



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA SOFIA FONSECA COSTA RODRIGUES

ABORDAGEM “WATCH AND WAIT” NO TRATAMENTO DO CANCRO DO RETO

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ONCOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ MANUEL BORGES NASCIMENTO COSTA
DRA. INÊS NOBRE GÓIS PIRES ROMBO

MARÇO/2022

Índice

1.	Lista de abreviaturas	3
2.	Resumo	4
3.	Abstract	5
4.	Introdução	6
5.	Material e métodos	8
6.	Discussão	9
6.1.	Cancro do reto	9
6.2.	Abordagem “watch and wait”	14
6.3.	Resposta clínica completa	15
6.4.	Resultados oncológicos (taxa de recidiva loco-regional e sobrevida global)	21
6.5.	Resultados funcionais	24
6.6.	Estratégias de vigilância	26
7.	Conclusão	28
8.	Referências	29

1. Lista de abreviaturas

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

CCR – Cancro Colorretal

CEA - Antígeno Carcino-embrionário

COX-2 - Ciclo-oxigenase 2

EGFR - *Epidermal Growth Factor Receptor*

ESMO - *European Society for Medical Oncology*

PET-CT - Tomografia por Emissão de Positrões com Tomografia Computadorizada

QRTn – (Químio)-radioterapia Neoadjuvante

RM – Ressonância Magnética

RTn – Radioterapia Neoadjuvante

TC – Tomografia Computadorizada

TME – Excisão Total do Mesorreto

TNM – *Tumor-Nodes-Metastasis*

TNT - Terapêutica Neoadjuvante Total

VEGF - *Vascular Endothelial Growth Factor*

2. Resumo

O cancro colorretal apresenta-se como a terceira neoplasia maligna mais diagnosticada e a segunda causa de morte por cancro a nível mundial, com incidência crescente nos últimos anos. Cerca de um terço destes cancros localizam-se no reto.

Para neoplasias retais localmente avançadas, o tratamento padrão consiste numa abordagem combinada com (químio)-radioterapia neoadjuvante, seguida de excisão mesorretal total. No entanto, cerca de 20-30% dos doentes após terapêutica pré-operatória podem apresentar regressão tumoral completa, aferível na avaliação clínica, endoscópica e radiológica. Nestes casos, pode considerar-se a abordagem de preservação de órgão – “watch and wait”. Esta consiste numa vigilância ativa e intensiva dos doentes, clínica, endoscópica e imagiológica, para identificar eventuais recrescimentos/recidivas.

Os objetivos deste trabalho de revisão foram avaliar a abordagem “watch and wait” em relação à sobrevivência, taxas de recidiva loco-regional e à distância e resultados funcionais. Além disso, visaram também avaliar critérios de seleção de doentes que podem ser submetidos a esta estratégia e metodologia de vigilância intensiva a que devem ser sujeitos.

A abordagem “watch and wait” parece oferecer melhores resultados funcionais, sobretudo uma melhor qualidade de vida, sem comprometer das taxas de sobrevivência e recidiva local e à distância quando comparada com a ressecção cirúrgica e deve ser tida em conta em doentes selecionados. No entanto, os critérios para a seleção de doentes e as normas da vigilância rigorosa a que são submetidos ainda não estão padronizados.

Palavras-chave: Cancro do Reto, Watch and wait, Resposta Clínica Completa

3. Abstract

Colorectal cancer is the third most diagnosed malignancy and the second leading cause of cancer death worldwide, with an increasing incidence in recent years. About a third of these cancers are located in the rectum.

For locally advanced rectal neoplasms, the standard treatment is a combined approach with neoadjuvant (chemo)-radiotherapy, followed by total mesorectal excision. However, about 20-30% of patients after preoperative therapy may experience complete tumor regression, which can be measured by clinical, endoscopic and radiological evaluation. In these cases, the organ preservation approach – “watch and wait” - can be considered. This consists of an active and intensive clinical, endoscopic and imagiological surveillance of patients to identify possible regrowth/recurrence.

The objectives/goals of this review work were to evaluate the “watch and wait” approach in relation to survival, locoregional and distant relapse rates and functional outcomes. In addition, we also aimed to evaluate the selection criteria of patients who can be submitted to this strategy and intensive surveillance methodology to which they must be subjected

The “watch and wait” approach seems to offer better functional results, especially a better quality of life, without compromising local and distant survival and recurrence rates when compared to surgical resection and should be taken into account in selected patients. However, the criteria for patient selection and the strict surveillance standards to which they are submitted are not yet standardized.

Keywords: Rectal cancer, Watch and wait, Clinical Complete Response

4. Introdução

O cancro colorretal (CCR) constitui a terceira neoplasia maligna mais diagnosticada e a segunda causa de morte por cancro a nível mundial. Há uma tendência crescente da incidência nos últimos anos e com perspectivas de continuar a aumentar. (1)

O cancro do reto representa cerca de um terço dos casos de CCR. (2)

Atualmente, o tratamento padrão para o carcinoma retal localmente avançado, i. e., estágio II ou III, consiste na (químio)-radioterapia neoadjuvante (QRTn), seguida de ressecção cirúrgica (excisão total do mesorreto - TME) com ou sem quimioterapia adjuvante. Esta abordagem tem proporcionado bons resultados oncológicos, com redução das taxas de recorrência em relação à quimiorradioterapia adjuvante e melhoria da sobrevivência global em relação à abordagem cirúrgica isolada. No entanto, há um risco considerável de morbimortalidade peri-operatória que pode incluir disfunção intestinal, urinária e sexual significativas, além do potencial estoma permanente nos tumores retais baixos, com impacto negativo na qualidade de vida. Neste sentido, tem vindo a aumentar o interesse em estratégias alternativas mais conservadoras que possibilitem a preservação de órgão, com o intuito de evitar a morbimortalidade cirúrgica, possibilitando a melhoria da qualidade de vida dos doentes. (3, 4)

A QRTn permite habitualmente o *downstaging* tumoral e ganglionar e, em cerca de 20-30% dos casos, pode ser o suficiente para a erradicação da totalidade das células tumorais do tumor primário do reto e dos gânglios regionais. Nestas circunstâncias, a ressecção cirúrgica do reto e posterior avaliação anatomopatológica evidenciam uma resposta patológica completa (ypT0 N0). Desta forma, nestes casos, foi aventada a hipótese de omitir a cirurgia do processo terapêutico, por forma a evitar o sobretratamento, já que não há qualquer remoção de tecido tumoral. (5)

Habr-Gama et al. propuseram pela primeira vez a abordagem “watch and wait”, que surgiu como uma opção alternativa à cirurgia em doentes que atingem uma resposta clínica completa após a QRTn. Esta abordagem permite evitar a cirurgia num primeiro momento e, conseqüentemente, a morbimortalidade daí recorrente, tendo por base um protocolo de vigilância rigoroso, com o intuito de detetar precocemente eventuais recidivas loco-regionais (permitindo a realização atempada da cirurgia de resgate) ou à distância. (5, 6)

Posteriormente, múltiplos estudos foram realizados sobre a estratégia “watch and wait”, sendo atualmente uma abordagem promissora e com potencial, embora não seja ainda amplamente aceite, mas uma opção a considerar no tratamento de doentes com tumores do reto localmente avançados que reúnem as condições ideais após QRTn, em contexto de

ensaio clínico/protocolo de investigação ou perante recusa do doente/más condições clínicas para realização de intervenção cirúrgica.

O presente trabalho procura identificar vantagens e desvantagens, tais como analisar as taxas de recidiva loco-regional e de sobrevivência da abordagem “watch and wait” em relação à cirurgia curativa de ressecção do reto no contexto de cancro retal localmente avançado. Além disso, propõe-se avaliar ferramentas que possibilitem aferir a obtenção de uma resposta clínica completa, analisar os resultados funcionais e apontar estratégias de seguimento adequadas para permitir a deteção precoce de uma eventual recidiva/recrescimento tumoral na abordagem “watch and wait”.

