12 a 15 cm de comprimento e é descrito

como tendo uma porção superior (12–15 cm), média (7–12 cm) e inferior (0–7 cm), embora sem verdadeira distinção anatómica entre as regiões. A maior parte do reto é extraperitoneal. Apenas as porções anterolaterais do reto superior são encontradas na cavidade intracelômica e são cobertas por peritônio visceral até o nível da reflexão peritoneal anterior. A reflexão anterior está aproximadamente a 7 a 9 cm do bordo anal, embora possa ser ligeiramente menor nas mulheres.

Cancro do recto e estadios

Aproximadamente 15% dos pacientes com um novo diagnóstico de cancro rectal terão doença em estadio I (T1–2 N0 M0). O cancro rectal em estadio baixo (T1 N0 M0) sem características de alto risco pode ser excisado localmente em pacientes selecionados com menor risco de desenvolver doença metastática locorregional. Os pacientes ideais para esta técnica são aqueles que não desejam ou não podem ser submetidos a uma operação oncológica formal, embora com risco aumentado de recorrência quando comparado à proctectomia. As técnicas para obter excisão local de espessura total incluem a abordagem transanal, cirurgia transanal minimamente invasiva (TAMIS) e microcirurgia endoscópica transanal (TEM). Em alguns estudos, foi demonstrado que a excisão transanal convencional está associada a taxas mais elevadas de fragmentação da amostra e recorrência local. Após a excisão, é realizada uma avaliação histológica definitiva para características de alto risco. Kikuchi e colegas descobriram que a profundidade da invasão submucosa é um importante preditor de recorrência local.³ Subdividiram a invasão submucosa em três categorias, incluindo invasão leve (0,2–0,3 mm) da muscular da mucosa (sm1), invasão intermediária (sm2) e invasão que se estende à superfície interna (> 1 mm) da muscular

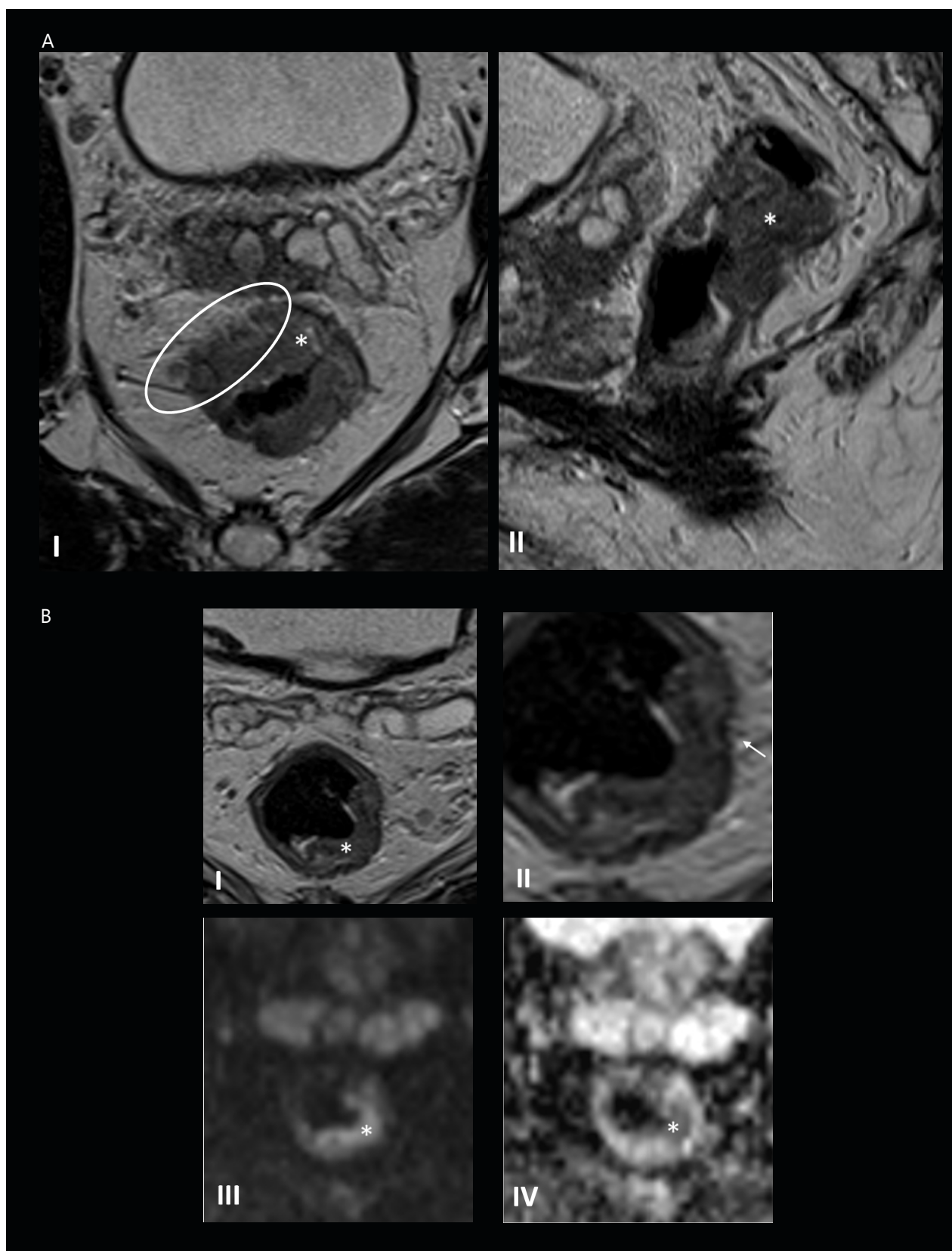


Figura 1. Imagens de TC onde, no painel A, T2 axial (I) e sagital (II), evidencia espessamento parietal do reto (*), com perda da definição da camada muscular na parede lateral direita, e áreas de hipossinal do mesorreto adjacente, consistente com progressão transmural (cT3). No painel B verifica-se em T2 axial (I) e sagital (II), evidencia espessamento parietal do reto (*), com perda da definição da camada muscular na parede lateral direita, e áreas de hipossinal do mesorreto adjacente, consistente com progressão transmural (cT3). No painel B se verifica em T2 axial (I e II), evidencia espessamento parietal do reto, semi-circunferencial (*). Note-se em II (imagem ampliada) imagens lineares hipointensas (seta) que pode traduzir apenas reação desmoplásica, com diagnóstico diferencial de progressão transmural (seta). III e IV demonstram restrição à difusão do tumor pelo hiper sinal em DWI (III) e hipossinal no mapa ADC. (Cortesia de Rodrigo Monteiro)

própria (sm3). Estudos demonstraram uma correlação entre os níveis de Kikuchi e o envolvimento nodal, com 2% observados para sm1, 8% para sm2 e 23% para sm3. A excisão local não permite a oportunidade de avaliar adequadamente os linfonodos. O risco de metástase linfonodal para lesões T1 é de 10% a 15% em comparação com 20% a 26% para lesões T2. Após a excisão, é realizada uma avaliação histológica definitiva para características de alto risco. Para pacientes com características de alto risco ou profundidade de invasão ≥ 1 mm (sm3), o risco de recorrência aumenta significativamente. Deve ser oferecida a eles, se forem candidatos apropriados, uma ressecção oncológica formal. Pacientes com lesões T2 não devem receber excisão local, a menos que não sejam candidatos cirúrgicos ideais. Voce e colegas avaliaram o National Cancer Database (NCDB) e compararam excisão local (n = 601) e proctectomia (n = 493) para T1 cancro retais; eles observaram maior recorrência (12,5% versus 6,9%, P = 0,003) e menor sobrevida específica da doença em 5 anos (93,2% versus 97,2%, P = 0,004).

no grupo de excisão local. A OS em cinco anos não diferiu estatisticamente entre os dois grupos (77,4% versus 81,7%, P = 0,09).¹³⁹ O tempo médio até a recorrência é mais frequentemente de 12 a 24 meses. Mesmo com vigilância rigorosa e diagnóstico precoce, a recorrência tem sido associada a um mau prognóstico após uma operação oncológica de resgate. Bikhchandani e colegas relataram uma ressecção R0 de resgate de 95%, embora a OS em 5 anos tenha sido de 50% (intervalo de confiança [IC] de 95%, 30%-74%) e a sobrevida livre de recorrência tenha sido de 47% (IC 95%, 25%-74%).⁶⁸

