

Estado Atual do Tratamento do Câncer Colorretal

Current Status of Colorectal Cancer Treatment

Pedro Basilio, TSBCP, TCBC, TSBCO, FACS, FASCRS

Especialista em Coloproctologia pela SBCP e Cirurgia Oncológica pelo Instituto Nacional do Câncer (INCa)

Mestre em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Fellow da Cleveland Clinic e Pós-graduado pelo Instituto de Tumores de Milão e Royal London Hospital

Diretor da Sociedade Brasileira de Coloproctologia (SBCP)

Correspondência

Pedro Basilio

Endereço: Av. Ataulfo de Paiva, 135/sala 1301 - Leblon

Rio de Janeiro - RJ CEP: 22440-032

Tel: 21 2512-0137

E-mail: pbasilio@saudeintestinal.com

RESUMO

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais frequente no Brasil e o segundo mais letal, desta forma sua prevenção e tratamento são extremamente importantes para a saúde dos brasileiros. Diversas estratégias de tratamento, surgidas nos últimos anos, vêm tornando os resultados oncológicos cada vez melhores. Como o tratamento do CCR deve ser individualizado, diversos protocolos têm sido divulgados mostrando evidências de melhor prognóstico, porém devem ser empregados em situações particulares. Este artigo foi escrito para facilitar o entendimento das situações onde cada abordagem terapêutica se apresentará como melhor opção de tratamento e resultará em melhores resultados. A avaliação genética dos tumores também já é uma realidade, e influencia de maneira assertiva a opção terapêutica e seus desfechos oncológicos, sendo abordada em caráter bem prático no texto que se segue.

Palavras-chave: Câncer Colorretal; Tratamento do Câncer Colorretal; TNT; Cirurgia Minimamente Invasiva no Câncer Colorretal

ABSTRACT

Colorectal Cancer (CRC) is the third most frequent cancer in Brazil and the second most lethal, so its prevention and treatment are extremely important for the health of Brazilians. Several treatment strategies that have emerged in recent years have been making oncological results increasingly better. Since the treatment of CRC must be individualized, several protocols have been published showing evidence of a better prognosis, but they should be used in particular situations. This article was written to facilitate the understanding of the situations where each therapeutic approach will present itself as the best treatment option and will result in better results. The genetic evaluation of tumors is also already a reality, and assertively influences the therapeutic option and its oncological outcomes, being addressed in a very practical way in the following text.

Keywords: Colorectal Cancer; Colorectal Cancer Treatment; TNT; Minimally Invasive Surgery in Colorectal Cancer

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) tem sido cada vez mais debatido tanto no meio científico como nos meios de comunicação de massa, em razão das características peculiares desta doença. Seja pelo crescimento de sua incidência global, seja por uma gama de outros fatores que preocupam sobremaneira, como o surgimento progressivo em pacientes mais jovens, internacionalmente conhecido como “*early onset colorectal cancer*” (EO-CRC).

No Brasil, país onde 46.000 novos casos de CCR (10% de todos os cânceres) foram diagnosticados no ano de 2023, sendo o segundo mais frequente na Região Sudeste, tanto em homens quanto em mulheres, atenção redobrada por parte da classe médica, de gestores de saúde e de governantes como um todo tem que ser dada em caráter inadiável.⁽¹⁾

No entanto, fatores positivos também suscitam comentários, como o bom resultado confirmado em estudos recentes para o tratamento com imunoterapia para tumores com instabilidade de microssatélites, além das inovações em cirurgia minimamente invasiva como as modalidades endoluminal e robótica.

Os *trials* também têm sido atualizados, demonstrando melhores resultados com combinações específicas de tratamentos multidisciplinares envolvendo quimio, radio e imunoterápicos, antes e após as cirurgias, ou até mesmo postergando-as de forma indefinida quando o tumor regride totalmente com o tratamento clínico oncológico, uma conduta criada a partir dos trabalhos de uma brasileira, a professora Angelita Habr-Gama. Esta conduta foi denominada, para conhecimento global, de *watch and wait*.⁽²⁾

Portanto, neste trabalho abordaremos de forma abrangente as atualizações de maior impacto na melhora dos resultados oncológicos e da qualidade de vida dos pacientes portadores deste câncer cuja letalidade ocupa a segunda colocação em nosso país.

PREVENÇÃO E ESTRATÉGIAS DE RASTREAMENTO

O câncer colorretal pode ser detectado em seus estágios precoces ou mesmo antes de estar estabelecido mediante exames preventivos e de comportamentos ligados à prevenção primária.

Quando o câncer colorretal é encontrado em um estágio inicial, a taxa de sobrevida em 5 anos é de cerca de 90%. Mas apenas cerca de 4 em cada 10 cânceres colorretais são encontrados neste estágio inicial. Quando o câncer se dissemina além do contexto locorregional do cólon ou reto, as taxas de sobrevivência são muito menores.