5. Material e métodos

A realização do presente artigo de revisão teve por base a pesquisa bibliográfica de artigos originais, artigos de revisão, meta-análises e ensaios clínicos publicados entre os anos 2000 e 2020, disponíveis na PUBMED, através das palavras-chave “rectal cancer”, “watch and wait” e “complete clinical response”. Pesquisaram-se somente artigos em português e inglês.

Obteve-se um total de 164 artigos. Pela leitura do título e *abstract* dos artigos encontrados foram selecionados 94 e, após a sua leitura pormenorizada, foram selecionados os artigos mais relevantes. Além destes, a pesquisa incluiu também alguns artigos presentes nas referências bibliográficas de estudos analisados.

Para obter informação adicional foram ainda consultadas as páginas disponíveis na internet do GLOBOCAN e *guidelines* da *European Society for Medical Oncology* (ESMO).

6. Discussão

6.1. Cancro do reto

O CCR é o tumor gastrointestinal mais comum. Apresenta-se como a terceira neoplasia maligna mais diagnosticada e a segunda causa de morte por cancro a nível mundial, em ambos os sexos (Gráfico 1). Atualmente, a sua incidência é maior no sexo masculino, sendo, neste caso, o terceiro cancro mais diagnosticado, ocupando a segunda posição no caso das mulheres. A sua incidência tem vindo a aumentar nas últimas décadas e, em 2020, estima-se que o número de novos casos a nível global tenha ficado próximo dos 2 milhões. Em Portugal, nesse ano, registaram-se cerca de 10 mil novos casos, sendo mesmo o cancro com maior número de novos casos identificados. (1)

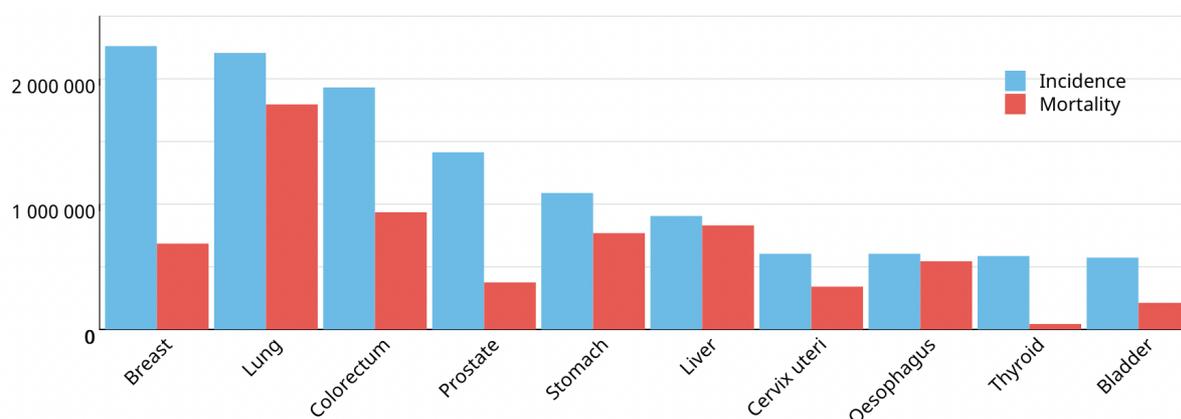


Gráfico 1: Números estimados de incidência e mortalidade a nível mundial, em ambos os sexos, em todas as idades. Fonte: GLOBOCAN 2020.

Segundo o GLOBOCAN, em 2020, o cancro do reto registou cerca de 732 mil novos casos a nível mundial, o que representa cerca de um terço do número de casos de CCR, ocupando o sétimo lugar com cerca de 3,8% de todos os novos casos de cancro diagnosticados. Além disto, foi a 10^o neoplasia com maior número de mortes registado, com cerca de 3,4% de todas as mortes por cancro a nível mundial. As previsões sugerem que o aumento do número de casos nos próximos anos continue nesta tendência crescente, estimando-se que nos próximos 15 anos o número de diagnósticos de cancro do reto a nível mundial ultrapasse 1 milhão. (1)

O cancro retal é uma doença multifatorial, sendo o resultado de interações entre fatores genéticos e ambientais. Constituem fatores de risco a idade avançada, um elevado índice de massa corporal, a obesidade, o aumento do perímetro abdominal e a diabetes tipo 2. A dieta assume uma importância significativa e o risco aumenta com o consumo de alimentos com alto teor de gordura e com um consumo excessivo de carnes vermelhas ou processadas. O tabagismo e o consumo excessivo de álcool também contribuem para o

aumento do risco. Além destes, a doença inflamatória intestinal com atingimento do reto é uma condição que incrementa o risco proporcionalmente à sua extensão e ao tempo de evolução, tal como algumas síndromes hereditárias, nomeadamente a polipose adenomatosa familiar ou o cancro colorretal não polipoide, que podem também contribuir para um aumento do número de casos de cancro retal. Por sua vez, um estilo de vida saudável, que inclui uma dieta rica em fibras e vegetais e a prática de atividade física podem constituir fatores protetores. (7)

Na sua maioria, os cancros do reto desenvolvem-se pela via da instabilidade cromossómica, na qual se verifica uma acumulação progressiva de mutações em oncogenes e genes supressores tumorais que resulta na transformação de adenomas em carcinomas. Numa menor percentagem, podem ter origem na via de instabilidade de microssatélites, devido à metilação ou mutações em genes reparadores. (7)

Nos estadios iniciais, o cancro do reto é frequentemente assintomático e, conseqüentemente, ou é diagnosticado em exames de rastreio ou a procura de ajuda médica é feita normalmente em fases já mais avançadas, quando os doentes clinicamente podem referir rectorragias, falsas vontades, tenesmo ou sensação de evacuação incompleta, diminuição do calibre das fezes, incontinência fecal ou proctalgia. Além destes, também sintomas constitucionais como perda de peso, fadiga ou anemia podem estar presentes.

Os doentes podem também referir sintomas relacionados com metastização à distância. Em neoplasias do terço proximal do reto, o fígado é o órgão mais acometido, uma vez que segue o curso da drenagem sanguínea pelo sistema porta. Os dois terços distais do reto drenam para a veia cava inferior, sendo que neste caso o pulmão é o órgão mais afetado. (8, 9)

A suspeita diagnóstica baseia-se essencialmente no toque retal e na endoscopia digestiva baixa, nomeadamente a colonoscopia ou a sigmoidoscopia, com biópsia para confirmação diagnóstica histopatológica. (7)

O estadiamento é habitualmente realizado com base no sistema de classificação de tumores malignos TNM (*Tumor-Nodes-Metastasis*), da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), em que o T representa a profundidade de invasão do tumor primário e a invasão de estruturas adjacentes, o N descreve o envolvimento ganglionar regional e o M é utilizado para referenciar a presença de metástases à distância (Tabela 1). (10)

Tabela 1 Estadiamento TNM do CCR segundo a AJCC

Tumor primário (T)	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a <i>muscularis propria</i>
T3	Tumor ultrapassa a <i>muscularis propria</i> e invade os tecidos perirretais
T4a	Tumor invade o peritoneu visceral
T4b	Tumor invade diretamente ou é aderente a outros órgãos ou estruturas adjacentes
Gânglios linfáticos regionais (N)	
Nx	Gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástases nos gânglios linfáticos regionais
N1a	Metástases em 1 gânglio linfático regional
N1b	Metástases em 2-3 gânglios linfáticos regionais
N1c	Sem metástases nos gânglios linfáticos regionais, mas há depósitos tumorais na subserosa, mesentério, tecidos pericólicos ou perirretais
N2a	Metástases em 4-6 gânglios linfáticos regionais
N2b	Metástases em 7 ou mais gânglios linfáticos regionais
Metástases à distância (M)	
M0	Sem metástases à distância
M1a	Metástases confinadas a 1 órgão ou localização, sem metástases peritoneais
M1b	Metástases em mais de 1 órgão ou localização, sem metástases peritoneais
M1c	Metástases peritoneais

Está definida a realização de uma ecoendoscopia retal e de uma ressonância magnética (RM) pélvica para o estadiamento locorregional, com o objetivo de definir a localização e as dimensões do tumor, a invasão parietal, o envolvimento ganglionar, a relação com a fáscia mesorretal e o envolvimento do esfíncter ou de órgãos adjacentes. Para a

diferenciação entre tumores T1 e T2 a ecoendoscopia parece ter um desempenho diagnóstico superior. (11)

Para localizar eventuais metástases à distância, está preconizada a realização de uma tomografia computadorizada (TC) toraco-abdomino-pélvica. A tomografia por emissão de positrões com tomografia computadorizada (PET-CT) pode ser também realizada em situações particulares, quando os demais exames não são completamente esclarecedores, mas não é utilizada por rotina. (7)

Com base nestes procedimentos é possível concretizar o estadiamento da neoplasia e definir o prognóstico da doença. Seguidamente, o caso clínico é discutido em reunião de decisão terapêutica, momento crucial em que é definida qual a melhor atitude terapêutica proposta para aquele caso concreto, à luz do estado da arte.