Cancro do recto em estadio I

O padrão atual de tratamento para cancro rectal em estadio I (T1–2 N0 M0) é prosseguir com uma ressecção oncológica formal. A terapia neoadjuvante é usada para reduzir a taxa de recorrência local em cancro retais em estadio II (T3–4 N0 M0) e III (TanyN+M0) médio a distal e deve preceder a cirurgia em pacientes submetidos a ressecção oncológica. Não há benefício em administrar nCRT para cancro retais em estadio II e III acima da reflexão peritoneal

anterior, e estes devem ser tratados de maneira semelhante ao cancro de cólon. Em comparação com a administração pós-operatória, a radioterapia neoadjuvante é mais eficaz, melhor tolerada e menos tóxica, e requer menos dose para obter o mesmo efeito biológico. A administração pós-operatória está associada a taxas mais altas de estenoses anastomóticas e disfunções intestinais, genitais e urinárias. O Swedish Rectal Cancer Trial avaliou o uso de radiação pré-operatória seguida de cirurgia versus cirurgia isolada. A radiação pré-operatória de curta duração de 5Gy por dia durante 5 dias (5Gy \times 5) revelou melhor controle local e sobrevida. Naquela época, o TME não era padronizado e os resultados positivos eram possivelmente secundários a ressecções oncológicas incompletas.⁵ O Dutch Rectal Cancer Trial utilizou os princípios do TME, e o acompanhamento de 12 anos revelou que a adição de radiação pré-operatória de curta duração (5Gy \times 5) diminuiu a recorrência local de 10,9% para 5,6%.⁶ O acompanhamento de longo prazo (12 anos) mostrou benefício contínuo em termos de controle local e melhora da sobrevida em pacientes com doença em estadio III e CRM negativo. O German Rectal Cancer Trial comparou o uso de quimiorradiação neoadjuvante, TME e quimioterapia adjuvante versus TME e quimiorradiação adjuvante. O tratamento pré-operatório consistiu em 54Gy de radiação administrada em frações de 1,8Gy por dia, 5 dias por semana, e fluorouracil, administrado em infusão intravenosa contínua de 120 horas na dose de 1000mg/m² de área de superfície corporal por dia durante o primeira e quinta semanas de radioterapia. A cirurgia foi realizada 6 semanas após o término da quimiorradiação. Nenhuma diferença foi observada para OS ou DFS. Apenas 6% do grupo neoadjuvante apresentou recorrência local, em comparação com 13% no grupo adjuvante (P = 0,006). A radioterapia neoadjuvante também foi associada a uma taxa mais baixa de toxicidades de grau 3 e 4 (27% versus 40%). Embora a terapia neoadjuvante tenha demonstrado melhorar o controle local, não há melhora significativa na SG, e a maioria dos pacientes nos quais o tratamento falha e morre de doença metastática, não de recorrência local.

Radiossensibilizadores

Vários agentes (capecitabina, irinotecano, oxaliplatina, cetuximab, panitumumab) utilizados para aumentar o efeito da radiação (radiossensibilizadores) foram avaliados, mas apenas as fluoropirimidinas (5-FU) demonstraram benefícios em ensaios prospectivos. O ensaio 22921 da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Cancro (EORTC) avaliou a adição de quimioterapia (fluorouracil 350mg/m² por dia e leucovorina 20mg/m² por dia) à radiação pré-operatória (45Gy em 5 semanas) e o valor de quimioterapia pós-operatória para melhorar a sobrevida em pacientes com cancro rectal ressecável T3–4. Embora não tenha havido melhora significativa na OS, a recorrência local em 5 anos foi menor nos braços que receberam quimioterapia.⁷ Um ensaio multiinstitucional randomizado de não inferioridade avaliou a eficácia do pró-fármaco 5-FU oral capecitabina comparando-o com o 5-FU infusional padrão. Regime FU. Os resultados revelaram que a capecitabina foi tão eficaz quanto o 5-FU infusional em pacientes com cancro rectal localmente avançado.

Radioterapia

A radioterapia pode ser administrada no pré-operatório em regime de curta ou longa duração. A radiação de longa duração é comum nos países ocidentais e é normalmente administrada numa dose de 1,8 a 2Gy por dia, 5 dias por semana e durante 5 semanas. A terapia de longo curso é comumente administrada concomitantemente com uma dose radiossensibilizante de 5-FU ou capecitabina. A terapia de curta duração, comum em países não ocidentais, é concluída em 1 semana e administrada na dose de 5Gy diariamente durante 5 dias. Os regimes de curta e longa duração são considerados biologicamente equivalentes. A radioterapia de longo curso é mais cara e demorada e está associada ao aumento da toxicidade. A terapia de longo curso permite tempo para a regressão do tumor, potencialmente tornando a ressecção cirúrgica menos difícil. A cirurgia é normalmente realizada 6 a 8 semanas após o término da terapia de longo curso, em comparação com 1 semana após a terapia de curta duração. Para comparar as duas modalidades, Bujko e colegas randomizaram 312 pacientes com cancro rectal ressecável clínico T3 ou T4 para irradiação pré-

operatória (5Gy × 5) e cirurgia dentro de 7 dias ou quimiorradiação (50,4Gy em 28 frações de 1,8Gy, bolus 5-FU e leucovorina) e cirurgia 4 a 6 semanas depois. Não foi encontrada diferença na sobrevivência, controle local ou toxicidade tardia entre as duas modalidades.

Ressecção oncológica

Uma ressecção oncológica formal para cancro rectal inclui a obtenção de margens proximais, distais e circunferenciais (ressecção) adequadas, além de realizar uma excisão mesorrectal intacta, removendo todos os linfonodos na bacia de drenagem nodal da neoplasia. Para cancro retais médios a distais, um TME formal é realizado em que todo o mesorreto é removido. A extensão mesorrectal além de 3 a 4 cm é rara; a obtenção de uma margem distal de 5 cm à neoplasia (excisão mesorrectal específica do tumor) é considerada oncológicamente adequada para remover todo o tecido nodal em risco e pode ser buscada para cancro retais médios superiores e proximais. Isto permitirá a preservação de algum comprimento e função rectal, sem comprometer os resultados. Conforme observado na seção de patologia, na tentativa de restabelecer a continuidade intestinal após a ressecção de um cancro rectal baixo, a maioria se esforça para obter uma margem distal do reto não envolvida por neoplasia, pelo menos 1 cm. Estudos demonstraram que menos de 10% dos pacientes apresentam disseminação intramural ou extrarrectal distal além de 2 cm e limitada a 2 cm em mais de 90% de todos os pacientes. Os resultados após a quimiorradiação neoadjuvante não revelaram resultados desfavoráveis para margem inferior a 1cm. Se não for possível obter margem distal negativa adequada, é realizada ressecção abdominal perineal.

A cirurgia para cancro rectal pode ser realizada de forma aberta, laparoscópica ou robótica. Independentemente da abordagem, princípios oncológicos estritos devem ser respeitados. A cirurgia laparoscópica para cancro rectal demonstrou ser segura, sem diferença na recorrência local/regional, SLD ou OS em comparação com a cirurgia aberta. O ensaio inicial do Conselho de Pesquisa Médica do Reino Unido Convencional Versus Cirurgia Assistida por Laparoscopia no Cancro Colorrectal

(MRC CLASICC) revelou um achado não significativo, mas preocupante, de aumento da positividade da margem circunferencial na coorte laparoscópica e levantou questões sobre a adequação oncológica. No entanto, essas preocupações não se traduziram em uma diferença na recorrência local entre as abordagens em 3 anos e 5 anos. O estudo Comparação de cirurgia aberta versus cirurgia laparoscópica para cancro rectal médio ou baixo após quimiorradiação neoadjuvante (COREAN) comparou cirurgia aberta com cirurgia laparoscópica para cancro rectal médio a baixo após nCRT e encontrou DFSs semelhantes entre as duas abordagens. O estudo Colorectal Cancer Laparoscopic or Open Resection (COLOR II) comparou cirurgia laparoscópica e aberta para cancro rectal e não encontrou diferença entre as abordagens em relação ao DFS e OS aos 3 anos.⁸ Os ensaios semelhantes ACOSOG Z6051 e ALaCaRT avaliaram resultados oncológicos de (1) ETM completa, (2) uma margem circunferencial clara (>1mm) e (3) uma margem de ressecção distal clara (>1mm). Esses pesquisadores descobriram que a ressecção laparoscópica comparada com um procedimento aberto não atendeu ao critério de não inferioridade para resultados patológicos. Um acompanhamento mais longo da recorrência e da sobrevida está pendente e atualmente sendo adquirido.^{9,10} A cirurgia robótica para cancro rectal não foi estudada tão extensivamente quanto a cirurgia laparoscópica, embora vários pequenos estudos tenham demonstrado segurança e viabilidade. Para ajudar a esclarecer essas questões resultados, o estudo *Robotic Versus Laparoscopic Resection for Rectal Cancer* (ROLARR) foi criado para comparar a cirurgia robótica e laparoscópica para o tratamento curativo do cancro rectal.¹¹ Os resultados preliminares apresentados na reunião da American Society of Colon and Rectal Surgeons de 2015 revelaram valores mais baixos, embora não estatisticamente taxas de conversão significativamente diferentes após cirurgia robótica. A análise de subgrupo mostrou um possível benefício em homens obesos submetidos a um baixo ressecção anterior. Não foram observadas diferenças na positividade da margem de ressecção circunferencial ou na morbidade e mortalidade entre as abordagens.