Um estilo de vida saudável, que se traduz em dieta rica em alimentos naturais sem adições químicas, com restrição à carne vermelha, a embutidos e ao álcool e rica em fibras, associada a atividade física regular ajuda a diminuir a formação de pólipos que originam o CCR.

Isto posto, passamos a nos preocupar quando deverá ser iniciado o programa de rastreamento de câncer colorretal para pacientes de risco médio, ou seja, para a população em geral. Temos na literatura evidências robustas de que a busca ativa pelo CCR ou pólipos diminui a mortalidade e incidência do câncer colorretal.^(2,3)

Até o momento a American Cancer Society (ACS) preconiza o início do rastreamento a partir dos 45 anos de idade para homens e mulheres que não tenham fatores

de risco, como história familiar de câncer colorretal ou doença inflamatória intestinal.

Para indivíduos hígidos e expectativa de vida superior a 10 anos, o rastreamento regular do câncer colorretal deve seguir até os 75 anos. Para pessoas com idades entre 76 e 85 anos, a decisão de ser rastreada deve ser baseada nas preferências individuais, expectativa de vida, saúde geral e histórico de rastreamento anterior. Pessoas com idade superior a 85 anos não devem mais fazer o rastreamento do câncer colorretal.⁽⁴⁾

Pacientes com história pessoal ou familiar de CCR, pacientes portadores de pólipos no passado, doença inflamatória intestinal e portadores de síndromes genéticas têm seu acompanhamento pormenorizado de acordo com o profissional especialista que os acompanha.

O padrão ouro é a colonoscopia, porém outros testes podem ser usados neste rastreamento, dependendo da disponibilidade de acesso do paciente. Teste de sangue oculto nas fezes (guáiacó) ou teste imuno-histoquímico fecal (FIT) podem ser feitos anualmente. O teste de DNA fecal multitarget (mFIT) pode ser feito a cada 3 anos. A retossigmoidoscopia ou a colonografia por tomografia computadorizada (colonoscopia virtual) podem ser feitas a cada 5 anos, porém na positividade de qualquer dos testes citados a colonoscopia deve ser feita de imediato.⁽⁵⁾

O que vai confirmar o diagnóstico do CCR será o resultado do estudo

anatomopatológico do fragmento removido através da coleta durante a colonoscopia. Atualmente, é necessária uma atualização na avaliação das características que devem ser estudadas no material enviado ao laboratório e que influenciam não apenas no prognóstico, mas sobretudo no tratamento deste paciente.

Testes Moleculares

Se o câncer for avançado, alterações genéticas e proteicas específicas devem ser testadas para elucidar o papel dos fármacos alvo como boas opções de tratamento. Por exemplo, mutações nos genes *KRAS*, *NRAS* e *BRAF* neutralizam a ação dos medicamentos EGFR, que inibem a proliferação vascular nos tumores. Atualmente, pesquisas têm mostrado várias alterações genéticas e proteicas que interferem na resposta aos medicamentos antineoplásicos.

Testes de Instabilidade de Microsatélites (MSI) e Defeito no pareamento das enzimas de reparo do DNA (MMR)

As amostras de biópsia de câncer colorretal deverão ser testadas para checar a presença de alto número de alterações genéticas chamadas instabilidade de microsatélites (MSI). Os testes também podem ser feitos para verificar se há alterações em qualquer um dos genes de reparo de DNA (MMR) (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*) ou nas proteínas que eles codificam.

Alterações no MSI ou nos genes MMR (ou ambos) são frequentemente observadas em pessoas com síndromes genéticas, como a síndrome de Lynch (HNPCC). A maioria dos CCRs não tem alto percentual de instabilidade de microssatélites, e são os chamados cânceres estáveis.

As principais razões de se testar a instabilidade de microssatélites e a presença dos genes de reparo do DNA são definir se determinados medicamentos imunoterpáticos podem ser opções de tratamento e identificar pessoas que devem ser testadas para a síndrome de Lynch. Pessoas com síndrome de Lynch estão em maior risco para alguns outros tipos de câncer, por exemplo o câncer de endométrio em mulheres. Além de identificar familiares que devem ser investigados para o diagnóstico de câncer. ⁽⁵⁾

Estadiamento do Câncer Colorretal

Os exames para estadiamento do CCR se destinam a avaliar a extensão da doença tanto em caráter locorregional, quanto à distância (metástases). Nesse sentido, o sistema TNM ainda é o mais utilizado para a escolha do tratamento e determinação do prognóstico da doença.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve e a dosagem de antígeno carcinoembrionário (CEA) são os pilares deste estadiamento, reservando-se a ressonância magnética (RM) para esclarecer imagens controversas na TC.