Considerações gerais sobre o tratamento

No passado, o cancro do reto tinha habitualmente um mau prognóstico, que se atribuía a altas taxas de recorrência tumoral local. No entanto, nas últimas décadas, a gestão destes doentes evoluiu consideravelmente.

Nos últimos anos, principalmente à custa da introdução de programas de rastreio e do maior alerta e sensibilidade da população para esta condição clínica, tem-se verificado um aumento do número de diagnósticos de cancro do reto em estádios precoces. Nestes casos, nomeadamente em estágio cT1 N0, de pequenas dimensões ($\leq 3\text{cm}$) e sem fatores de risco, há a possibilidade da realização de uma excisão local transanal. A microcirurgia endoscópica transanal ou a cirurgia minimamente invasiva transanal podem ser opções viáveis, embora apresentem como desvantagem o facto de não permitirem exames patológicos dos gânglios linfáticos, podendo assim subestimar o estadio e condicionar as estratégias terapêuticas adjuvantes. Se cT1 N0 mas de alto risco ou cT2 N0 a decisão terapêutica passa habitualmente pela cirurgia radical. (7)

Nos cancros localmente avançados, estadio II (cT3-4 N0) ou estadio III (N+), o tratamento definitivo basilar consiste na ressecção cirúrgica radical antecedida de tratamento neoadjuvante de (químio)-radioterapia.

A técnica cirúrgica padrão passa por realizar uma excisão total do mesorreto com intenção curativa, que consiste na excisão em bloco do reto, mesorreto, gânglios linfáticos e vasculatura regional, permitindo uma diminuição das taxas de recorrência, da morbimortalidade e com diminuição do risco de lesão dos nervos pélvicos ou sagrados. (12)

Para lesões retais mais proximais, que permitam uma margem de ressecção distal adequada, pode ser feita uma ressecção anterior baixa do reto. Esta permite habitualmente a

preservação do esfíncter anal em doentes com boa função esfíncteriana pré-operatória, com a realização de uma anastomose colo-retal ou colo-anal. Neste caso, o risco de sequelas funcionais é menor porque há a preservação dos nervos autonómicos pélvicos. Nos tumores mais distais, nomeadamente localizados no reto inferior, cuja proximidade ao esfíncter não permite alcançar uma margem distal adequada ou quando o esfíncter anal já foi infiltrado por células tumorais, a cirurgia passa por uma amputação abdomino-perineal, com ressecção do reto e do canal anal, o que requer uma colostomia terminal definitiva, que leva a uma elevada morbidade. (7, 13)

Nas situações em que existe metastização à distância, estadio IV (M+), existem diferentes abordagens para o tratamento, dependendo do local e do número de lesões metastáticas, e do potencial de ressecabilidade/curabilidade. Nestes casos, a abordagem baseia-se na terapêutica sistémica, eventualmente associada a estratégias ablativas locais, cirúrgicas ou não invasivas.

6.2. Abordagem “watch and wait”

Atualmente, com a utilização de QRTn seguida da TME como pilar do tratamento definitivo para o cancro do reto localmente avançado, cerca de 20-30% dos doentes apresentam uma resposta patológica completa (ypT0 N0), definida com a ausência de células tumorais no exame histopatológico da peça operatória, que parece correlacionar-se com melhores resultados oncológicos a longo prazo, com taxas de recidiva loco-regional muito reduzidas e elevadas taxas de sobrevivência. Nesta sequência, começou a questionar-se o papel da cirurgia em muitos desses casos, pela possibilidade de resultar em sobretratamento, uma vez que não parece adicionar benefício clínico. Para além disto, a cirurgia está ainda associada a uma morbimortalidade considerável, que pode incluir disfunção urinária, intestinal, sexual e psicológica significativas. Neste contexto, surgiu a hipótese da abordagem não cirúrgica após a QRTn em doentes que revelavam clinicamente uma regressão tumoral completa - resposta clínica completa, optando-se em substituição por uma estratégia de preservação de órgão que exige uma vigilância rigorosa – abordagem “watch and wait”. (14)

Em 2004, Habr-Gama et al. foram pioneiros na publicação de um estudo que permitiu começar a abordar esta estratégia de tratamento como uma opção viável e com potencial. Analisaram a resposta de 265 doentes com adenocarcinoma do reto distal submetidos a QRTn e obtiveram uma taxa de respostas clínicas completas de 26,8%, tendo oferecido a estes doentes uma abordagem “watch and wait”. Num período médio de vigilância de 57,3 meses, apenas dois doentes (2,8%) desenvolveram recidiva/recrescimento tumoral local e houve três doentes com metastização sistémica. A avaliação dos resultados finais revelou que as taxas de sobrevivência global e sobrevivência livre de doença aos 5 anos neste grupo foram superiores, 100% e 92%, respetivamente, em comparação com 88% e 83%, respetivamente, do grupo submetido a TME. (5)

Inicialmente, notou-se algum ceticismo da comunidade médica, mas após este primeiro estudo promissor, desenvolveu-se um interesse crescente nesta abordagem de preservação de órgão, e inúmeros outros estudos com novas evidências, muitas delas favoráveis foram realizados desde então.

Além dos estudos relacionados com os resultados oncológicos, no sentido de validar cada vez mais esta possibilidade de tratamento, foram também realizadas algumas investigações com o objetivo de comparar os custos hospitalares das duas estratégias. Estas concluíram que há uma diminuição dos custos na abordagem “watch and wait” relativamente ao tratamento padrão. (15, 16)

6.3. Resposta clínica completa

Para a implementação de uma estratégia de preservação de órgão, um dos grandes desafios é a seleção adequada de doentes que possam ser considerados para esta abordagem. O objetivo é fazer uma previsão precisa, através de uma avaliação clínica criteriosa, dos casos que teriam uma resposta patológica completa se submetidos a cirurgia, uma vez que uma resposta clínica completa tem apenas concordância parcial com a resposta patológica completa. Estes casos estão associados a desfechos oncológicos superiores a longo prazo relativamente aos casos de evidência de malignidade na peça de ressecção. (6)

Após QRTn, a avaliação da resposta tumoral é um fator decisivo. A maioria dos estudos tem sugerido que depois um intervalo de 6-8 oito semanas, os doentes devem ser submetidos a um reestadiamento clínico, endoscópico e imagiológico com o objetivo de detetar uma resposta clínica completa que consiste numa ausência de tumor residual clinicamente detetável.

Há alguma variação na percentagem de respostas clínicas completas nos diversos estudos devido à heterogeneidade de meios para reestadiamento após QRTn, bem como dos critérios considerados. Embora ainda não exista uma padronização, a maioria dos estudos aponta para a realização de uma combinação de toque retal, sigmoidoscopia com eventuais biópsias do leito tumoral e RM pélvica. (17, 18)

O toque retal deve revelar uma superfície mucosa normal, sem irregularidades significativas na parede retal. No entanto, este método pode subestimar a resposta tumoral e por isso não deve ser utilizado de forma isolada. Deve ser acompanhado de uma avaliação endoscópica, cujos critérios consistem na ausência de ulceração, nodularidade ou estenose, sendo, todavia, aceitável que incluam uma cicatriz branca plana, com ou sem telangiectasias (Fig. 1, Fig.2, Fig.3). (6, 18, 19)



Figura 1 - Achados endoscópicos típicos de uma resposta clínica completa com cicatriz branca e telangiectasias. Sem evidente ulceração ou massas.

