



CAPÍTULO 11

Câncer de reto

*Isabella Rocha França Longo Staino
Maria Helena Cruz Rangel da Silva
Ricardo Cembranelli Teixeira*

1. Introdução

Estima-se que no Brasil, a cada ano, sejam diagnosticados 44 mil novos casos de câncer colorretal (CCR), segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (Inca). O CCR é o terceiro tipo de câncer mais prevalente no país, quando excluído o câncer de pele não melanoma, sendo a região Sudeste a de maior incidência. A grande maioria dos tumores de reto são adenocarcinomas¹ e serão discutidos neste capítulo. Já o carcinoma escamocelular (CEC) primário de reto é raro e deve ser tratado como câncer de canal anal².

2. Diagnóstico e estadiamento

O reto é a continuação do sigmoide e se estende até o canal anal, apresentando 15cm de comprimento. O reto é dividido em: reto inferior (4cm a 8cm da margem anal), médio (8cm a 12cm da margem anal) e superior (12cm a 15cm da margem anal). Grande parte do reto se encontra localizado abaixo da reflexão peritoneal. O reto superior é revestido pelo peritônio anteriormente e lateralmente; o reto médio é revestido apenas anteriormente; e o reto inferior se encontra extraperitoneal³.

O diagnóstico do câncer de reto é realizado por meio da retossigmoidoscopia ou colonoscopia, preferencialmente com biópsia. Todo paciente com diagnóstico de câncer de reto deve ser submetido a exames de estadiamento com tomografias de tórax e de abdômen superior para avaliação de doença sistêmica e, preferencialmente, ressonância nuclear magnética (RNM) com protocolo específico para reto e/ou ultrassom endorretal, para avaliação local.

O tratamento do câncer de reto deve ser realizado em âmbito multidisciplinar e algumas características, tais como localização do tumor (acima ou abaixo da reflexão peritoneal), extensão local (invasão de fáscia mesorretal, invasão vascular extramural e acometimento linfonodal) e presença ou não de doença sistêmica, são imprescindíveis para o seu planejamento.

Cabe ressaltar que neste capítulo abordaremos tumores localizados abaixo da reflexão peritoneal, visto que aqueles acima da reflexão peritoneal são tratados de forma semelhante ao câncer de cólon. Além disso, a doença metastática é tratada de maneira semelhante aos adenocarcinomas de cólon e serão abordados em outro capítulo.

3. Avaliação molecular

Em todo paciente com diagnóstico de CCR, deve ser realizada a pesquisa de instabilidade de microsatélite por meio da imuno-histoquímica. Tal avaliação é importante tanto em termos de prognóstico quanto para definição de tratamento, conforme será discutido mais adiante.

4. Tratamento

Cirurgia *upfront*

A cirurgia padrão do câncer de reto é a excisão total do mesorreto (ETM)⁴. A preservação esfinteriana poderá ser realizada se houver ausência de invasão do espaço interesfinteriano na RNM e se a margem distal estiver livre de neoplasia.

A excisão local do tumor de reto pode ser realizada em casos muito bem selecionados e que preencham todos os seguintes requisitos^{5,6}:

1. Tumores iniciais superficiais (cT1 com invasão de até 1.000μ a partir da muscular da mucosa – sm1);
2. Diâmetro menor que 3cm;

3. Envolvimento menor que 30% da circunferência do lúmen intestinal;
4. Móvel;
5. Margens livres maiores que 3mm;
6. Bem ou moderadamente diferenciados;
7. Ausência de invasão vascular ou perineural.

A ETM *upfront* deve ser realizada em pacientes com tumores iniciais (cT1 ou cT2), que não apresentem: acometimento linfonodal à RNM, invasão da fáscia mesorretal, invasão vascular extramural ou margem circunferencial acometida⁷. Em tumores cT3a/b (invasão de até 5mm além da muscular própria), pode-se discutir ETM como tratamento isolado⁷.