Tanto a American Cancer Society (ACS) quanto a American Society of Clinical Oncology (ASCO) utilizam o sistema TNM da American Joint Committee on Cancer (AJCC), que de fato é o mais aceito e utilizado ao redor do mundo. ⁽⁶⁾

Neste sistema leva-se em consideração três características a serem avaliadas. A primeira é o T de tumor, que é avaliado segundo o grau de penetração na parede intestinal; a segunda é o N, de acordo com o número e topografia dos linfonodos acometidos; e o terceiro se refere à presença de metástases à distância.

Quadros e tabelas discriminando cada estágio e cada característica aqui citados podem ser acessados e consultados, conforme consta na bibliografia deste artigo. ⁽⁶⁾

TRATAMENTO DO CÂNCER DE CÓLON

Câncer de Cólon Precoce

Como em todo tratamento de câncer, as evoluções e resultados de ensaios clínicos surgem a cada momento, esperando por validação em suas continuidades ou em novos ensaios mais consistentes. O que pretendemos agora é discorrer sobre o tratamento atual do câncer de cólon.

Com a implementação de sistemas de rastreamento do CCR, cada vez mais são diagnosticadas lesões em estágio precoce, portanto passíveis de excisão local com critérios de cura. Em seus estágios iniciais, o câncer de cólon, assim como de reto, pode

ser elegível para tratamento local. Várias técnicas minimamente invasivas foram incorporadas à colonoscopia para a ressecção local de lesões dos cólons.

A primeira técnica, e mais simples, se aplica a lesões precoces, que são os tumores classificados como pT1 e pSm1, sendo eles restritos à mucosa ou com invasão apenas superficial da camada submucosa intestinal.⁽⁷⁾ É importante ressaltar que essas lesões não são diagnosticadas previamente a sua ressecção, visto que os diagnósticos histopatológicos se dão a partir de exame da peça em laboratório, de forma que a suspeita clínico-radiológica, nestes casos, é que vai guiar a conduta a ser tomada.

A técnica para ressecção por colonoscopia consiste em elevar a lesão através de injeção com solução salina na camada submucosa e então laçá-la com uma alça diatérmica para a sua total remoção (Figura 1).

Outra técnica, mais moderna, utilizada para a remoção destas lesões supracitadas, inclusive podendo realizar a ressecção de

todas as camadas do cólon, é a chamada *endoscopic full-thickness resection* (EFTR), em que a lesão é tracionada por uma pinça para dentro de uma capa plástica acoplada à extremidade do colonoscópio e, então, um grampo cortante [Ovesco Endoscopy, Tuebingen, Germany] é aplicado à base desta tração. Se a ressecção for sabidamente transmural, pode-se monitorar em tempo real, por laparoscopia, a ocorrência de perfuração (Figura 2).

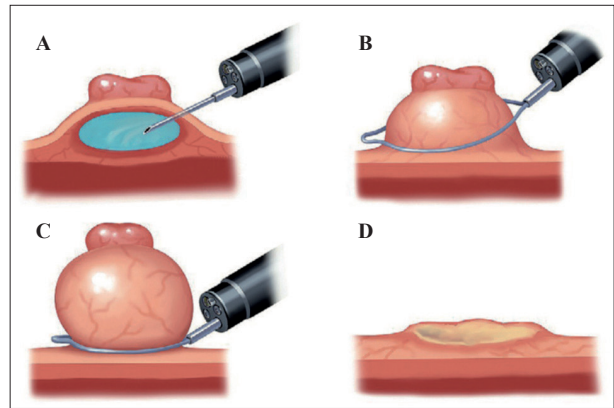


Figura 1

Ressecção endoscópica de lesão inicial de cólon. A. Injeção submucosa de solução salina. B. Passagem da alça de polipectomia. C. Laçada e cauterização da base de ressecção. D. Área tratada.