Fonte: Habr-Gama A, et al. Alternative treatment to surgery for rectal cancer. Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery. 2018;3(5)

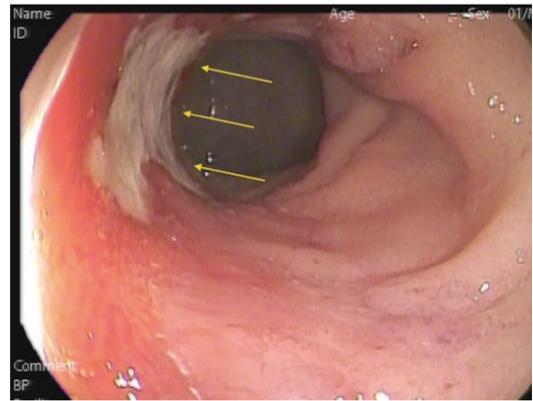


Figura 2 - Achados endoscópicos consistentes com uma resposta clínica incompleta, que inclui a presença de uma ulceração.

Fonte: Habr-Gama A, et al. Alternative treatment to surgery for rectal cancer. Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery. 2018;3(5)

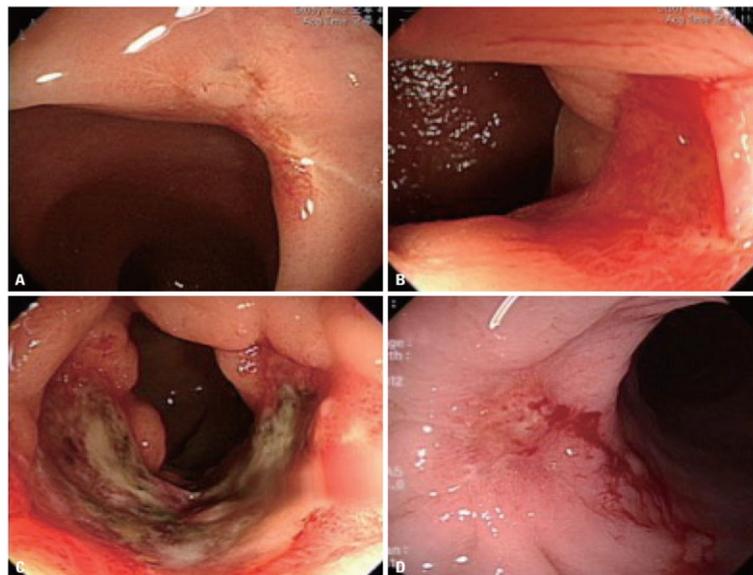
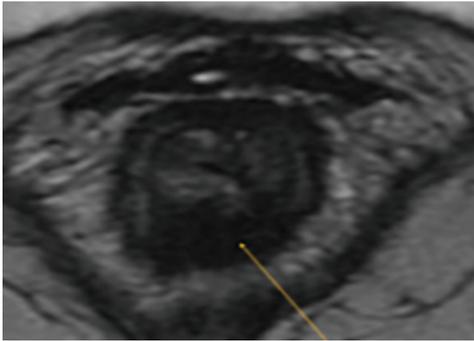


Figura 3 - Achados endoscópicos de uma resposta clínica completa: A - cicatriz branca na mucosa; B – telangiectasias. Achados endoscópicos de uma resposta clínica incompleta: C – ulceração; D - nódulo palpável.

Fonte: Kim NK, et al. New Perspectives on Predictive Biomarkers of Tumor Response and Their Clinical Application in Preoperative Chemoradiation Therapy for Rectal Cancer. Yonsei Med J. 2015;56(6):1461-77.

A RM pélvica é uma ferramenta também utilizada e, para ser considerada uma resposta clínica completa, deve apresentar uma regressão significativa com fibrose e sem tumor residual, sinal hipointenso em T2 e ausência de evidência tumoral residual extra-retal, nomeadamente no mesorreto ou nos gânglios linfáticos (Fig. 4, Fig.5). (19) No entanto, a RM

tem uma sensibilidade relativamente baixa para estes casos de reavaliação pós QRTn, embora com alta especificidade, o que pode originar uma subestimação de regressões tumorais completas e consequente aumento de cirurgias desnecessárias. Tal deve-se ao fato de a RM ter algumas limitações na distinção entre células tumorais e alterações fibróticas, podendo este tecido fibrótico ser interpretado como tecido tumoral de forma incorreta. Assim, de acordo com alguns estudos sobre o assunto, na RM pélvica deve ser utilizada a avaliação em ponderação de difusão, com um aumento da sensibilidade de 19% para 84%. (18)



*Figura 4 - RM compatível com uma resposta clínica completa, com a presença de baixa intensidade de sinal na área do tumor primário (seta amarela).
Fonte: Habr-Gama A, et al. Alternative treatment to surgery for rectal cancer. Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery. 2018;3(5)*



*Figura 5 - RM compatível com uma resposta clínica incompleta, com a presença de área com intensidade de sinal mista (contorno amarelo).
Fonte: Habr-Gama A, et al. Alternative treatment to surgery for rectal cancer. Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery. 2018;3(5)*

Se os critérios mencionados não forem cumpridos, o doente não reúne as condições essenciais para ser proposta a abordagem “watch and wait” e deve ser encaminhado para cirurgia.

Para otimizar a avaliação de uma resposta clínica completa, tem sido alvo de estudo a utilização da PET-CT, que poderia fornecer uma estimativa do metabolismo tumoral e a sua variação entre o momento prévio à QRTn e o reestadiamento posterior a esta, tal como poderia ser usada para distinguir entre alterações inflamatórias residuais ou cancro residual. Apesar de estudos de Dos Anjos et al. e Asoglu et al. terem considerado a PET-CT como um instrumento útil e promissor como preditor de uma regressão tumoral completa, o papel desta ainda não está totalmente claro e não é realizada por rotina. (14, 20, 21) Habr-Gama et al. sugerem que este exame possa ser considerado em doentes com resultados discordantes entre os achados clínicos e radiológicos, uma vez que por rotina não parece ser adequada a sua utilização atendendo à informação limitada fornecida, aos elevados custos inerentes e à significativa exposição à radiação. (22)

Além disto, de acordo com Perez et al., que estudaram o papel das biópsias no reestadiamento tumoral, as mesmas têm um valor clínico limitado na exclusão de tumor residual. (23) Estes resultados são apoiados por outro estudo que revelou que num número significativo de tumores, a mucosa e a submucosa são menos propensas a ter células cancerígenas após QRTn, e que, para que a biópsia seja relevante, deveria incluir também a muscular própria. No entanto, mesmo a biópsia de espessura total (*bite-on-bite*) diretamente no local onde se observa uma anomalia residual da mucosa oferece uma sensibilidade de apenas 50%. Desta forma, uma biópsia negativa pode não excluir a presença de células tumorais residuais. (24, 25)

Como a resposta dos tumores à QRTn é muito variável, podendo ir desde a regressão tumoral completa à progressão da doença, coloca-se o problema de algumas neoplasias, à partida resistentes, serem desnecessariamente expostas a essa fonte de toxicidade sem qualquer benefício. Isto levou à necessidade de estudar eventuais fatores preditores de uma maior probabilidade de resposta patológica e clínica completas, com a finalidade de perceber quais os doentes beneficiarão deste tratamento pré-operatório. (18)

Uma revisão sistemática desenvolvida por Huang Y et al. mostrou que um menor tamanho do tumor, um valor de antígeno carcino-embrionário (CEA) mais baixo, uma menor distância da neoplasia à margem anal e a ausência de envoltimentos de gânglios linfáticos são fatores que aumentam a probabilidade de uma regressão tumoral completa após QRTn. Isto corrobora o facto de que cancros do reto diagnosticados em estadios mais precoces têm significativamente maior probabilidade de atingir uma resposta clínica completa comparativamente com aqueles em estádios mais avançados, sendo que os primeiros a atingem normalmente num intervalo de tempo menor. Para além disto, também Perez, et al. concluíram que um nível de CEA de <5 ng/ml após QRTn está associado a maior probabilidade de resposta clínica completa e pode ter influência na escolha do tratamento. (26-29)