Pacientes com tumores de reto baixo (até 5cm da margem anal), ainda que preencham os critérios citados acima, devem ser avaliados para tratamento neoadjuvante, principalmente quando não for possível a preservação do esfíncter anal, levando à realização de colostomia definitiva⁸. Bons respondedores (tumor residual menor que 2cm), após discussão multidisciplinar, podem ser poupados da ETM e serem submetidos apenas à ressecção local. A análise de cinco anos do estudo GRECCAR 2 não mostrou diferença nos desfechos oncológicos entre aqueles submetidos à ETM e os que foram submetidos à ressecção local⁹.

Quimiorradioterapia (QTRT) neoadjuvante

A indicação do tratamento neoadjuvante combinado com quimioterapia (QT) e radioterapia (RT) no câncer de reto foi baseada principalmente em dois estudos: CAO/ARO/AIO-94 e NSABP R03, os quais avaliaram pacientes com doença localmente avançada, em estágio clínico T3-4 ou N+, comparando o tratamento combinado de RT (50,4Gy) e QT com 5-FU realizado no cenário neoadjuvante *versus* adjuvante¹⁰.

No estudo CAO/ARO/AIO-94, o tratamento neoadjuvante demonstrou menor taxa de recidiva local (7,1% *versus* 10,1% em dez anos), porém não houve diferença de sobrevida entre os grupos (59,6% *versus* 59,9% em dez anos). Já no estudo NSABP R03, houve benefício em sobrevida livre de doença (64,7% *versus* 53,7%) e um ganho de sobrevida global (74,5% *versus* 65,6%), favoráveis aos indivíduos submetidos à terapia neoadjuvante. O estudo demonstrou, ainda, 15% de resposta patológica completa, sem casos de recorrência nessa população¹¹.

Desde a publicação desses estudos na década de 1990, o tratamento do câncer de reto localmente avançado, na maioria das vezes, envolve a combinação de QT e RT (com 5-FU ou capecitabina) neoadjuvantes (ver tópico sobre cirurgia *upfront*),

podendo ser o tratamento definitivo em alguns casos (protocolo de preservação – discutido posteriormente) ou seguido de cirurgia, com ou sem QT adjuvante.

A extensão da resposta tumoral ao tratamento neoadjuvante combinado é um significativo fator prognóstico, sendo determinante na indicação de terapia adjuvante¹² (ver tópico a seguir: **Quimioterapia adjuvante**). Análises dos estudos CAO/ARO/AIO-94 e CAO/ARO/AIO-04 demonstraram que uma resposta tumoral pobre (sobrevida livre de doença – SLD – em cinco anos: 86% em TRG 4 *versus* 63% em TRG 0 ou 1), assim como a presença de linfonodos positivos residuais após o tratamento de QTRT (SLD em cinco anos: 85% em ypN0 *versus* 18% em ypN2) aumentam o risco de recorrência local e de metástase à distância¹³.

Com o término da terapia neoadjuvante, a abordagem cirúrgica é normalmente realizada entre seis a 12 semanas após a conclusão da RT, havendo controvérsias entre estudos com relação a esse intervalo, com alguns demonstrando maior resposta patológica completa após oito semanas¹⁴, porém outros estudos demonstram maior morbidade operatória quando o intervalo é maior que dez semanas¹⁵.

Terapia neoadjuvante total (TNT)

Esse protocolo de tratamento vem ganhando adeptos e se tornando cada vez mais comum em nossa rotina desde o ASCO de 2020, quando vários estudos dessa modalidade foram apresentados e demonstraram diversos benefícios ao se antecipar o uso da QT, do cenário adjuvante para o neoadjuvante, nos tumores localmente avançados (T3-4, N+, envolvimento da fâscia mesorretal) ou também quando se pensa na possibilidade de preservação do órgão.

Ainda não existe um consenso do melhor protocolo de TNT, podendo haver variações na duração da RT (longa duração *versus* short course), fase da QT (indução *versus* consolidação) ou mesmo o melhor esquema de QT (FOLFOXIRI *versus* CAPOX + FOLFOX *versus* 5-FU + capecitabina), normalmente optando-se por avaliar a individualidade de cada caso para a escolha da melhor forma de tratamento.