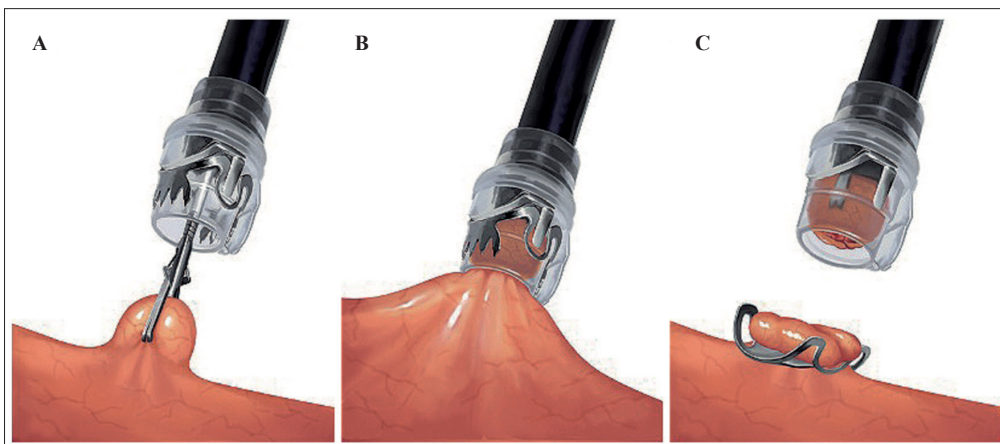


Figura 2

Ressecção de todas as camadas da parede colônica com grampo metálico. A. Preensão da lesão. B. Tração. C. Corte e aplicação do clipe.

Nos casos em que a lesão tem sua disseminação superficial de maior diâmetro, geralmente superior a 2cm, a dissecação submucosa endoscópica (ESD) está indicada. Nesta modalidade, da mesma forma que na mucosectomia, a lesão deve ser elevada com a injeção de solução salina, e uma agulha ligada ao eletrocautério é utilizada para realizar a ressecção, dissecando a margem profunda da submucosa circunferencialmente (Figura 3).

Câncer de Cólon Avançado

Entende-se por câncer avançado aquele que invade a camada muscular própria do órgão, entretanto, para efeito de conduta, vamos considerar aquelas lesões que não preenchem os critérios citados para excisão

local com intenção curativa, ou seja, incluiremos os tumores T1 de alto risco e os T2 em diante.

Nos casos de câncer de cólon a cirurgia é o método de eleição, podendo ser curativa nos casos em que não se evidenciar metástases linfonodais.

Nos casos em que temos linfonodos comprometidos ou presença significativa de depósitos tumorais, os chamados *tumor buddings*, a quimioterapia adjuvante está indicada e tem impacto positivo na sobrevida global destes pacientes. Geralmente são empregadas as fluoropirimidinas.

Em alguns casos de câncer de cólon localmente avançado, a quimioterapia neoadjuvante pode ser utilizada para regressão tumoral e conseqüente ressecção sem

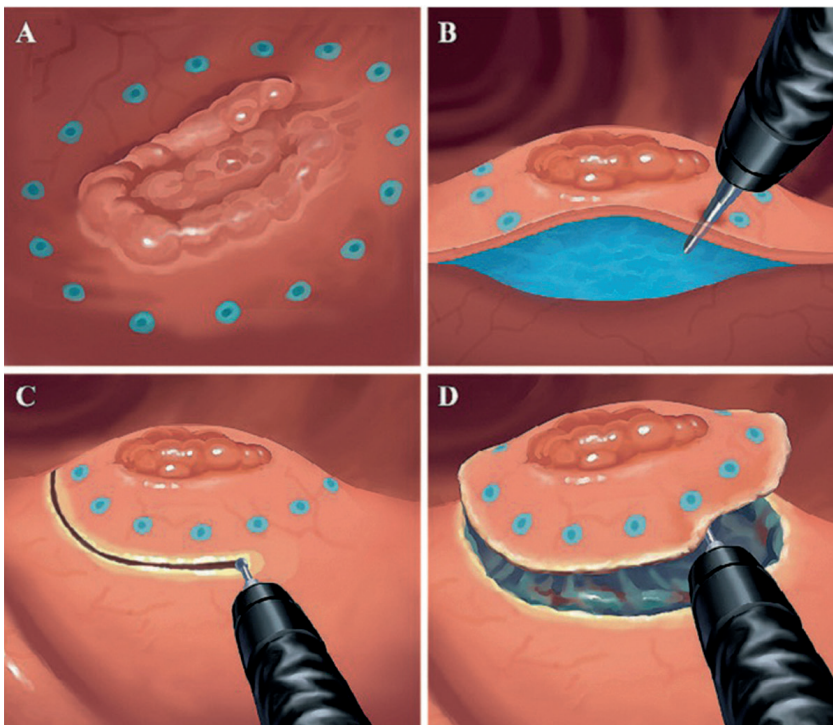


Figura 3

Dissecção submucosa endoscópica (ESD). A. Marcação dos limites de ressecção. B. Profundidade do plano de corte. C. Incisão endoscópica circunferencial. D. Ressecção “em disco”.

doença residual, a chamada ressecção R0, que é o desejado nas cirurgias adequadas do ponto de vista oncológico.⁽⁸⁾

DIAGNÓSTICO

Após o diagnóstico geralmente feito por colonoscopia com biópsia, temos o cuidado de solicitar o estudo da biologia tumoral, interessando a avaliação das enzimas de reparo do DNA conforme descrito anteriormente neste artigo. O objetivo é determinar se o tumor é considerado estável ou tem significativa instabilidade de microssatélites, o que identifica os tumores MMRd (cerca de 15%) que respondem bem à imunoterapia.⁽⁹⁾

ESTADIAMENTO

Para efetuar o estadiamento é necessária a realização de tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve com contraste oral e venoso. É importante ressaltar que a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) não está validada como exame de estadiamento inicial nem nos Estados Unidos pela ASCO (American Society of Clinical Oncology), nem na Europa, pela ESMO (European Society of Medical Oncology).