Apesar da ausência de envolvimento ganglionar ser um fator preditivo de maior regressão tumoral, um estudo de Habr Gama et al. sugere que doentes com evidência de metástases linfáticas regionais ao diagnóstico podem igualmente ser submetidos com segurança à estratégia de preservação de órgão se alcançarem uma resposta clínica completa após QRTn, uma vez que não parece haver associação a um maior risco de recidiva loco-regional. (30)

Alguns biomarcadores também têm sido alvo de estudo como preditores do desfecho após QRTn, tal como o gene supressor tumoral p53. Embora a maioria dos estudos realizados não tenha encontrado uma correlação entre a expressão deste gene e os resultados do tratamento, Esposito, et al. descreveram-no com um fator preditor independente de resposta

patológica completa, ao concluir que há uma correlação entre uma elevada expressão para p53 e uma melhor resposta tumoral à QRTn. No entanto, várias outras investigações semelhantes são discordantes, nomeadamente de Lin, et al. e Spitz, et al., que concluíram haver uma relação entre biópsias tumorais negativas para p53 e uma melhor resposta tumoral à QRTn. Para além deste, o gene p53 induz a expressão da proteína p21, que parece estar associada a melhores respostas à terapêutica pré-operatória. (18)

A proteína Ki-67 foi também considerada por Kim, et al. um preditor independente de uma resposta patológica completa, sendo que um índice mais elevado de Ki-67 conduz a uma melhor resposta ao tratamento de QRTn. Outros biomarcadores promissores têm sido alvo de constantes estudos, nomeadamente os fatores de crescimento VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) e EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), as proteínas bax, bcl-2 e timidilato sintetase e a COX-2 (ciclo-oxigenase 2) com grande potencial de validação futura. (18)

Com a intenção de aumentar o número de doentes elegíveis para a abordagem “watch and wait”, há atualmente um interesse crescente em identificar fatores que possam intensificar a regressão tumoral e aumentar as taxas de resposta clínica completa.

O tipo de terapêutica neoadjuvante pode ter implicações nesse sentido. Na maioria dos casos, a QRTn consiste na realização de radioterapia de longa duração de 45 a 50,4 Gy, em frações diárias de 1,8 a 2 Gy, ao longo de 5-6 semanas, em combinação com quimioterapia à base de 5-Fluorouracilo, que atua como agente radiosensibilizante. Com o propósito de otimizar o *downstaging* tumoral e ganglionar com a realização de QRTn, pode ser eventualmente alterado o esquema de tratamento, com aumento da dose total administrada, com potencial correlação com a resposta tumoral. Ainda assim, tal pode aumentar a citotoxicidade dos tecidos sãos, com eventual incremento de efeitos secundários, pelo que é necessária a existência de um equilíbrio. (31, 32)

Além disso, para melhorar a eficácia de tratamento do cancro do reto localmente avançado, tem sido objeto de pesquisa nos últimos anos a terapêutica neoadjuvante total (TNT), que consiste na adição de quimioterapia à terapêutica pré-operatória, que pode ser de indução ou consolidação, conforme seja administrada antes ou após a QRTn, respetivamente. A TNT, de acordo com uma metanálise de Riesco-Martinez et al., além de conseguir obter uma erradicação precoce de micrometástases existentes e, portanto, reduzir as taxas de recidiva tumoral à distância, parece também aumentar o *downstaging* tumoral e ganglionar e, conseqüentemente, aumentar as taxas de resposta clínica completa. Mediante isto, constata-se que a TNT pode contribuir para a identificação de um maior número de doentes com cancro do reto potencialmente elegíveis para uma abordagem de preservação de órgão, sendo que os doentes submetidos a quimioterapia de consolidação têm maior probabilidade de reunir

condições para uma abordagem “watch and wait” comparativamente aos doentes submetidos a quimioterapia de indução. (33, 34)

Como referido anteriormente, a implementação de QRTn de longa duração é habitualmente o tratamento padrão. No entanto, a radioterapia neoadjuvante (RTn) de curta duração tem vindo a ganhar adeptos. Esta é caracterizada normalmente pela administração de 25 Gy em frações de 5 Gy ao longo de 5 dias. Uma metanálise de Wang et al. relatou que não há diferenças significativas na sobrevivência global, sobrevivência livre de doença e na taxa de recidiva local entre a QRTn de longo curso comparativamente com a RTn de curta duração, sendo que esta última tem a vantagem de menor toxicidade aguda. (35) No entanto, outro estudo relata que apesar das taxas de sobrevivência semelhantes, ao comparar os dois, a QRTn de longa duração tem tendência a maior *downstaging* tumoral e ganglionar, com uma tendência para obtenção de taxas mais elevadas de resposta clínica completa e menores taxas de recidiva/recrescimento local. (36)

No que se refere ao intervalo de tempo ideal entre o final da QRTn e a avaliação clínica do doente, com vista a aumentar a probabilidade da existência de uma resposta clínica completa e assim evitar a morbimortalidade cirúrgica, os vários estudos não reúnem consenso. Inicialmente alguns consideraram a existência de uma correlação linear entre o intervalo de tempo e a resposta tumoral; no entanto, estudos posteriores vieram a sugerir a necessidade de chegar a um ponto de equilíbrio nesse tempo de intervalo, pois um período demasiado longo poderia levar à fibrose tecidual e aumentar as dificuldades de uma posterior cirurgia, aumentando o risco de morbilidade pós-operatória. Assim, atualmente é aceite que apesar de a resposta tumoral máxima ser habitualmente atingida pelas 12-14 semanas pós-QRTn, a primeira avaliação deve ser realizada pelas 6-8 semanas após QRTn, por forma a identificar o grupo de doentes não-respondedores que necessitarão em definitivo de uma abordagem cirúrgica. (17, 36)

6.4. Resultados oncológicos (taxa de recidiva loco-regional e sobrevida global)

O objetivo da estratégia “watch and wait” no tratamento do cancro do reto é alcançar no mínimo os mesmos resultados oncológicos do tratamento padrão. Isto pode ser avaliado tendo em conta a comparação entre os dois métodos no que respeita às taxas de recidiva loco-regional e de sobrevivência dos doentes. Para o efeito, foram já efetuados vários estudos, mas permanecem ainda preocupações relativamente à segurança de uma mudança da estratégia oncológica desta natureza.

A maior preocupação relativamente a esta abordagem é a possibilidade de maior risco de recidiva tumoral loco-regional e de metastização à distância, fatores que têm sido considerados uma limitação à sua implementação generalizada.

A recidiva/recrescimento local foi inicialmente definida como o reaparecimento de qualquer lesão na parede retal e/ou nos gânglios linfáticos regionais em doentes com uma resposta clínica completa. Nestes casos, os doentes são encaminhados para uma cirurgia de resgate. A recidiva sistémica foi definida como o aparecimento de doença em órgãos à distância. Nos vários estudos, a proporção de aparecimento de recidivas loco-regionais numa abordagem “watch and wait” tem grande variabilidade, o que pode dever-se a uma duração e intensidade de acompanhamento e vigilância distintas. (37)

O estabelecimento de uma resposta clínica completa nem sempre corresponde exatamente a uma resposta patológica completa, uma vez que as taxas de recidiva local podem chegar normalmente a um terço dos doentes selecionados para a abordagem de preservação de órgão. Mais de metade destas recidivas ocorrem no primeiro ano, sendo que uma percentagem superior a 80% ocorre nos primeiros dois anos e mais de 90% nos primeiros três anos de vigilância. (37, 38)

No entanto, apesar destes números, mais de 90% das recidivas loco-regionais são passíveis de cirurgia de resgate, com taxas de controlo tumoral de 94%, preservação de órgão de 78% e preservação do esfíncter de 86%. Além disto, a recidiva local tumoral durante a abordagem “watch and wait” tem melhor prognóstico em relação à que ocorre após a TME. (37, 38)