A NCCN atualmente recomenda o tratamento de pacientes com cancro rectal em estadio clínico II (T3 N0 M0) e III (TanyN+M0)

com quimiorradiação pré-operatória, cirurgia e quimioterapia adjuvante, ou quimioterapia pré-operatória seguida de quimiorradiação e depois cirurgia. Se a análise patológica final de um cancro em estadio clínico I (cT1–2 N0 M0) indicar estadio pT3 ou N+, a recomendação é prosseguir com quimioterapia adjuvante com ou sem radiação. O benefício da administração de quimioterapia a pacientes com doença em estadio II não é tão claro quanto ao estadio III, embora seja contemplado naqueles com características de alto risco. Uma meta-análise Cochrane de 21 ensaios clínicos randomizados avaliou cirurgia e quimioterapia adjuvante versus cirurgia e observação. Todos os ensaios utilizaram quimioterapia à base de fluoropirimidina. A meta-análise da OS mostrou uma redução significativa no risco de morte (17%) entre os pacientes submetidos à quimioterapia pós-operatória em comparação com aqueles em observação. A metanálise da SLD mostrou redução no risco de recorrência da doença (25%) em pacientes submetidos à quimioterapia adjuvante. Os dados disponíveis foram insuficientes para investigar o efeito da quimioterapia separadamente nos diferentes estadios do TNM. Alguns dos ensaios analisados eram da década de 1970 e não eram consistentes com as práticas atuais. As recomendações para quimioterapia adjuvante à base de fluorouracil foram questionadas com base nos resultados de uma metanálise que não revelou melhora na OS, SLD ou metástase. Uma comparação da monoterapia com fluoropirimidina versus uma combinação de ácido folínico, fluorouracil e oxaliplatina (FOLFOX) mostrou uma vantagem de DFS para FOLFOX naqueles tratados com quimiorradiação neoadjuvante. Secundária a complicações pós-operatórias, recuperação retardada e recusa do tratamento, até 27% dos pacientes nunca recebem quimioterapia adjuvante e menos de 50% completam um ciclo completo. Vários pacientes não recebem ou não toleram quimioterapia adjuvante, e cada atraso de 4 semanas na administração demonstrou diminuir a SG em 14%. Como resultado, os ensaios começaram a avaliar o benefício do fornecimento de quimioterapia em dose completa antes ou depois da quimiorradiação neoadjuvante. O *multiinstitucional Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium* avaliou o tratamento de pacientes com cancro rectal localmente avançado em

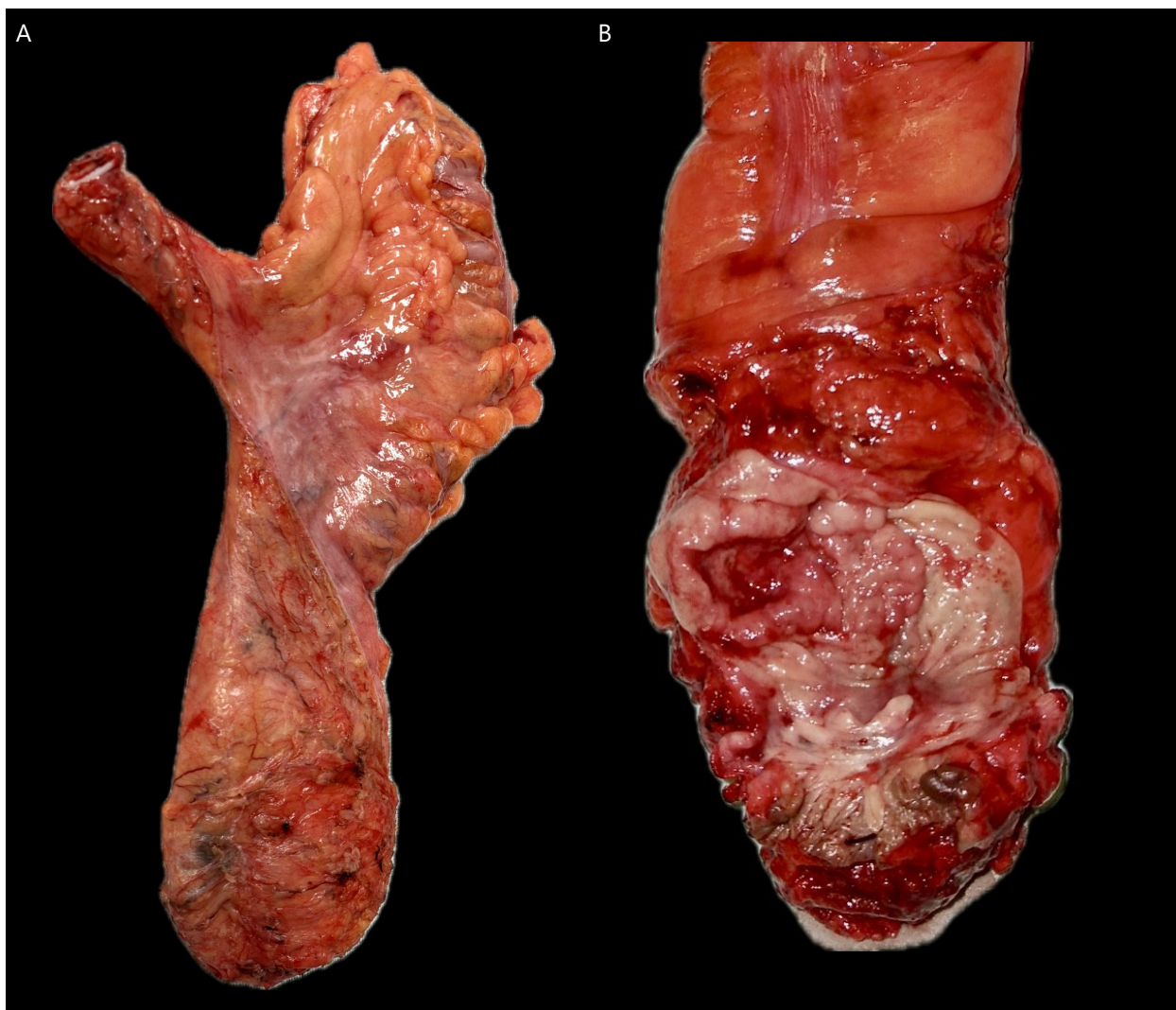


Figura 2. Imagens de peças operatórias na cirurgia do recto onde a presença de um mesorrecto integro pode ser verificado nas duas opções referenciadas, no painel A cirurgia por tumor do recto médio com sigmoide e pedículo vascular da mesenterica inferior (Cortesia Dr. Miguel Cunha) e painel B onde se verifica uma peça de ressecção do recto inferior parcialmente aberta onde é possível ver o tumor (Cortesia Dr. Daniel Cartucho).

estadio II ou III com quimioterapia antes da quimiorradiação e cirurgia. O FOLFOX foi administrado em dois, quatro ou seis ciclos e 80% dos pacientes foram capazes de tolerar e receber a terapia sem interrupção. Uma resposta patológica completa (pCR) foi observada em 25% dos que receberam dois ciclos, 30% dos que receberam quatro e 38% dos que receberam seis ciclos.¹²

Alguns estudos que avaliaram a administração de quimioterapia à base de 5-FU a pacientes com tumores MSI-H não demonstraram o mesmo benefício de sobrevivência que naqueles com doença MSI-L ou EM. Há também evidências emergentes de que a terapia à base de irinotecano, em vez de 5-FU, pode melhorar resultados em pacientes com tumores MSI.

Doença Localmente Avançada e Palição

Uma infinidade de variáveis precisam ser levadas em consideração antes da cirurgia ser realizada para cancro rectal localmente avançado, incluindo a condição física do paciente, a extensão da invasão e o objetivo da cirurgia (paliativa ou curativa). A cirurgia para cancro rectal localmente avançado é tecnicamente desafiadora, com taxas de morbilidade variando de 20% a 80% e mortalidade de até 8%. Com o potencial de complicações maiores, uma abordagem multidisciplinar é imperativa para avaliação, planeamento e execução cirúrgica. Estas operações de alto risco devem ser realizadas em centros de referência dedicados, capazes de tratar pacientes tão complexos.

Diferentes sistemas de classificação para avaliar a ressecabilidade do tumor e fornecer informações prognósticas baseiam-se na localização anatómica do tumor, no grau e no(s) local(s) de fixação e nos sintomas. Nenhum pode prever infalivelmente a ressecabilidade antes da cirurgia porque novos achados podem ser descobertos no intraoperatório. O sistema utilizado na Clínica Mayo avalia a dor (S0, assintomático; S1, sintomático sem dor; S2, sintomático com dor) e a fixação às estruturas circundantes (F0, não fixa; F1, fixada em um local; F2, fixada em dois locais; F3, fixo em três ou mais sites). A fixação é definida anatomicamente como anterior, posterior e lateral.

O sistema Mayo encontrou resultados piores naqueles com dor e pontos de fixação aumentados. Yamada encontrou uma taxa

de sobrevivência em 5 anos de 38% para doença localizada, 10% para envolvimento sacral e 0% para invasão lateral. The Memorial Sloan Kettering documentou a probabilidade de uma ressecção R0 para recorrência apenas axial como 90%, versus 36% para envolvimento lateral. Com base nos achados do Royal Marsden Hospital, a sobrevida diminui quando a ressonância magnética revela envolvimento de mais de dois compartimentos ou quando o lateral ou plano posterior está envolvido.