O estadiamento final deve ser realizado após a cirurgia, com o resultado do exame histopatológico determinando o grau de diferenciação celular, a profundidade de invasão na parede do órgão, os depósitos tumorais, a invasão vascular e linfática, as margens de ressecção e os linfonodos

locorregionais. É utilizado o sistema TNM e suas atualizações.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

A extensão da ressecção do cólon corresponde à irrigação sanguínea do segmento acometido pelo tumor, o que determinará a linfadenectomia adequada a cada segmento colônico, observando-se uma margem de segurança de 5cm a 7cm de mucosa íntegra.⁽⁸⁾ A dissecação deve ser feita cranialmente até a origem do vaso nutridor da região do tumor.

Por exemplo, desde que não haja suspeita de linfonodo acometido fora do campo padrão de ressecção, em um câncer de cólon do lado direito, o tronco ileocólico, a artéria cólica direita (quando presente) e o ramo direito da artéria cólica média são seccionados em suas origens. Para um câncer de cólon sigmoide, a artéria retal superior e a artéria cólica esquerda são ligadas e seccionadas em suas origens, e a veia mesentérica inferior é interrompida próximo à borda inferior do pâncreas.

A ressecção deve ser realizada com preservação da integridade do mesentério colônico. Como o número total de linfonodos avaliados presentes na peça cirúrgica é associado à sobrevida global, o exame linfonodal deve ser o mais completo possível.⁽¹⁰⁾

Existem técnicas para melhorar a acuidade do estudo histopatológico destes linfonodos. Conservando estes mesmos critérios de realização da linfadenectomia, pode-se

identificar o(s) linfonodo(s) (1 a 4 linfonodos) que recebe(em) drenagem direta do tumor e proceder neste(s) um escrutínio em busca de micrometástases que podem ser responsáveis pela falha terapêutica.

Ocorre que pacientes estudados de maneira habitual no anatomopatológico podem ser considerados N0 (sem metástase linfonodal), entretanto, num estudo minucioso de multissegmentação deste linfonodo, em até 13% dos casos é possível detectar micrometástases, que não seriam diagnosticadas pelos métodos convencionais, e assim referir estes pacientes para a quimioterapia adjuvante e conseguir um ganho de sobrevida.⁽¹¹⁾

Nos casos em que o tumor é extremamente avançado e invade a parede abdominal e/ou órgãos adjacentes, a conduta é ressecar “em bloco” com margens negativas. Geralmente este planejamento pode ser feito antes da cirurgia orientado pelas imagens obtidas de TC ou ressonância magnética. Estes são os casos em que se considera a neoadjuvância para redução das dimensões tumorais.⁽¹⁰⁾

CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA

Outro ponto importante é lembrar que, caso disponível, a cirurgia minimamente invasiva, seja ela laparoscópica ou robótica, determina uma qualidade de vida no pós-operatório imediato claramente superior, com menor morbidade cirúrgica, além de

menos dor, internação mais curta e retorno mais breve às funções cotidianas, valendo ressaltar que os resultados oncológicos já foram comprovados equivalentes em múltiplos estudos randomizados e controlados pelo mundo, sendo os exemplos mais clássicos o COLLOR e o CLASSIC trial.^(12,13)

Quanto à superioridade de abordagem robótica *versus* laparoscópica para o câncer do cólon, embora haja estudos sugerindo, não há comprovação científica de superioridade até o momento. Isso, apesar de alguns estudos demonstrarem indícios de melhores resultados especialmente em colectomias direitas com anastomose sendo realizadas de forma intracorpórea.⁽¹⁴⁾

NEOAJUVÂNCIA NO CÂNCER DE CÓLON

O estudo FOxTROT realizado de forma prospectiva por centros britânicos mostrou superioridade oncológica, em pacientes cT3-4 N0-3 M0, de neoadjuvância com esquemas baseados em oxaliplatina, no que diz respeito à recorrência local e persistência de doença (14% *versus* 17,5%).⁽¹⁵⁾