A TNT é mais comumente realizada de três formas:

- 1. RT short course seguida de QT de consolidação:** baseada no estudo RAPIDO, que demonstrou redução da chance de falha terapêutica após três anos, favorável ao braço experimental (23,7% *versus* 30,4%)¹⁶.
- 2. QT de indução seguida de QTRT:** baseada no estudo PRODIGE, que demonstrou melhora das taxas de SLD em três anos, favorável ao braço do TNT (76% *versus* 69%)¹².

3. QTRT seguida de QT de consolidação com preservação de órgão: baseada no estudo OPRA, que demonstrou essa estratégia obtendo maior taxa de sobrevida livre de ETM em três anos (53% *versus* 41%)¹⁷.

Aparentemente, as maiores vantagens do protocolo de TNT são: iniciar precocemente o tratamento sistêmico para doença micrometastática, reduzindo o risco de doença à distância; induzir a uma maior taxa de resposta patológica completa, aumentando a possibilidade de preservação de órgão, o que se torna mais importante nas lesões de reto baixo; e menor toxicidade para o paciente na fase da QT^{12,16,17}.

Imunoterapia neoadjuvante

Até o momento, não há evidências suficientes que suportem a utilização de imunoterapia no contexto de neoadjuvância para tumores de reto. Há, entretanto, dados extremamente promissores no contexto de pacientes com tumores MSI-H (pacientes com instabilidade de microssatélites).

Um estudo de fase II demonstrou que a utilização do anti-PD-1 dostarlimabe nos pacientes portadores de tumores MSI-H trouxe 100% de resposta clínica completa, porém em um número extremamente reduzido de pacientes (n = 12), poupando essa população da exposição à radioterapia e à quimioterapia¹⁸.

Em outro estudo, também de fase II, chamado AVANA, a adição do anti-PD-L1 avelumabe à combinação de RT e QT neoadjuvante resultou em elevada taxa de resposta patológica completa (23%) ou de resposta importante (61,5%), sugerindo atividade da droga no contexto também da população geral, porém não houve braço controle nesse estudo¹⁹.

Quimioterapia adjuvante

Com a utilização do protocolo de TNT cada vez mais frequente em nossa prática clínica, a tendência é a indicação de QT adjuvante se tornar cada vez menos utilizada. Para aqueles que receberam tratamento neoadjuvante convencional com QTRT, a indicação de tratamento adjuvante objetiva uma redução do risco de recidiva tumoral.

Uma indicação clara e inequívoca é quando há linfonodos acometidos por metástases na peça cirúrgica, pós-QTRT, como o estudo ADORE demonstrou com um significativo ganho de SLD em seis anos, favorecendo o braço com a inclusão de oxaliplatina, em comparação ao grupo que fez uso de fluoropirimidina isolada (68,2% *versus* 56,8%), devendo, portanto, ser indicado o tratamento de QT com oxaliplatina nesses casos²⁰.

Quando não há presença de linfonodos metastáticos na peça cirúrgica pós-QTRT, tal indicação de terapia complementar se baseia principalmente nas

características do tumor inicial e no índice de regressão tumoral durante o tratamento neoadjuvante, como também demonstrado no estudo ADORE acima mencionado, que, além do acometimento linfonodal, também concluiu ser benéfica a adição de oxaliplatina para tumores com histologia de alto grau, baixo índice de regressão tumoral e invasão linfovascular ou perineural²¹.

Entretanto, esse último contexto não possui protocolo de consenso, havendo discordâncias em quando deve ser indicada a quimioterapia e também em qual o melhor esquema a ser realizado (fluoropirimidina isolada ou associada à oxaliplatina). Nesses casos, a decisão costuma ser guiada por protocolo específico de cada instituição ou por preferências individuais de cada médico ou paciente.