Cirurgia, quimioterapia e radiação por si só resultam em altas taxas de falha local e à distância, embora quando combinadas de forma multimodal tenham demonstrado melhorar a ressecção com margens R0, controle local e sobrevida. Pacientes virgens de radioterapia devem receber um curso completo (5.040 cGy [50,4 Gy]) de radioterapia por feixe externo (EBRT) administrada concomitantemente com quimioterapia radiosensibilizante com 5-FU. A adição de outros agentes citotóxicos (oxaliplatina, irinotecano) e biológicos (cetuximabe, bevacizumabe) juntamente com 5-FU não demonstrou benefício até o momento. Para aqueles previamente irradiados, um curso hiperfracionado de 2000 a 3.000 cGy de EBRT juntamente com 5-FU pode ser concluída antes da cirurgia. Embora tenha se mostrado seguro e eficaz, faltam dados significativos para apoiar seu uso. A radioterapia de intensidade modulada reduz a dose de radiação nas estruturas circundantes, embora as evidências de apoio sejam limitadas em relação ao benefício em relação à radioterapia convencional. Em para maximizar a resposta do tumor, a cirurgia é planejada para 6 a 8 semanas após o término da radiação.

Como parte de uma abordagem de tratamento multimodal, a radioterapia intraoperatória (IORT) demonstrou aumentar a sobrevida em 15% ou mais e melhorar o controle local em pacientes selecionados. A IORT supera a restrição de dose da EBRT limitando a exposição às estruturas circundantes. A dose total administrada depende das quantidades anteriores de radioterapia pré-operatória administrada. A Clínica Mayo possui uma sala cirúrgica dedicada com um acelerador linear para fornecer radioterapia por feixe de elétrons, e uma dose de 1 000 cGy é administrada para doença residual mínima (margem microscopicamente envolvida ou clara

em <5 mm), 1.500 cGy para doença grave irressecável menor que 2 cm e 2.000 cGy para cancro maiores que 2 cm. Outros meios de administração de radiação dirigida localmente incluem braquiterapia intraoperatória de alta dose (HDR-IORT), braquiterapia perioperatória e radiocirurgia de fótons. Múltiplas instituições mostraram melhora de SLD, OS, e controle local após ressecções R0 e microscopicamente positivas (R1) quando a IORT é incorporada em um regime de tratamento multimodal, independentemente da abordagem IORT escolhida. Outros não foram capazes de documentar um benefício. A maior série, avaliando 304 pacientes com cancro rectal localmente recorrente, foi relatado pelos investigadores da Mayo Clinic em 2003. Desses pacientes, 138 foram submetidos a uma ressecção R0 e 27 a uma R1, e 139 apresentaram doença residual macroscópica (R2). As taxas de sobrevida em 5 anos foram maiores para as ressecções R0 versus R1 e R2 (37 versus 16%; $P < 0,001$). A sobrevivência após ressecções extensas (sacrectomia, exenteração pélvica, cistectomia com conduto ileal) é comparável à sobrevivência após ressecções limitadas (28% versus 21%; $P = 0,11$). Os resultados de centros especializados apoiam uma vantagem oncológica da IORT em pacientes selecionados, embora haja uma quantidade significativa de heterogeneidade entre os centros, tornando difícil combinar uma revisão dos artigos da IORT em uma declaração de consenso.

Uma ressecção R0 fornece a maior taxa de controle local, sobrevivência específica do cancro e OS. A presença de margens microscópicas ou grosseiramente positivas (R2) diminui a sobrevida. A ressecção baseia-se na definição do órgão circundante e no envolvimento estrutural. Os fatores tipicamente associados à incapacidade de realizar uma ressecção curativa (R0) incluem mau desempenho, encapsulamento de vasos ilíacos externos, presença de obstrução venosa ou linfática, metástase à distância, fixação em dois ou mais locais (envolvimento de F2 ou F3), R1 previsto. /R2 ressecção, invasão sacral acima de S2, extensão através da incisura ciática maior, envolvimento circunferencial ou múltiplo da parede lateral pélvica, obstrução ureteral bilateral fora do triângulo da bexiga e envolvimento da raiz nervosa S1/S2. Para aqueles com lesão metastática observado durante a avaliação inicial, se a lesão for ressecável,

a intervenção cirúrgica pode ser realizada em uma abordagem síncrona ou estadiada, e em pacientes altamente selecionados os resultados são favoráveis. A ressecção em bloco das estruturas ureterais ou ilíacas envolvidas é possível e está associada a um aumento Taxa de ressecção R0. Ressecções estendidas para alcançar margens negativas, incluindo uma sacrectomia alta, melhoram o controle local e a sobrevida, embora possa resultar em morbidade significativa que altera a vida. As complicações são maiores para tumores fixos e redução da ressecção livre de tumor margens e sobrevida foram demonstradas naqueles com dor sintomática e fixação em mais de uma área. Outros fatores observados para diminuir as ressecções R0 incluem sexo masculino, aumento da idade, estadio mais elevado do tumor primário e nível elevado de CEA. Se a morbidade do uma ressecção estendida para obter uma margem R0 supera o benefício, uma ressecção R1 com IORT deve ser realizada, que apresenta melhores resultados do que R1 sem IORT.¹⁴

Após radiação, cirurgia e IORT, ocorrem complicações em até 65% secundárias ao campo fortemente irradiado. As complicações mais comuns incluem abscessos pélvicos (6,6%), obstrução intestinal (5,3%), fistulas entéricas (4,3%) e feridas (4,6%). Pacientes com ressecções extensas e mais de dois locais de recorrência fixa apresentam as taxas mais altas de complicações pós-operatórias. Nelson e colegas da Mayo Clinic relataram redução de complicações da ferida e tempo de internação hospitalar quando reparos de rectalho foram usados em comparação ao fechamento primário. Outros estudos corroboraram o benefício do fechamento e reconstrução do defeito perineal com técnicas que incluem omentoplastia com e sem implantes biológicos, rectalhos verticais do músculo reto ou miocutâneo oblíquo do abdomen, rectalho de rotação glútea, rectalho grácil e rectalhos livres.

Se o potencial de cura não for possível (ressecção R2), a palição dos sintomas (dor, incontinência, obstrução, tenesmo, corrimento, sangramento) deve ser procurada com uma combinação de modalidades – quimiorradioterapia, stents urinários e colônicos, tubos de nefrostomia, laser endoscópico ablação e procedimentos cirúrgicos, todos os quais demonstraram melhorar a qualidade de vida, embora raramente interrompam a progressão da

doença.¹⁵ Observou-se que a EBRT, incluindo a reirradiação, controla a dor em 50% a 90% dos pacientes. O a adição de quimioterapia à EBRT também melhora os sintomas, mas não a sobrevida em 5 anos. A melhora nos sintomas e na qualidade de vida demonstrou ser superior após a cirurgia em comparação com abordagens não cirúrgicas, mesmo para casos selecionados com metástases à distância, embora os resultados sejam piores para ressecções estendidas.

Tratamento da doença metastática

Aproximadamente 20% dos pacientes com cancro de cólon e reto terão doença metastática à distância em estadio IV na apresentação. Destes, 60% têm mais de 70 anos e 43% têm mais de 75 anos. A via mais comum de disseminação hematogênica é para o fígado (70%), seguido pelo pulmão (47%), osso (12%) e cérebro (8%). A grande maioria dos pacientes com metástase não é curada com nossos protocolos de tratamento atuais, e apenas 20% a 30% terão doença ressecável cirurgicamente. Em comparação com taxas de sobrevivência de 9 a 12 meses apenas com 5-FU, a terapia citotóxica e biológica sistêmica atual está associada a taxas de sobrevivência de até 24 meses. Com a falta de evidências significativas, primeiro O tratamento de linha é frequentemente controverso. Vários fatores devem ser considerados e uma abordagem multidisciplinar deve ser buscada para planejar os melhores meios de melhorar os sintomas e melhorar a qualidade de vida, minimizando ao mesmo tempo a morbidade.

Após radiação, cirurgia e IORT, ocorrem complicações em até 65% secundárias ao campo fortemente irradiado. As complicações mais comuns incluem abscessos pélvicos (6,6%), obstrução intestinal (5,3%), fístulas entéricas (4,3%) e feridas (4,6%). Pacientes com ressecções extensas e mais de dois locais de recorrência fixa apresentam as taxas mais altas de complicações pós-operatórias. Nelson e colegas da Mayo Clinic relataram redução de complicações da ferida e tempo de internação hospitalar quando reparos de retalho foram usados em comparação ao fechamento primário. Outros estudos corroboraram o benefício do fechamento e reconstrução do defeito perineal com técnicas que incluem omentoplastia com e

sem implantes biológicos, retalhos verticais do músculo reto ou miocutâneo oblíquo do abdome, retalho de rotação glútea, retalho grácil e retalhos livres.

Se o potencial de cura não for possível (ressecção R2), a palição dos sintomas (dor, incontinência, obstrução, tenesmo, corrimento, sangramento) deve ser procurada com uma combinação de modalidades – quimiorradioterapia, stents urinários e colônicos, tubos de nefrostomia, laser endoscópico ablação e procedimentos cirúrgicos, todos os quais demonstraram melhorar a qualidade de vida, embora raramente interrompam a progressão da doença. Observou-se que a EBRT, incluindo a reirradiação, controla a dor em 50% a 90% dos pacientes. O a adição de quimioterapia à EBRT também melhora os sintomas, mas não a sobrevida em 5 anos. A melhora nos sintomas e na qualidade de vida demonstrou ser superior após a cirurgia em comparação com abordagens não cirúrgicas, mesmo para casos selecionados com metástases à distância, embora os resultados sejam piores para ressecções estendidas.