Paciente com tumores cT3-4 e/ou N2 foram randomizados para cirurgia seguida de quimioterapia adjuvante ou quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia e quimioterapia adjuvante a seguir. Os resultados mostraram sobreposição de desfechos oncológicos. Este foi o PRODIGE 22 trial.⁽¹⁶⁾

Um levantamento do National Cancer Database americano mostrou melhor

sobrevida e menor recidiva dos pacientes tratados com neoadjuvância, desde que estadiados no pré-operatório como T4b, ou seja, que invadem órgãos adjacentes. Estes achados foram confirmados pelo estudo NeoCol apresentado em 2023 na ASCO meeting, conduzido por pesquisadores escandinavos.⁽¹⁷⁾

Entre 10% e 15% dos pacientes com tumores colorretais não metastáticos são portadores de deficiência de enzimas de reparo do DNA, e nestes pacientes a eficácia da quimioterapia é limitada. O estudo NICHE-2 mostrou uma resposta surpreendentemente eficaz neste subgrupo de indivíduos. Foi utilizado um protocolo de tratamento neoadjuvante com nivolumab e ipilimumab que demonstrou um percentual de resposta de 98%, sendo que em 68% destes pacientes a resposta patológica completa foi alcançada. Após 26 meses de acompanhamento não houve recidiva em nenhum dos casos e a tolerância ao tratamento foi excelente.⁽⁹⁾

Outro estudo bastante promissor, voltado para estes pacientes com deficiência das enzimas de reparo do DNA e com alta incidência de instabilidade de microssatélites (dMMR/MSI-H), foi o AZUR-2 trial apresentado no Congresso da ASCO 2024, comparando o tratamento de adenocarcinomas de cólon T4 N0 estágio clínico III, usando o imunoterápico Dostarlimabe pré e pós-operatório com o tratamento convencional com cirurgia seguida de adjuvância com FOLFOX ou CAPOX.⁽¹⁸⁾ O estudo ainda

não tem resultados definitivos, porém a atualização do grupo do Memorial Sloan Kettering Cancer Center relatou resultados sem precedência de 100% de resposta completa dos primeiros 24 pacientes recrutados após 2 anos de *follow-up*.

Nesse sentido, diferentes regimes de imunoterapia estão atualmente sendo estudados, para emprego em pacientes sem deficiência de enzimas de reparo, aparentemente com resultados promissores sendo aguardados.

A radioterapia neoadjuvante raramente está indicada nos tumores de cólon, exceto em tumores avançados que invadem a parede abdominal ou órgãos adjacentes (T4), nos quais pode haver regressão tumoral e maior taxa de ressecção R0 (sem margens comprometidas) com ganho de sobrevida.⁽¹⁹⁾

CIRURGIA DE EMERGÊNCIA EM CÂNCER DE CÓLON

Cerca de 20% dos casos de tumor de cólon têm diagnóstico tardio e necessitam de cirurgia de emergência, seja devido a sangramento, perfuração ou obstrução.⁽²⁰⁾ As prioridades devem seguir a seguinte sequência: evitar as consequências graves (morte, sepse), realizar o melhor tratamento cirúrgico-oncológico possível e, por fim, assegurar o menor tempo de recuperação para o início de tratamento adjuvante, quando indicado.

Nos casos de obstrução de cólon esquerdo existem algumas opções de procedimentos

a serem adotados conforme a *expertise* da equipe e da experiência da instituição, além de se considerar também o quadro clínico e demais condições do paciente. Pode ser realizado apenas um estoma para descompressão ou a descompressão endoscópica com a colocação de um *stent* para melhora clínica e preparo de cólon, para então se proceder a cirurgia definitiva em um segundo tempo. Existe também a possibilidade de ser realizada a colectomia com linfadenectomia, caso as condições do paciente assim o permitam.

Já nas obstruções de cólon transversal e direito, a cirurgia definitiva de ressecção segmentar com anastomose primária tende a ser a forma segura e eficiente de conduzir estes casos.

CÂNCER DE RETO

Em geral existe uniformidade nos textos médicos sobre câncer de cólon e reto sob a égide de câncer colorretal, no entanto no que se refere aos aspectos comportamento, tratamento e prognóstico, existem muitas divergências, assim como em relação à função e qualidade de vida pós-tratamento entre o tratamento do câncer de cólon e o do reto.

O diagnóstico envolve o toque retal, pois, no caso de especialistas com boa experiência, a correlação com os demais exames de imagem é bastante alta, na ordem de 75%, e pode antecipar expectativas do paciente e familiares quanto ao que esperar do tratamento e suas consequências.

O exame endoscópico com biópsia define o diagnóstico, e é desejável que se proceda a colonoscopia completa para afastar doença maligna sincrônica ou mesmo outros pólipos adenomatosos. Nos casos de obstrução ou impossibilidade de passagem do colonoscópio a colografia por TC pode ser usada para avaliar o restante do cólon.