Um estudo feito em Portugal recentemente, que incluiu noventa e três doentes com cancro do reto estadiado acima de cT1 N0 e sem doença metastática, concluiu que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os doentes que, por reunirem as condições para tal, recorreram à abordagem “watch and wait” e os que foram submetidos a cirurgia, em relação a recidivas locais ou à distância, à sobrevivência livre de doença e à mortalidade. O mesmo foi concluído quando comparados os doentes que não fizeram cirurgia por terem uma

resposta clínica completa e aqueles que após a cirurgia apresentaram uma resposta patológica completa. (27)

Smith et al. também compararam um grupo de doentes submetidos a ressecção cirúrgica com resposta patológica completa e outro grupo que obteve resposta clínica completa e adiou a cirurgia. Neste último grupo, houve 19% de tumores que recorreram localmente, com 50% destes com metastização à distância concomitante, com todos as recidivas locais controladas por cirurgia de resgate sem mais recorrências. A sobrevivência global (96% vs 100%) e a sobrevivência livre de doença (88% vs 98%) foram semelhantes nos dois grupos. (39)

Resultados idênticos foram obtidos por Renehan et al. que, numa seleção de 129 doentes que não foram submetidos a cirurgia, em 34% foram diagnosticadas recidivas locais, das quais 88% foram submetidas subsequentemente com sucesso a cirurgia de ressecção local. Durante os três anos de vigilância, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência livre de doença entre o grupo submetido a cirurgia e o que não a fez. Além disso, também os doentes submetidos à abordagem “watch and wait” tiveram uma sobrevivência livre de colostomia significativamente superior do que os submetidos a ressecção cirúrgica (74% vs 47%). (40)

Num estudo conduzido por van der Valk et al, que envolveu dados de mais de mil doentes em todo o mundo, 25% dos pacientes com resposta clínica completa após QRTn não submetidos a cirurgia, desenvolveram recidiva tumoral local nos primeiros dois anos de vigilância. Em mais de 90% dos casos essas recorrências estavam localizadas na parede retal, o que significa que uma vigilância apertada é capaz de detetar a maioria dessas recidivas e permitir o tratamento de resgate precocemente. (19)

É essencial avaliar também os resultados peri-operatórios da cirurgia de resgate e se a mesma tem consequências pelo facto de ser adiada, em relação aos doentes sujeitos mais precocemente a cirurgia. Neste sentido, vários estudos comprovam que a maioria das recidivas locais são resgatáveis com cirurgia sem comprometer os resultados oncológicos. De acordo com Nasir et al., não há diferença nas taxas de recidiva local, metastização à distância ou sobrevivência global a três anos entre os doentes submetidos a TME após QRTn e aqueles em que a cirurgia é apenas realizada nas situações em que é detetada recidiva/recrescimento local durante a vigilância realizada posteriormente. (41) Para além disso, a TME realizada após recidiva local durante a abordagem “watch and wait” geralmente não é tecnicamente mais difícil do que teria sido se tivesse sido realizada logo após a QRTn, embora possa haver maior grau de fibrose local. (42)

Os doentes com estadiamento tumoral mais avançado que atingem uma resposta clínica completa após QRTn são mais propensos ao desenvolvimento de recidivas loco-

regionais mais precocemente quando comparados com estádios menos avançados. Assim, pode ter de se optar por uma vigilância mais intensiva nos primeiros. Também é sugerido por um estudo de Renehan et al. que fatores como o tabagismo e o sexo masculino possam aumentar o risco de recidiva local. (40)

Relativamente ao risco de disseminação sistémica, o seu controlo pode não ser assegurado pela QRTn e mesmo com uma resposta clínica completa do tumor primário, há a possibilidade de desenvolvimento de metastização à distância. Isto pode refletir a presença de células tumorais microscópicas que não são detetáveis pelos estudos clínicos realizados. (5)

De acordo com um estudo de registo multicêntrico internacional, numa população de 880 doentes submetida à vigilância rigorosa da abordagem “watch and wait” durante três anos, 71 (8%) foram diagnosticados com metástases à distância. O número de casos foi aumentando de forma crescente com o tempo, sendo que apenas 11% das metástases à distância foram diagnosticadas no primeiro ano, 54% nos primeiros dois anos e 75% nos primeiros três anos. As lesões metastáticas localizavam-se maioritariamente a nível pulmonar e hepático. De referir também que estudos realizados mostraram que as taxas de metastização sistémica são semelhantes às encontradas nos doentes submetidos a cirurgia. (20)

Num outro estudo, foram relatadas metástases à distância em cerca de 14% dos doentes submetidos à abordagem “watch and wait”. Estas observações podem servir de evidência para a necessidade de uma quimioterapia adjuvante em doentes com resposta clínica completa. (37)

6.5. Resultados funcionais

Uma das principais razões para o interesse nas abordagens de preservação de órgão é a salvaguarda da função e da qualidade de vida dos doentes.

Uma publicação de Wrenn et al. refere um estudo realizado em doentes submetidos a cirurgia de ressecção colorretal em contexto de neoplasia, estando descritos os fatores aos quais os doentes dão mais importância no período pós-operatório: a excisão total das células tumorais, a ausência de estoma permanente e a ausência do desenvolvimento de complicações cirúrgicas (por ordem decrescente de importância). (43)

Um outro estudo de Harrison et al. corroborou esta análise ao revelar que o que os doentes com cancro do reto mais pretendem evitar a nível terapêutico é uma amputação abdomino-perineal com consequente estoma definitivo, e que estão mesmo dispostos a renunciar de uma média de 34% da sua esperança de vida para o evitar. (44)

Isto demonstra que os doentes com cancro retal têm preocupações consideráveis com os resultados funcionais e a qualidade de vida após o tratamento, sendo que abordagens alternativas mais conservadoras que evitem a cirurgia podem evitar também estes problemas. (45)

Em casos de cancro localmente avançado do reto, quando o esfíncter pode ser preservado, a ressecção anterior baixa do reto é a cirurgia de eleição. Os resultados funcionais desta estão relacionados com o nível da anastomose, sendo que à medida que esta se torna mais distal, as consequências podem ser mais marcadas. As taxas de deiscência anastomótica, uma complicação grave, podem chegar aos 20%, à qual se associam taxas de morbimortalidade elevadas. Clinicamente, pode apresentar-se como um abscesso pélvico localizado ou, em situações mais graves, uma peritonite difusa, com risco de cirurgia de urgência e agravamento do prognóstico da doença oncológica, nomeadamente pelo inerente adiamento ou mesmo impossibilidade de realização de terapêutica sistémica adjuvante. (46)

Os estomas de proteção temporários podem fazer parte da abordagem cirúrgica no sentido de evitar a passagem de fezes pelo local de anastomose e reduzir o risco associado à deiscência anastomótica, no entanto, podem existir também algumas complicações associadas que incluem a dermatite, retração ou prolapso. (46)

Por outro lado, podem surgir complicações como infeções ou disfunção esfíncteriana, que levam o doente a referir a presença de urgência defecatória, tenesmo ou sensação de evacuação incompleta, aumento do número de dejeções diárias ou incontinência fecal. A disfunção urinária e/ou sexual são também complicações possíveis da cirurgia, relatadas por

mais de um terço dos doentes, que podem apresentar disfunção erétil, dispareunia ou incontinência urinária. (42, 46, 47)

Nos tumores muito baixos, como habitualmente a cirurgia passa pela realização de uma amputação abdomino-perineal, é necessária uma colostomia definitiva, que pode contribuir ainda mais para a redução de qualidade de vida dos doentes.