A ressecção de metástase hepática está associada a uma sobrevida de aproximadamente 30% em 5 anos, em comparação com menos de 5% para aquelas não ressecadas. O local mais comum de recorrência após a ressecção hepática é intra-hepático, que ocorre em até 60% a 70% dos pacientes. Fong e colegas observaram cinco fatores com maior probabilidade de se correlacionarem com a recorrência após uma metastasectomia hepática potencialmente curativa; esses fatores incluíram um intervalo livre de doença primário com linfonodo positivo desde o primário até as metástases de menos de 12 meses, mais de um tumor hepático, maior tumor hepático maior que 5 cm e nível de CEA acima de 200ng/mL. Pacientes com até dois critérios podem ter um resultado favorável, enquanto aqueles com três, quatro ou cinco critérios devem ser considerados para terapia adjuvante. Existem diversas estratégias para ressecção, incluindo abordagens síncronas e estadiadas (fígado primeiro versus rectal primeiro) sem nenhuma significância significativa. vantagem de sobrevivência de uma sobre a outra. Ressecções retais e hepáticas síncronas são razoáveis em populações selecionadas (ausência de comorbidades significativas, ressecções hepáticas menos extensas, metástase hepática <3cm, idade <70) sem

morbidade ou mortalidade adicional. Isto permite uma única operação sem atrasos no tratamento entre os procedimentos. Técnicas ablativas (ablação por radiofrequência [RFA], eletroporação irreversível, crioblação) podem ser usadas para tratar metástases hepáticas, sendo a RFA a mais comum. A maioria é usada para tumores não passíveis de ressecção cirúrgica ou para pacientes que não são candidatos à cirurgia. Neste momento não existem evidências suficientes na literatura para apoiar a RFA em vez da ressecção em doentes com metástases hepáticas potencialmente ressecáveis. A administração selectiva de quimioterapia administrada através da artéria hepática (quimioterapia intra-arterial ou quimioembolização) tem sido utilizada em doentes não passíveis de ressecção. A maioria dos estudos que avaliam o benefício potencial desta técnica baseia-se em regimes de quimioterapia antigos, com muitos mostrando benefícios de sobrevivência ou não. Liu e colegas realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de nove estudos para reavaliar o papel da infusão arterial hepática adjuvante para metástases hepáticas colorretais. Eles observaram que a infusão arterial hepática melhorou a SLD e a SG em 5 anos nos 1 057 pacientes revisados. Eles também descobriram que, em comparação com a quimioterapia sistêmica isolada, a infusão arterial hepática adjuvante associada à quimioterapia sistêmica melhorou a sobrevida em longo prazo.

A metástase pulmonar afetará aproximadamente 10% dos pacientes, com doença pulmonar isolada observada em 1% a 12%. Daqueles com doença isolada, apenas 7% a 14% são candidatos à metastasectomia pulmonar. Até o momento, não existem ensaios randomizados ou estudos controlados para apoiar ou refutar a ressecção pulmonar, embora pequenos estudos tenham demonstrado benefício com taxas de sobrevida em 5 anos de cerca de 30. % a 40%. Os fatores associados a um pior prognóstico incluem ressecção incompleta, nível elevado de CEA, aumento do número e tamanho das metástases e um curto intervalo livre de doença. O ensaio *Pulmonary Metastectomy in Colorectal Cancer* (PulMiCC) é um ensaio clínico randomizado e controlado em andamento que avalia a OS, sobrevida livre de recidiva, função pulmonar e qualidade de vida entre apenas monitoramento ativo e grupos de metastasectomia pulmonar.

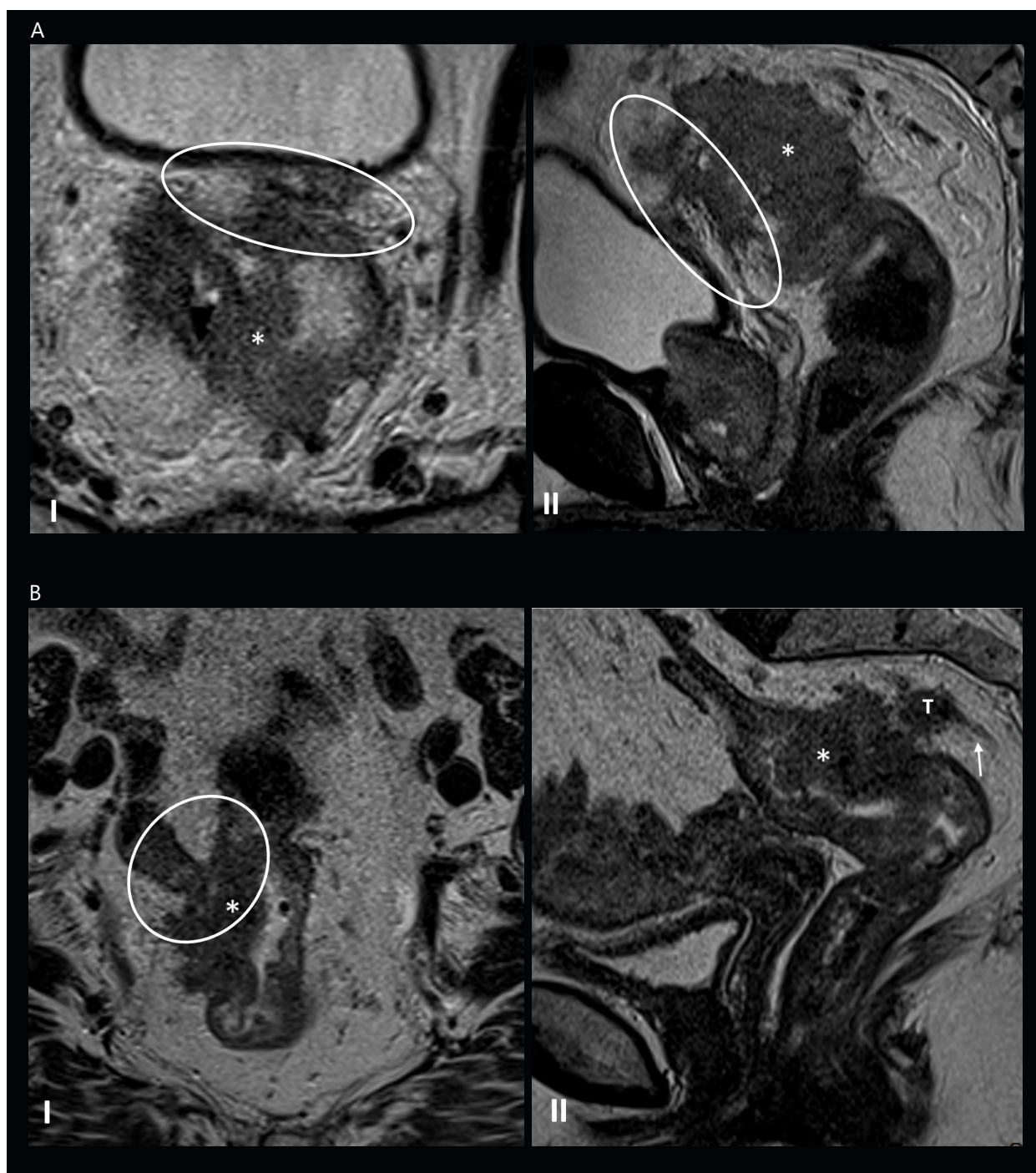


Figura 3. Imagens de TC onde no painel A se verifica em T2 axial (I) e sagital (II), evidencia espessamento parietal do reto(*). Note-se progressão transmural e perda do plano de clivagem com repuxamento e invasão da linha de reflexão peritoneal anterior (cT4a), assim como da fásia do mesorreto seta (elipse)No painel B T2 coronal (I) e sagital (II), evidencia espessamento parietal do reto (*). Note-se em A invasão tumoral de ansa de ileo adjacente (cT4b) (elipse). Em II assinala-se estrutura vascular (seta) a atravessar implante vs componente exofítica do tumor (T), consistente com invasão venosa extramural. (Cortesia de Dr. Rodrigo Monteiro)

O envolvimento ósseo é mais comumente associado a metástases generalizadas, sendo as áreas mais frequentemente associadas a coluna vertebral (65%), quadris ou pelve (34%) e ossos longos (17%). Além da fixação de fraturas patológicas, há muito pouco a oferecer cirurgicamente. A terapia local/regional (radiação) e a terapia

sistêmica (quimioterapia, bifosfonatos) são os tratamentos de escolha.

A metástase cerebral, assim como a metástase óssea, está comumente associada à disseminação generalizada. O tratamento geralmente se concentra no controle dos sintomas (esteróides, radiação, anticonvulsivantes). A cirurgia pode ser

contemplada para metástases isoladas, com pequenos estudos mostrando benefício e sobrevida além de 12 a 24 meses.