Nos casos de cirurgia de urgência, como por exemplo nas obstruções, a colonoscopia completa deve ser programada tão logo seja possível.

Estadiamento

No que se refere ao estadiamento, a gama de exames a serem realizados é basicamente a mesma, porém no caso do câncer de reto a ressonância pélvica é ponto chave para a decisão terapêutica, assim como o será para o controle pós-tratamento. A ultrassonografia transanal tridimensional é indicada nas lesões que estão entre T1 e T2, para adicionar acuidade à ressonância.

A ressonância magnética tem papel fundamental, visto que pode predizer uma margem circunferencial livre de doença, pois a fásia mesorretal é claramente identificada ao método. Também serve como fator prognóstico, uma vez que a distância da margem externa do tumor até a fásia mesorretal se correlaciona de maneira direta com a probabilidade de recidiva local.

A ressonância também é capaz de determinar a distância da margem distal do tumor para a superfície proximal do músculo

puborretal, também denominado anel anorretal. Esta medida será fundamental para determinar a segurança em realizar anastomoses colorretais baixas ou coloanais.

O comprometimento do músculo puborretal é geralmente indicativo da necessidade de se realizar uma amputação abdominoperineal, em casos refratários à terapêutica neoadjuvante.

Outros fatores prognósticos detectáveis por ressonância magnética incluem tumores T4, invasão vascular extramural e a visualização de depósitos tumorais no mesorreto, que podem ser difíceis de diferenciar de linfonodos.

É importante ressaltar que a identificação de um linfonodo comprometido é um grande desafio aos exames de imagem; as acurácies nesta determinação são de 55% a 74% para a TC, 67% a 78% para o US endoanal e 66% a 76% para a ressonância magnética.⁽²¹⁾

Para avaliar a doença metastática, a TC de tórax e abdome com contraste é o método de escolha, reservando-se a RM para dirimir dúvidas em imagens controversas da TC. No fígado podemos lançar mão de RM com contraste hepato específico, como é o caso do Gadoxetato Dissódico (Primovist®), que torna as imagens mais claras para diagnóstico.

O PET/CT é útil nos casos em que se tem doença metastática ressecável com intenção curativa com o objetivo de afastar a existência de outras lesões ainda não detectadas e assegurar uma cirurgia R0, ou seja, sem doença residual.

Em relação ao sistema TNM, revisto na sua oitava edição, as particularidades no câncer de reto incluem a definição de linfonodo positivo, que é aquele que contém mais de 20 *clusters* de células malignas ou metástases com mais de 0,2mm, sendo assim considerado como N1. Quando detectados depósitos tumorais, será N1c, e passa para estágio III. As metástases peritoneais são consideradas M1c.

Após o tratamento com neoadjuvância, comumente indicado nos tumores do reto, deverá se proceder a um reestadiamento, para então consolidar a decisão terapêutica. Este reestadiamento pode inclusive detectar uma resposta clínica completa e afetar sobremaneira a decisão terapêutica. Basicamente são os mesmos exames de estadiamento, realizados novamente.

Ressecção Transanal de Tumores de Reto

As indicações para retirada destas lesões por acesso transanal seguem a mesma regra das lesões excisadas por via endoscópica, ou seja, são lesões de comprometimento superficial, não ultrapassando, em profundidade, a porção superficial da camada submucosa do reto (pT1 e pSm1).

Estas técnicas podem também ser utilizadas para ressecções paliativas em tumores mais avançados, em pacientes com alta morbidade para ressecções mais extensas.

Para a adequada seleção das lesões a serem abordadas localmente, é importante

que se proceda a um estadiamento local preciso, que deve ser definido após o exame proctológico e o toque retal, com a complementação por ressonância magnética e ultrassonografia tridimensional transanal. Estes exames podem demonstrar, com um grau aceitável de acuidade, a invasão nas paredes do reto.⁽⁶⁾

Existem diversas técnicas empregadas para a excisão transanal dos tumores de reto, que abrangem desde a excisão por visualização direta usando afastadores e instrumentos convencionais, até as técnicas minimamente invasivas que atualmente estão em uso.

Utiliza-se uma espécie de retossigmoidoscópio metálico, posicionado no canal anal e fixado à mesa cirúrgica através de um braço metálico. O equipamento possui um sistema óptico conectado a uma câmera, assim como pequenos portais através dos quais se inserem as pinças cirúrgicas. É o chamado TEM (*transanal endoscopic microsurgery*) ou TEO (*transanal endoscopic operation*).