A taxa de morbilidade relacionada com a TME varia de 10 a 30%. Por sua vez, a taxa de mortalidade perioperatória é de cerca de 2 a 5%, inclusivamente em doentes sem comorbilidades prévias, embora em doentes com mais idade e com outras patologias esta probabilidade seja superior, podendo atingir os 15 a 25% de mortalidade aos 6 meses em indivíduos com mais de 80 anos. Todo este cenário influencia a qualidade de vida e pode mesmo dar origem a alterações psicológicas e a modificações significativas na vida de relação dos doentes. (40, 42)

Os resultados do estudo recente de Pascual-Russoa et al., que comparam os resultados funcionais e a qualidade de vida dos doentes com cancro retal que após a QRTn foram submetidos a cirurgia e os que foram submetidos a uma abordagem “watch and wait”, sugerem que independentemente da estratégia de tratamento, todos os doentes apresentam alterações funcionais anorretais e decréscimo da qualidade de vida. Isto deve-se ao facto de a QRTn por si só não ser isenta de efeitos colaterais. Ainda assim, comparativamente, a abordagem “watch and wait” está associada a incontinência fecal menos grave, menos alterações nos hábitos intestinais, disfunção urinária e sexual menos acentuada e a melhor qualidade de vida. (2)

Habr-Gama et al. elaboraram um estudo para comparar os resultados funcionais, nomeadamente a função anorretal, mas neste caso entre duas estratégias de preservação de órgão, a microcirurgia endoscópica transanal e a abordagem “watch and wait”. A primeira foi efetuada em doentes que após QRTn atingiram uma resposta clínica quase completa (tumores com tamanho inferior a 3 cm e ycT1-T2 N0), tendo os doentes que atingiram uma resposta clínica completa sido submetidos à abordagem “watch and wait”. Verificou-se que nesta última foram apresentados melhores resultados funcionais, o que significou taxas de incontinência fecal significativamente inferiores e melhor funcionamento retal. Também em resposta a um questionário sobre a qualidade de vida, os resultados foram significativamente melhores na abordagem “watch and wait”. (48)

6.6. Estratégias de vigilância

Quando a opção de tratamento passa pela abordagem “watch and wait” é necessário um acompanhamento intensivo e regular que permita uma detecção precoce de uma eventual recidiva tumoral, tanto local como à distância. Nos casos que realizam um programa de vigilância rigoroso, as recidivas loco-regionais podem ser detetadas precocemente, em estádios iniciais e, conseqüentemente, têm maior probabilidade de tratamento cirúrgico de resgate bem sucedido. Estudos mostram que com a estratégia de vigilância adequada e, conseqüentemente, uma detecção precoce de eventuais recidivas locais, estas são passíveis de serem submetidas a cirurgia de resgate com bons resultados, com taxas de sucesso de 78 a 100%. (14, 42)

No primeiro estudo sobre o assunto, Habr-Gama, et al. sugeriram que após a obtenção de uma resposta clínica completa, os doentes fossem encaminhados para consultas de acompanhamento mensais para realização de exame físico, toque retal, sigmoidoscopia e doseamento de níveis séricos de CEA. Os doentes foram também submetidos a uma TC abdomino-pélvica e radiografia torácica semestralmente, durante o primeiro ano. Durante o segundo ano as consultas de vigilância foram aconselhadas a cada 2-3 meses, e no terceiro ano após tratamento passaram a ser feitas semestralmente, tal como os exames de imagem e endoscópicos. (5)

Atualmente, ainda não existe um protocolo de seguimento padrão estabelecido, e embora o momento da realização das observações seja altamente variável entre os estudos. parece haver uma aceitação geral que define que deve ser feita uma vigilância intensiva com toque retal, sigmoidoscopia, exame de imagem pélvico, nomeadamente a RM pélvica, doseamento do CEA e TC toraco-abdomino-pélvica nos dois primeiros anos, com intensidade decrescente nos anos subsequentes. Isto porque o esquema de vigilância deve ter em consideração o maior risco de recidiva nos primeiros dois anos. Para além disto, também deverá ser tido em conta o estadiamento tumoral inicial, sendo que os tumores em estádios mais avançados, pela sua maior probabilidade de recidiva, poderão ter que ser alvo de uma vigilância mais intensiva. (20, 42)

De acordo com uma revisão sistemática que analisou 15 estudos, a avaliação clínica com toque retal e a sigmoidoscopia foi habitualmente recomendada a cada 1 a 3 meses no primeiro ano. O doseamento do CEA foi mais comumente realizado a cada 3 a 6 meses e os exames de imagem foram realizados maioritariamente a cada 6 meses no primeiro ano, seguido de periodicidade anual. A vigilância com PET-TC foi utilizada num reduzido número de estudos. (6)

A sigmoidoscopia tende a ser o método mais importante para a vigilância, uma vez que na maioria dos estudos, em mais de 90% dos casos, as recidivas locais se desenvolvem na parede retal. (49)

Tanto para o estudo endoscópico como para o estudo imagiológico, é importante fazer uma sequenciação das imagens obtidas nos vários momentos de avaliação, ao longo do tempo. Esta comparação sistemática com os achados anteriores visa permitir uma deteção de recidivas mais precocemente. (42)

A forma de vigilância intensiva destes doentes tem algum potencial de morbilidade psicológica e pode ter um impacto significativo tanto na qualidade de vida como nos custos dos cuidados de saúde, o que pode limitar a sua utilização generalizada. (50, 51)

7. Conclusão

A abordagem “watch and wait” surge como uma nova opção de tratamento para o cancro do reto localmente avançado, que responde à QRTn com uma regressão tumoral completa, clinicamente evidente. Isto permite a preservação de órgão e evita tratamentos potencialmente desnecessários.

Tendo em conta os resultados de vários estudos sobre a abordagem “watch and wait”, esta tem taxas de recidiva loco-regional e à distância, assim como taxas de sobrevida global e sobrevida livre de doença, sem diferenças estatisticamente significativas comparativamente com as obtidas em caso de TME. Isto, aliado à evidência que na primeira se obtém, de uma forma geral, melhores resultados funcionais e taxas mais elevadas de sobrevivência livre de colostomia, justifica que a abordagem de preservação de órgão deva ter sido em conta como alternativa ao tratamento padrão, em doentes selecionados. (42)

Atualmente, ainda se verifica uma significativa heterogeneidade tanto nos critérios de definição de uma resposta clínica completa, como nos métodos e *timings* de reestadiamento tumoral após QRTn, o que influencia a inclusão dos doentes nesta abordagem de tratamento. (25)

De modo semelhante, a estratégia de vigilância, nomeadamente a sua duração, intervalos e ferramentas utilizadas, ainda não é amplamente consensual.

Assim, embora já múltiplos estudos e ensaios clínicos tenham sido realizados sobre o tema e com resultados que apoiam os benefícios, nomeadamente a nível da qualidade de vida, e a segurança desta abordagem, ela ainda não é amplamente utilizada, devido a uma grande variação dos critérios de inclusão e vigilância entre os vários ensaios e ao menor grau de evidência de muitos destes trabalhos, sendo necessários estudos adicionais multicêntricos, com critérios uniformes e de qualidade superior para que estes resultados possam ser validados de modo inequívoco. (52)

A estratégia “watch and wait” é uma área com grande potencial de desenvolvimento também na otimização da seleção dos doentes, na identificação de preditores de resposta tumoral à QRTn e na pesquisa de possíveis formas de aumentar as taxas de resposta clínica completa. (3)

8. Referências

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Pascual-Russo A, Milito D, Facio L, Furia M, Forestier V, Iseas S, et al. Better quality of life and reduced fecal incontinence in rectal cancer patients with the watch-and-wait follow-up strategy. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2020.
3. Bernier L, Balyasnikova S, Tait D, Brown G. Watch-and-Wait as a Therapeutic Strategy in Rectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2018;14(2):37-55.
4. Sun W, Al-Rajabi R, Perez RO, Abbasi S, Ash R, Habr-Gama A. Controversies in Rectal Cancer Treatment and Management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:1-11.
5. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Jr., Silva e Sousa AH, Jr., et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004;240(4):711-7; discussion 7-8.
6. Sasmour T, Price BA, Krause KJ, Chang GJ. Nonoperative Management or 'Watch and Wait' for Rectal Cancer with Complete Clinical Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy: A Critical Appraisal. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(7):1904-15.
7. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv22-iv40.
8. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep*. 2016;6:29765.
9. Robinson JR, Newcomb PA, Hardikar S, Cohen SA, Phipps AI. Stage IV colorectal cancer primary site and patterns of distant metastasis. *Cancer Epidemiol*. 2017;48:92-5.
10. Rosen RD, Sapra A. TNM Classification. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
11. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol*. 2018;28(4):1465-75.
12. Delibegovic S. Introduction to Total Mesorectal Excision. *Med Arch*. 2017;71(6):434-8.