Historicamente, o PC foi considerado incurável. A verdadeira incidência é desconhecida devido à falta de códigos da Terminologia Processual Atual (CPT), códigos variados da Classificação Estatística

Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID), falta de captura no Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER) e registros NCDB, avaliação pelo Programa Nacional de Melhoria da Qualidade Cirúrgica (NSQIP) de apenas 11% dos hospitais (635 de 5.686), baixas taxas de autópsia naqueles que morreram de cancro de cólon e reto e limitações na capacidade de imagem para revelar carcinomatose. Estima-se que aproximadamente 10% a 15% dos pacientes com cancro de cólon e reto apresentem CP isolado no momento do diagnóstico. O peritônio, que representa 25% a 35% de todas as recorrências, é também o segundo mais comum, depois do fígado, e o único local de recorrência. Fatores de risco significativos para o desenvolvimento de PC incluem profundidade T4 (17%–50%) e perfuração (14%–58%). Outros fatores de risco incluem presença de metástase ovariana, obstrução, formação de fístula, achados citológicos peritoneais positivos e tipo histológico mucinoso e anel de sinete. Apenas opções de tratamento paliativo permanecem em até 75% dos pacientes no momento do diagnóstico. Mais de 90% dos casos de PC isolado são tratados apenas com terapia sistêmica, sendo o tratamento extrapolado da doença metastática amplamente disseminada. Destes, cerca de 30% conseguem completar a terapia, embora não haja evidência de sobrevivência a longo prazo em pacientes tratados apenas com quimioterapia. A cirurgia citoredutora (CRS) por si só não trata doenças microscópicas, está persistentemente associada a resultados ruins e é evitada. Os tempos médios de sobrevivência de pacientes não tratados, tratados apenas com RSC ou tratados com quimioterapia sistêmica são de 5 meses, 5 meses e 5 a 23 meses, respectivamente. Aproximadamente 5% dos pacientes são tratados com RSC combinada e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). Antes da CRS e da HIPEC, não foram relatados na literatura sobreviventes de longo prazo com CP. O índice de carcinomatose peritoneal (ICP) é um sistema de pontuação intraoperatório, baseado no trabalho de Sugarbaker e colegas, usado para determinar a extensão da carcinomatose com base na localização e tamanho do tumor. O abdômen e a pelve são divididos em 13 regiões e pontuados de acordo com o volume do tumor (0 se não houver tumor, 1 se <0,5 cm, 2 se 0,5–5 cm, 3 se > 5 cm

ou confluência). As regiões são somadas como uma pontuação numérica que varia de 1 a 39.327 O objetivo da CRS é diminuir o volume de todas as doenças maiores que 2 mm. A melhor chance de citoredução completa é observada em pacientes com pontuação de ICP abaixo de 15, sem doença extra-abdominal, sem evidência de obstrução biliar, sem evidência de obstrução ureteral, doença de pequeno volume no ligamento gastro-hepático, sem evidência de doença mesentérica macroscópica do intestino delgado, não mais do que uma estenose do intestino delgado e nenhum envolvimento extenso do intestino delgado. HIPEC é usado para tratar doenças microscópicas, fornecendo concentrações intracelômicas de drogas 10 a 1 000 vezes maiores do que as que podem ser alcançadas com administração intravenosa. A hipertermia tem efeito antitumoral direto e aumenta a citotoxicidade da quimioterapia, aumentando a penetração tecidual. A temperatura ideal é 43°C (109,4°F), com danos no intestino delgado ocorrendo a 44°C (111,2°F) ou superior e falta de efeito abaixo de 41°C (105,8°F). Vários agentes quimioterápicos têm sido usado isoladamente e em combinação para HIPEC, incluindo oxaliplatina, irinotecano, 5-FU, mitomicina C (MMC), cisplatina e doxorubicina. Oxaliplatina e MMC são os dois usados principalmente e têm igual eficácia antitumoral. A MMC pode resultar em neutropenia significativa (até 20%), e a oxaliplatina pode causar insuficiência renal. Após CRS e HIPEC, problemas intraabdominais ocorrem em 20% a 80% dos pacientes, incluindo íleo (23%), vazamento anastomótico (10%), formação de fístula (2%–15%), desenvolvimento de abscessos (2%–12%), sangramento (2%–11%) e perfuração 2%. As complicações extra-abdominais incluem condições pulmonares (desconforto respiratório, pneumonia, embolia pulmonar) em 2% a 12%, renais (12%), efeitos cardíacos (2%) e sepse (2%). A sobrevida de 5 anos para SRC completa e HIPEC é de 35% a 60% versus 20% para SRC incompleta e HIPEC. CRS-HIPEC é bem tolerado em pacientes com doença de baixo volume, embora citoredução significativa (ICP >15) esteja associada a morbidade de até 30%, mortalidade de 3% a 8% e tempo médio de internação hospitalar de 21 dias. Um conjunto crescente de evidências sugere que o CRS-HIPEC é um componente integral do a abordagem multidisciplinar ideal de pacientes com CP localizado secundário

ao cancro de cólon e reto, e os principais centros ao redor do mundo adotaram esta abordagem. Até que mais ensaios randomizados sejam concluídos e a validação da técnica seja apoiada, essas operações de alto risco devem ser realizadas apenas em centros de referência dedicados, capazes de tratar pacientes tão complexos.

Controvérsias, problemas e desafios

O tratamento do cancro rectal está em constante evolução, o que gera uma infinidade de controvérsias e desafios. As controvérsias atuais incluem, entre outras, a excisão local de tumores T1, a realização de um TME oncológico de forma minimamente invasiva, a abordagem de observar e esperar e a excisão de cancro T2 após nCRT. A excisão de tumores T1 e abordagens cirúrgicas minimamente invasivas já foram discutidas em detalhes na seção de terapia primária deste capítulo.

Observe e espere

Após a ressecção cirúrgica, um pCR pode ser observado em 10% a 20% dos pacientes tratados com quimiorradiação neoadjuvante. O tratamento do cancro rectal, e especificamente a cirurgia, pode resultar em alterações significativas na qualidade de vida e na função a longo prazo, incluindo a possível necessidade de uma ostomia permanente, alteração nos hábitos intestinais, dor crônica e disfunção urinária e sexual. Como resultado, alguns começaram a defender o tratamento não operatório (observar e esperar ou esperar e ver) em pacientes selecionados que apresentam uma resposta clínica completa (cCR).

Múltiplas modalidades têm sido utilizadas na tentativa de determinar a resposta clínica, incluindo toque rectal, endoscopia, ERUS, TC, PET e ressonância magnética pélvica de alta resolução. Nenhum é altamente preditivo de pCR, embora a ressonância magnética tenha demonstrado ser a modalidade de imagem mais útil.

Habr-Gama e colegas, em 2004, foram os primeiros a publicar os resultados da abordagem observar e esperar. Eles avaliaram pacientes com adenocarcinoma rectal ressecável que foram tratados com nCRT incluindo 5-FU, leucovorina e 5 040

cGy de radiação. Pacientes com resposta clínica incompleta foram submetidos a ressecção oncológica formal. Aqueles com RCp após a cirurgia (grupo de ressecção) foram comparados com aqueles com RCc tratados não cirurgicamente apenas com nCRT (grupo de observação). Em 71 pacientes (26,8%) foi observada resposta clínica completa após nCRT, e 22 (8,3%) no grupo de ressecção apresentaram pCR (pT0 N0 M0). As taxas de SG e SLD em cinco anos foram de 88% e 83%, respectivamente, no grupo de ressecção e 100% e 92% no grupo de observação. Uma ressalva do estudo é que os pacientes do grupo de observação nos quais o tratamento falhou nos primeiros 12 meses foram excluídos, introduzindo assim um viés significativo na taxa de falha de 3% relatada no grupo somente com nCRT.³⁴⁰ Habr-Gama e associados reavaliaram seus taxa de falha e observaram que a recorrência local se desenvolveu em 31% dos pacientes com cCR inicial quando recrescimentos precoces (≤ 12 meses) e recorrências tardias foram agrupados. Eles também descobriram que mais da metade das recorrências se desenvolveram dentro de 12 meses de acompanhamento. Outras séries de casos também documentaram taxas de novo crescimento tão altas quanto 26% a 50%. Entre os estudos de observação e espera, não há padronização no que diz respeito às doses e duração da quimioterapia e da radiação. Ellis e colegas avaliaram as tendências nacionais no tratamento não operatório do cancro rectal e encontraram uma pior OS naqueles que receberam apenas quimiorradioterapia. O NCDDB foi consultado de 1998 a 2010 para pacientes tratados para adenocarcinoma rectal em estadio II e III. Esses pesquisadores encontraram 5 741 pacientes tratados de forma conservadora e 140 394 submetidos à cirurgia com ou sem terapia adicional. Observou-se um aumento no a abordagem não operatório ao longo do tempo (2,4% em 1998 versus 5% em 2010). Eles descobriram que aqueles inscritos no Medicaid, aqueles tratados em instalações de baixo volume ou centros comunitários, pacientes sem seguro e afro-americanos tinham maior probabilidade de serem tratados apenas com quimiorradioterapia.

Embora os estudos se mostrem promissores em relação às abordagens de observar e esperar, para garantir que os resultados oncológicos não sejam comprometidos, são necessários resultados a longo prazo antes que uma abordagem não cirúrgica possa ser

amplamente adotada. A vigilância rigorosa só será eficaz se a cirurgia de resgate não estiver associada a piores resultados a longo prazo. Estudos demonstraram que a cirurgia de resgate está associada a taxas mais baixas de preservação do esfíncter secundária ao recrescimento do tumor e à resposta desmoplásica pós-radioterapia em longo prazo. Não se sabe se a metástase à distância será maior naqueles com RCc que não foram submetidos a uma ressecção oncológica formal, embora alguns dados sugiram que isso pode ser uma possibilidade. Além daqueles que não estão aptos para a cirurgia ou que recusam a cirurgia, os pacientes que são potenciais candidatos a uma abordagem de observação e espera não devem ser tratados fora de um ensaio clínico até que os dados apoiem claramente o tratamento modalidade.