Preservação de órgão (*watch-and-wait*)

O tratamento padrão para os pacientes com tumores de reto que apresentaram resposta clínica completa (cCR) após oito a 12 semanas ainda é a ETM. A cCR deve ser avaliada por toque retal, retossigmoidoscopia ou colonoscopia e RNM de pelve. No entanto, a preservação de órgão, estratégia conhecida como *watch-and-wait* (WW), apresenta-se como uma alternativa, principalmente para pacientes com tumores de reto baixo. Tal estratégia poupa o paciente das sequelas associadas ao tratamento cirúrgico, principalmente a síndrome de ressecção anterior do reto e ostomias definitivas, porém se faz necessário um seguimento extremamente rigoroso e com equipe experiente. A seleção de pacientes para essa estratégia deve ser extremamente rigorosa para que não haja impacto nas taxas de cura.

Uma metanálise com 23 estudos mostrou que a estratégia parece ser segura²². Quando comparados com os pacientes que realizaram a cirurgia, os pacientes submetidos a WW apresentaram maior recorrência local, de aproximadamente 15%, porém com índice de sucesso na cirurgia de resgate de aproximadamente 95%. Os estudos, de forma geral, não mostraram diferenças em termos de sobrevida global, no entanto mostraram que pacientes com maior recidiva locorregional apresentaram maior taxa de disseminação sistêmica²².

Em pacientes submetidos a WW, não há consenso sobre os exames de *follow-up* a serem realizados, mas o mais comumente aceito é a realização de toque retal, retossigmoidoscopia com biópsias e RNM, de forma intensiva principalmente nos primeiros dois anos devido a um maior índice de recidiva, mas com redução progressiva até os cinco anos^{23,24}.

Referências

1. Ponz de Leon M, Di Gregorio C. Pathology of colorectal cancer. *Dig Liver Dis*. 2001;33(4):372-88.
2. Sundriyal D, Shirsi N, Kotwal S et al. Squamous cell carcinoma of rectum: how to treat? *Indian J Surg Oncol*. 2015;6(3):300-2.
3. Kenig J, Richter P. Definition of the rectum and level of the peritoneal reflection – still a matter of debate? *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2013;8(3):183-6.

4. Liang YC, Qing SH, Ding WX et al. Total mesorectal excision versus conventional radical surgery for rectal cancer: a meta analysis. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2007;10(1):43-8.
5. Monson JR, Weiser MR, Buie WD et al; Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum*. 2013;56(5):535-50.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Rectal cancer – version 3.2024. 3 jul 2024. [Internet] Acesso em: 9 jul 2024. Disponível em <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf>.
7. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E et al; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl.4):iv22-iv40.
8. Rengan R, Paty P, Wong WD et al. Distal cT2N0 rectal cancer: is there an alternative to abdominoperineal resection? *J Clin Oncol*. 2005;23(22):4905-12.
9. Rullier E, Vendrely V, Asselineau J et al. Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):465-74.
10. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731-40.
11. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5124-30.
12. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL et al; Unicancer Gastrointestinal Group and Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive (PRODIGE) Group. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):702-15.
13. Rödel C, Martus P, Papadoupolos T et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8688-96.
14. Gambacorta MA, Masciocchi C, Chiloiri G et al. Timing to achieve the highest rate of pCR after preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: a pooled analysis of 3085 patients from 7 randomized trials. *Radiother Oncol*. 2021;154:154-60.
15. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3773-80.
16. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B et al; RAPIDO collaborative investigators. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):29-42.
17. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD et al; Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):957-66.
18. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(25):2363-76.
19. Salvatore L, Bensi M, Corallo S et al. Phase II study of preoperative (PREOP) chemoradiotherapy (CTRT) plus avelumab (AVE) in patients (PTS) with locally advanced rectal cancer (LARC): the AVANA study. *J Clin Oncol*. 2021;39(suppl.15):3511.
20. Hong YS, Nam BH, Kim KP et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1245-53.
21. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1177-88.
22. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA et al. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(7):501-13.
23. López-Campos F, Martín-Martín M, Fornell-Pérez R et al. Watch and wait approach in rectal cancer: current controversies and future directions. *World J Gastroenterol*. 2020;26(29):4218-39.
24. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4633-40.