13. You YN, Hardiman KM, Bafford A, Poylin V, Francone TD, Davis K, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2020;63(9):1191-222.
14. Asoglu O, Tokmak H, Bakir B, Demir G, Ozyar E, Atalar B, et al. The impact of total neo-adjuvant treatment on nonoperative management in patients with locally advanced rectal cancer: The evaluation of 66 cases. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(3):402-9.
15. Hupkens BJP, Breukink SO, Stoot J, Toebes RE, van der Sande ME, Melenhorst J, et al. Oncological Outcomes and Hospital Costs of the Treatment in Patients With Rectal Cancer: Watch-and-Wait Policy and Standard Surgical Treatment. *Dis Colon Rectum*. 2020;63(5):598-605.
16. Miller JA, Wang H, Chang DT, Pollom EL. Cost-Effectiveness and Quality-Adjusted Survival of Watch and Wait After Complete Response to Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(8):792-801.
17. Fernandez LM, São Julião GP, Vailati BB, Habr-Gama A, Perez RO. Nonoperative Management for T2 Low Rectal Cancer: A Western Approach. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(6):366-71.
18. Kim NK, Hur H. New Perspectives on Predictive Biomarkers of Tumor Response and Their Clinical Application in Preoperative Chemoradiation Therapy for Rectal Cancer. *Yonsei Med J*. 2015;56(6):1461-77.
19. Habr-Gama A, Fernandez LM, São Julião GP, Vailati BB, Perez RO. Alternative treatment to surgery for rectal cancer. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery*. 2018;3(5).
20. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets GL, Figueiredo NL, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet*. 2018;391(10139):2537-45.
21. Dos Anjos DA, Perez RO, Habr-Gama A, Julião GPS, Vailati BB, Fernandez LM, et al. Semiquantitative Volumetry by Sequential PET/CT May Improve Prediction of Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Patients with Distal Rectal Cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2016;59(9):805-12.
22. Habr-Gama A, São Julião GP, Perez RO. Nonoperative management of rectal cancer: identifying the ideal patients. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(1):135-51.
23. Perez RO, Habr-Gama A, Pereira GV, Lynn PB, Alves PA, Proscurshim I, et al. Role of biopsies in patients with residual rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation after downsizing: can they rule out persisting cancer? *Colorectal Disease*. 2012;14(6):714-20.

24. Duldulao MP, Lee W, Streja L, Chu P, Li W, Chen Z, et al. Distribution of residual cancer cells in the bowel wall after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(2):142-9.
25. Glynne-Jones R, Hughes R. Complete Response after Chemoradiotherapy in Rectal Cancer (Watch-and-Wait): Have we Cracked the Code? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016;28(2):152-60.
26. Habr-Gama A, São Julião GP, Gama-Rodrigues J, Vailati BB, Ortega C, Fernandez LM, et al. Baseline T Classification Predicts Early Tumor Regrowth After Nonoperative Management in Distal Rectal Cancer After Extended Neoadjuvant Chemoradiation and Initial Complete Clinical Response. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(6):586-94.
27. Pinto JC, Pereira AD, Pimenta A, Pedro C, Fernandez G, Marques I, et al. Low rectal cancer treatment strategies: a cohort study assessing watch and wait. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(10):2631-8.
28. Perez RO, São Julião GP, Habr-Gama A, Kiss D, Proscurshim I, Campos FG, et al. The role of carcinoembriogenic antigen in predicting response and survival to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(6):1137-43.
29. Huang Y, Lee D, Young C. Predictors for complete pathological response for stage II and III rectal cancer following neoadjuvant therapy - A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2020;220(2):300-8.
30. Habr-Gama A, São Julião GP, Vailati BB, Fernandez LM, Ortega CD, Figueiredo N, et al. Organ Preservation Among Patients With Clinically Node-Positive Rectal Cancer: Is It Really More Dangerous? *Diseases of the Colon & Rectum*. 2019;62(6):675-83.
31. Mullaney TG, Lightner AL, Johnston M, Keck J, Wattchow D. 'Watch and wait' after chemoradiotherapy for rectal cancer. *ANZ J Surg*. 2018;88(9):836-41.
32. Yang Y-J, Cao L, Li Z-W, Zhao L, Wu H-F, Yue D, et al. Fluorouracil-based neoadjuvant chemoradiotherapy with or without oxaliplatin for treatment of locally advanced rectal cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(29).
33. Riesco-Martinez MC, Fernandez-Martos C, Gravalos-Castro C, Espinosa-Olarte P, La Salvia A, Robles-Diaz L, et al. Impact of Total Neoadjuvant Therapy vs. Standard Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12).
34. Kasi A, Abbasi S, Handa S, Al-Rajabi R, Saeed A, Baranda J, et al. Total Neoadjuvant Therapy vs Standard Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2030097.

35. Wang X, Zheng B, Lu X, Bai R, Feng L, Wang Q, et al. Preoperative short-course radiotherapy and long-course radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: Meta-analysis with trial sequential analysis of long-term survival data. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200142.
36. Petrelli F, SgROI G, Sarti E, Barni S. Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-analysis of Published Studies. *Annals of Surgery*. 2016;263(3):458-64.
37. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscurshim I, Sabbagh C, Lynn PB, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(4):822-8.
38. Hawkins AT, Hunt SR. Watch and Wait: Is Surgery Always Necessary for Rectal Cancer? *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(5):22.
39. Smith JD, Ruby JA, Goodman KA, Saltz LB, Guillem JG, Weiser MR, et al. Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. *Ann Surg*. 2012;256(6):965-72.
40. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):174-83.
41. Nasir I, Fernandez L, Vieira P, Parés O, Santiago I, Castillo-Martin M, et al. Salvage surgery for local regrowths in Watch & Wait - Are we harming our patients by deferring the surgery? *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(9):1559-66.
42. Beets GL, Figueiredo NF, Beets-Tan RG. Management of Rectal Cancer Without Radical Resection. *Annu Rev Med*. 2017;68:169-82.
43. Wrenn SM, Cepeda-Benito A, Ramos-Valadez DI, Cataldo PA. Patient Perceptions and Quality of Life After Colon and Rectal Surgery: What Do Patients Really Want? *Dis Colon Rectum*. 2018;61(8):971-8.
44. Harrison JD, Solomon MJ, Young JM, Meagher A, Butow P, Salkeld G, et al. Patient and physician preferences for surgical and adjuvant treatment options for rectal cancer. *Arch Surg*. 2008;143(4):389-94.
45. Quezada-Diaz FF, Smith JJ, Jimenez-Rodriguez RM, Wasserman I, Pappou EP, Patil S, et al. Patient-Reported Bowel Function in Patients With Rectal Cancer Managed by a Watch-and-Wait Strategy After Neoadjuvant Therapy: A Case-Control Study. *Dis Colon Rectum*. 2020;63(7):897-902.

46. Pera M, Pascual M. [Quality standards in rectal cancer surgery]. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28(7):417-25.
47. Yoo BC, Yeo SG. Clinical utility of pretreatment prediction of chemoradiotherapy response in rectal cancer: a review. *Epma j.* 2017;8(1):61-7.
48. Habr-Gama A, Lynn PB, Jorge JM, São Julião GP, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J, et al. Impact of Organ-Preserving Strategies on Anorectal Function in Patients with Distal Rectal Cancer Following Neoadjuvant Chemoradiation. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(4):264-9.
49. Gani C, Kirschniak A, Zips D. Watchful Waiting after Radiochemotherapy in Rectal Cancer: When Is It Feasible? *Visc Med.* 2019;35(2):119-23.
50. Torok JA, Palta M, Willett CG, Czito BG. Nonoperative management of rectal cancer. *Cancer.* 2016;122(1):34-41.
51. Simpson G, Hopley P, Wilson J, Day N, Haworth A, Montazeri A, et al. Long-term outcomes of real world 'watch and wait' data for rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Colorectal Dis.* 2020;22(11):1568-76.
52. López-Campos F, Martín-Martín M, Fornell-Pérez R, García-Pérez JC, Die-Trill J, Fuentes-Mateos R, et al. Watch and wait approach in rectal cancer: Current controversies and future directions. *World J Gastroenterol.* 2020;26(29):4218-39.