Excisão local de tumores T2 após quimiorradioterapia neoadjuvante

Os canais linfáticos penetram na submucosa e, como resultado, a excisão local de tumores T2 está associada a uma alta taxa de recorrência local e sobrevida inferior em comparação com uma ressecção oncológica formal. Na tentativa de poupar os pacientes da morbidade de uma ressecção formal, tem sido realizada a excisão local dos tumores T2 após tratamento com terapia neoadjuvante.

O estudo multiinstitucional Z6041 do American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG), de braço único, aberto, não randomizado, de fase II examinou a preservação de órgãos para cancro rectal distal clínico T2N0 usando nCRT e excisão local. nCRT consistiu em capecitabina (725mg/m² duas vezes ao dia, 5 dias por semana, durante 5 semanas), oxaliplatina (50mg/m² nas semanas 1, 2, 4 e 5) e radiação (5 dias por semana a 1,8Gy por dia durante 5 semanas para uma dose de 45Gy, seguida de um reforço de 5,4Gy, para uma dose total de 50,4Gy) seguida de excisão local. A população do estudo consistiu de 72 pacientes com acompanhamento médio de 56 meses para todos. O downstaging para ypT0-1 foi observado em 64% e uma resposta patológica completa em 44%. A recorrência local ocorreu em dois e metástases à distância em cinco. Aos 3 anos, a SLD foi de 87%, a SG foi de 96% e 97% dos pacientes tinham o reto preservado. Os pesquisadores concluíram que, embora a SLD observada em 3 anos não tenha

sido tão alta quanto o previsto, os dados sugeriram que a nCRT seguida de excisão local pode ser considerada como uma alternativa de preservação de órgãos em pacientes cuidadosamente selecionados com tumores T2 N0 clinicamente estadiados que recusam ou não são candidatas à ressecção transabdominal. Outros estudos observaram resultados semelhantes entre os dois tratamentos em termos de recorrência local, metástases à distância e probabilidade de sobrevivência, embora sem uniformidade em relação às doses e duração da quimioterapia e radiação.

O estudo multiinstitucional francês GRECCAR-2 é um ensaio randomizado de fase III de excisão local versus TME em cancro rectal baixo T2 T3 rebaixado após radioquimioterapia. A quimiorradiação consistiu em 50Gy de radiação (2Gy 5 dias por semana durante 5 semanas) com capecitabina concomitante (1600mg/m² por dia, 5 dias por semana). Após a avaliação da resposta da nCRT, os bons respondedores clínicos (tumor residual ≤ 2 cm) foram randomizados para excisão local versus TME, 6 a 8 semanas após o tratamento. Nos pacientes sem resposta patológica confirmada após excisão local, foi realizada ETM. Os maus respondedores (tumor residual >2 cm) foram tratados com TME. Os resultados preliminares observaram que foram analisados 145 pacientes: 74 no grupo de excisão local e 71 no grupo TME. No grupo de excisão local, 35% (26 de 74) foram submetidos a ETM. A resposta patológica do tumor mostrou ypT0 em 40%, ypT1 em 21%, ypT2 em 32% e ypT3 em 7%. Uma boa resposta patológica do tumor (ypT0-1) foi mais frequente nos tumores T2 do que nos tumores T3 (69% versus 51%; P = 0,02). A taxa de linfonodos positivos em bons respondedores patológicos (ypT0-1) foi muito baixa em comparação com maus respondedores (ypT2-3): 0% versus 15% ypN1 (IC 95%, 0%-8,2%; P = 0,012). O ensaio está em andamento, mas não está mais recrutando pacientes. Os resultados primários incluem mortalidade, recorrência e morbidade, e os resultados secundários incluem qualidade de vida e sobrevida em 5 anos.

Embora os estudos se mostrem promissores em relação à excisão local após nCRT, para garantir que os resultados oncológicos não sejam comprometidos, são necessários resultados a longo prazo antes que esta

abordagem possa ser amplamente adotada. Além daqueles que não estão aptos ou que recusam a cirurgia, os pacientes que são potenciais candidatos à excisão local após nCRT não devem ser tratados fora de um ensaio clínico até que os dados apoiem claramente a modalidade de tratamento.

Possibilidades futuras e ensaios clínicos

O tratamento do cancro rectal está mudando continuamente à medida que novas informações são apresentadas, e um capítulo inteiro de livro poderia ser dedicado e escrito sobre o tema de possibilidades futuras e ensaios clínicos. Uma pesquisa por “cancro rectal” em ClinicalTrials.gov resultará em quase 1 400 estudos (1 386 estudos em 28 de agosto de 2018) avaliando tudo, desde qualidade de vida até microbiota fecal e tratamento não operatório.

O a abordagem e o tratamento continuarão a mudar e evoluir à medida que obtivermos uma melhor compreensão das características biológicas muito complexas do cancro rectal. O microbioma é uma área intensa de investigação, atualmente na sua infância, que é promissora para nos ajudar a compreender os mecanismos biológicos por detrás do desenvolvimento do cancro do cólon e do reto. Foi demonstrado que a microbiota intestinal fermenta resíduos dietéticos complexos (fibras) que são resistentes à digestão por enzimas entéricas. O processo resulta na liberação de ácidos graxos de cadeia curta, incluindo butirato, que são usados para as necessidades metabólicas do cólon. O butirato é a fonte de energia preferida para os colonócitos, ajuda a manter a integridade da mucosa e suprime a inflamação e a carcinogénese. Os resíduos proteicos e os ácidos biliares estimulados pela gordura são metabolizados pela microbiota em metabólitos inflamatórios e/ou carcinogénicos, que aumentam o risco de progressão neoplásica. Hale e colegas avaliaram eventos precoces de carcinogénese investigando alterações na microbiota intestinal de pacientes com e sem adenomas. Eles observaram que o aumento do metabolismo de açúcar, proteínas e lípidios, juntamente com o aumento da produção de ácidos biliares, poderia promover um ambiente colónico que apoia o crescimento de micróbios tolerantes à bile, como *Bilophila* e *Desulfovibrio*. Esses micróbios

podem produzir metabólitos genotóxicos ou inflamatórios, como H₂S e ácidos biliares secundários, que poderiam desempenhar um papel na catalisação do desenvolvimento de adenoma e, eventualmente, cancro de cólon e reto. Vários estudos estão começando a lançar luz sobre este tópico extremamente importante e em evolução (ClinicalTrials).

Estudos que avaliam o risco de desenvolvimento de cancro colorrectal e modificações nos fatores de risco são de suma importância porque estamos testemunhando um aumento nas taxas de cancro colorrectal não hereditário em pacientes com menos de 50 anos. Lin e colegas mostraram que a obesidade induzida por dieta em camundongos causa uma perda reversível da expressão de guanilina (um supressor de tumor que controla o crescimento) no cólon, com subsequente silenciamento de GUCY2C, disfunção epitelial e tumorigénese. O reforço da expressão de guanilina nas células epiteliais intestinais restaurou a sinalização GUCY2C, eliminando tumores intestinais associados a uma dieta hipercalórica. O medicamento linaclotide é um agonista do GUCY2C que está sendo estudado para verificar se reduzirá as taxas de cancro colorrectal relacionado à obesidade. Apenas cerca de 50% da população nos Estados Unidos é submetida a uma colonoscopia de rastreamento de acordo com as diretrizes recomendadas. Na esperança de melhorar as taxas de adesão do paciente, triagem e detecção precoce, estudos que avaliam meios menos invasivos de triagem (biomarcadores fecais) são uma área intensa de pesquisa (ClinicalTrials.gov—NCT02715141, NCT01270360, NCT01574677, NCT00843375, NCT01260168 e outros). Atualmente, um teste multialvo de DNA de fezes (Cologuard) e um teste de sangue (Epi proColon) estão disponíveis para rastreamento de cancro rectal e de cólon de risco médio.

A patologia é um componente invariavelmente importante, e os estudos histológicos precisam continuar para melhorar nossa compreensão do estadiamento, tratamento e resultados apropriados. Além das características conhecidas de alto risco (alto grau, baixa diferenciação, tipo de célula em anel de sinete, tipo mucinoso, LVI, PNI, EMVI), descobriu-se que outros achados, como brotamento tumoral, estão associados a resultados ruins. O brotamento tumoral no

carcinoma colorrectal tem sido associado a resultados ruins em vários estudos, mas a ausência de um ponto de corte histológico estabelecido para brotamento tumoral “alto”, a heterogeneidade nas populações de estudo e os métodos variados para avaliar o brotamento tumoral têm dificultado a incorporação generalizada desse parâmetro em relatórios clínicos. Graham e colegas determinaram que uma contagem de brotos tumorais de 10 correspondia a um risco aproximadamente 2,5 vezes maior de morte específica por cancro. Outros estudos em andamento incluem avaliação de linfonodo sentinela (ClinicalTrials.gov—NCT02445456), expressão de metaloproteinase de matriz (NCT01570452), expressão de metaloproteinase de matriz (NCT01570452), circulação células tumorais (NCT02874885) e DNA tumoral circulante (NCT02579278), mutações genéticas (NCT02132858) e avaliação de células tumorais peritoneais

A avaliação do paciente e o estadiamento clínico constituem um campo em constante evolução à medida que as modalidades de imagem continuam a melhorar. Numerosos estudos em andamento (quase 200 em clinicaltrials.gov em 28 de agosto de 2018) estão em andamento para ajudar a definir melhor o estadiamento, a resposta à terapia, o reestadiamento e os resultados. Alguns dos estudos incluem varredura combinada de ressonância magnética-PET de corpo inteiro, ressonância magnética ponderada em difusão e aprimorada com gadofosveset (NCT01721785), uso de arabinosídeo de flúor-18 fluoroazomicina (18F-FAZA) como radiofármaco para avaliação de hipóxia tumoral (NCT02624115), alterações biológicas precoces do tumor na ressonância magnética após nCRT (NCT01830582), resposta da ressonância magnética à radioterapia (NCT02233374) e radioimunodeteção de tumores produtores de CEA (NCT00185081). A Royal Marsden NHS Foundation Trust está realizando um ensaio multicêntrico randomizado e controlado para avaliar se o grau de regressão tumoral por ressonância magnética (mrTRG) pode ser usado como um novo biomarcador para estratificar o a abordagem de bons e maus respondedores à quimiorradioterapia.

O tratamento do cancro rectal primário sem invasão local ou metástase é um campo em constante evolução, com vários ensaios avaliando diferentes modalidades de tratamento, incluindo evitar radiação e tratar

apenas com quimioterapia neoadjuvante; proceder primeiro à proctectomia em pacientes de bom risco, seguida de quimioterapia adjuvante seletiva; tratamento com radiação neoadjuvante e quimioterapia em dose completa; realizar excisão local de tumores T2 após tratamento com terapia neoadjuvante; usando abordagens de observar e esperar; e aplicação de diferentes doses e regimes de radiação e quimioterapia. O *Rectal Cancer Consortium* está conduzindo atualmente um estudo prospectivo multiinstitucional randomizado de fase II avaliando o uso de tratamento neoadjuvante em pacientes com cancro rectal localmente avançado e o uso de a abordagem não operatório naqueles com resposta clínica completa. A Royal Marsden NHS Foundation Trust está conduzindo um estudo de fase II avaliando a segurança da omissão de cirurgia após uma resposta completa à quimioterapia e radioterapia, ou apenas radioterapia, para cancro rectal (NCT01047969). O Instituto Do Cancro Do Estado de São Paulo está realizando um estudo randomizado de fase II de observação versus ressecção cirúrgica em pacientes com cancro rectal que alcançam resposta clínica completa após nCRT

A quimioterapia intraperitoneal pressurizada em aerossol (PIPAC) é uma terapia em evolução para o tratamento do CP quando não restam outras opções de tratamento (doença sem resposta ou resposta inadequada, recidiva após esgotamento do tratamento disponível, contra-indicação para outras formas de terapia, não sendo candidato à cirurgia citorrredutora e HIPEC) . O PIPAC é realizado com abordagem cirúrgica minimamente invasiva, não requer citorredução e pode ser repetido com frequência. Implica o

acesso à cavidade abdominal por meio de técnicas laparoscópicas com quimioterápicos aerossolizados por meio de uma bomba de microinjeção de alta pressão. O PIPAC ainda não foi investigado nos Estados Unidos e continua em investigação na Europa, embora se mostre promissor.

O uso de radioterapia para tratamento de metástases pulmonares tem sido limitado devido à toxicidade para as estruturas circundantes, mas uma modalidade mais recente assistida por robótica (radioterapia CyberKnife) tem se mostrado promissora. Muacevic e colegas avaliaram a viabilidade clínica da radiocirurgia pulmonar em sessão única realizada com rastreamento robótico de tumores respiratórios em tempo real guiado por imagem. Quinze pacientes com metástase pulmonar foram submetidos à colocação percutânea guiada por TC de um marcador fiducial diretamente no tumor, seguido de tratamento com radiocirurgia em sessão única até uma dose de 24Gy. O erro de rastreamento respiratório foi inferior a 1 mm e a forma geral do perfil de dose não foi afetada pelo movimento do alvo e/ou mudança de fase entre o movimento do marcador fiducial e óptico. Os pesquisadores descobriram que a técnica é um conceito estável, seguro e viável para rastreamento respiratório de tumores durante radiocirurgia pulmonar robótica, embora seja necessário um acompanhamento mais longo para resultados clínicos definitivos. A terapia direcionada com a tecnologia Gamma Knife e CyberKnife também está sendo ativamente estudado para o tratamento de metástases cerebrais.

Quando todas as questões relativas à complexidade do tratamento do cancro rectal são levadas em consideração, existe uma heterogeneidade significativa, promovendo assim o conceito de terapia individualizada (medicina personalizada). Com a integração de terapêutica direcionada, genómica, proteómica, biomarcadores preditivos, perfil molecular, imagens de alta resolução e diferentes abordagens operativas, o potencial para a medicina personalizada é maior do que nunca. Fatores clínicos e patológicos que predizem resultados estão atualmente sendo estudados a fim de projetar e implementar abordagens de tratamento estratificadas por risco.

Mostram todos estes anos que vimos actuando no tratamento desta patologia que, certamente num certo prazo já a caminho de nós, outras opções terapêuticas tomarão forma. Aguardemos.

O autor expressa o seu agradecimento à Dr.ª Carla Baia e ao Dr. Rodrigo Monteiro, do Serviço de Radiologia 2 da ULS Algarve, pelas imagens de TC e RMN que ilustram o artigo. Da mesma maneira ao Dr. Miguel Cunha e Dr. Daniel Cartucho, do Serviço de Cirurgia II da ULS Algarve, pelas imagens das peças operatórias que figuram neste trabalho.

Referências

1. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. *Abeloff Oncologia Clínica*. 6ta. ed. Estados Unidos: Elsevier; 2020
2. Kelley SR, Nelson H (2020) Cancer of the rectum. *Abeloff's clinical oncology*. Elsevier, Philadelphia, pp 1281–1299.
3. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, Uchida Y. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum*. 1995 Dec;38(12):1286-95. doi: 10.1007/BF02049154. PMID: 7497841.
4. Bikhchandani J, Ong GK, Dozois EJ, Mathis KL. Outcomes of salvage surgery for cure in patients with locally recurrent disease after local excision of rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2015 Mar;58(3):283-7. doi: 10.1097/DCR.0000000000000283. PMID: 25664705.
5. Swedish Rectal Cancer Trial; Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L, Rutqvist LE, Wilking N. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 1997 Apr 3;336(14):980-7. doi: 10.1056/NEJM199704033361402. Erratum in: *N Engl J Med* 1997 May 22;336(21):1539. PMID: 9091798.
6. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011 Jun;12(6):575-82. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3. Epub 2011 May 17. PMID: 21596621.
7. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ, Bardet E, Beny A, Ollier JC, Bolla M, Marchal D, Van Laethem JL, Klein V, Giralt J, Clavère P, Glanzmann C, Cellier P, Collette L; EORTC Radiation Oncology Group. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):184-90. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70599-0. Epub 2014 Jan 17. PMID: 24440473.
8. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, van der Pas MH, de Lange-de Klerk ES, Lacy AM, Bemelman WA, Andersson J, Angenete E, Rosenberg J, Fuerst A, Haglund E; COLOR II Study Group. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2015 Apr 2;372(14):1324-32. doi: 10.1056/NEJMoa1414882. PMID: 25830422.
9. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, Boller AM, George V, Abbas M, Peters WR Jr, Maun D, Chang G, Herline A, Fichera A, Mutch M, Wexner S, Whiteford M, Marks J, Birnbaum E, Margolin D, Larson D, Marcello P, Posner M, Read T, Monson J, Wren SM, Pisters PW, Nelson H. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Oct 6;314(13):1346-55. doi: 10.1001/jama.2015.10529. PMID: 26441179; PMCID: PMC5140087.
10. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, Hewett P, Clouston AD, Gebiski VJ, Davies L, Wilson K, Hague W, Simes J; ALaCaRT Investigators. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Oct 6;314(13):1356-63. doi: 10.1001/jama.2015.12009. PMID: 26441180.
11. Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, Croft J, Corrigan N, Copeland J, Quirke P, West N, Edlin R, Hulme C, Brown J. Robotic-assisted surgery compared with laparoscopic resection surgery for rectal cancer: the ROLARR RCT. *Southampton (UK): NIHR Journals Library*; 2019 Sep. PMID: 31556981.
12. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, Bergsland EK, Chu P, Krieg RM; Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg*. 2011 Jul;254(1):97-102. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182196e1f. PMID: 21494121; PMCID: PMC3115473.
13. Church J, Simmang C, Standards Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Dis Colon Rectum*. 2003;46(8):1001–1012. PMID: 12907889.
14. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter preserving surgery. *Cancer*. 1995;76:388–392. PMID: 8625118.
15. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:80–85. PMID: 12513965.