Em seguida, foi desenvolvida a plataforma TAMIS (*transanal minimally invasive surgery*), que prevê a utilização de um dispositivo descartável composto por tubo de silicone que é plugado ao ânus; a este tubo é sobreposta uma tampa também siliconada, na qual serão feitos furos para passagem das pinças cirúrgicas e de uma microcâmera (Figura 4). Este método é menos traumático para os esfíncteres anais e possibilita uma boa manipulação das pinças pelo cirurgião.⁽²²⁾

Em todos os métodos aqui descritos a lesão é marcada e, em seguida, ressecada com margem de segurança, sendo excisadas todas as camadas da parede do reto até a gordura perirretal, conhecida como excisão *full thickness*. Em seguida são dados pontos para fechamento do defeito na parede retal. Este procedimento deve ser realizado por cirurgião especialista com experiência no método (Figura 4 A e B).

Com o envio desse disco da parede retal, contendo a lesão com margem de segurança, para o laboratório, o estudo histopatológico

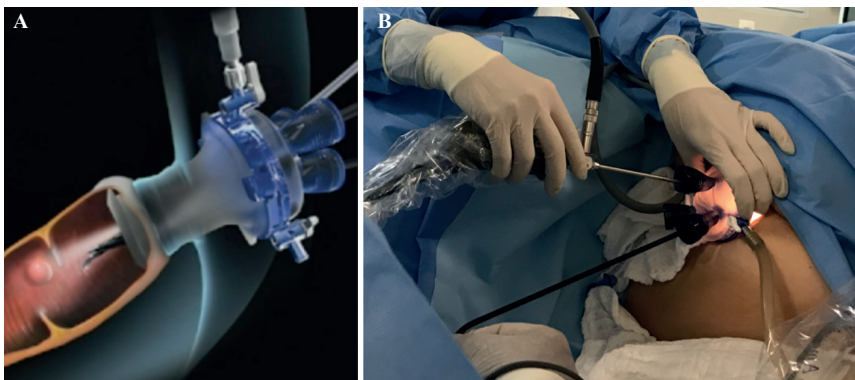


Figura 4

A. TAMIS (*transanal minimally invasive surgery*). Gel Point Path Transanal (Applied Medical, California, USA) B. Auxiliar segura a câmera e cirurgião manipula a pinça cirúrgica (acervo do autor)

será preciso com relação ao grau de invasão na parede retal. Essa informação determina, ou não, se este tratamento é satisfatório para ser considerado curativo.

Nesse sentido, para a ratificação de um procedimento curativo é necessário observar no estudo anatomopatológico vários aspectos, como a ausência de baixa diferenciação, de invasão linfática ou vascular, de depósitos tumorais ou invasão submucosa profunda. Tais características, quando presentes, demonstram um elevado risco de metástase linfonodal regional ou mesmo de recidiva local.

Esta abordagem oferece aos pacientes com tumores de bom prognóstico a preservação do reto, além de uma ótima qualidade de vida pela preservação da boa função evacuatória.⁽²³⁾

Nos casos em que estas características de mau prognóstico são detectadas, a cirurgia “de resgate” com a excisão total do mesorreto deverá ser realizada o quanto antes.

Os tumores do terço superior do reto, ou acima da reflexão peritoneal, também conhecidos como intraperitoneais, não têm seu resultado oncológico melhor com uso de neoadjuvância, estando esta proscrita nestas situações.

Neoadjuvância em Tumores do Reto

A neoadjuvância tem como objetivo reduzir as dimensões tumorais, colaborando para uma ressecção R0 do tumor, reduzindo assim a incidência de recidiva local (RL).

Uma metanálise de 2019 avaliou 5 estudos com 3.381 pacientes submetidos a cirurgia para câncer retal sem quimioterapia neoadjuvante ou terapia de radiação. Este estudo constatou que, apesar das taxas semelhantes de T3/4 e linfonodos positivos, os tumores de reto proximal estavam associados a menor risco de RL quando comparados aos do terço médio e inferior.⁽²⁴⁾

A radioterapia de curto prazo (*short course* RT) também foi confrontada com a cirurgia imediata (cirurgia *up-front*), e as taxas de recidiva não mostraram diferença estatisticamente significativa para tumores do terço proximal.⁽²⁵⁾

O estudo PROSPECT publicado recentemente não focou exclusivamente pacientes com câncer retal superior, mas apresentou um paradigma de tratamento alternativo que merece mais estudos e pode ser potencialmente extrapolado para essa população de pacientes.

Trata-se de um estudo randomizado multicêntrico e de não inferioridade de 1.194 pacientes. Todos os pacientes tinham câncer retal T2 com linfonodos positivos (Ec III), T3 negativos para linfonodos, ou T3 com linfonodos positivos, nos quais optou-se por quimioterapia neoadjuvante, seguida de cirurgia preservadora de esfíncter como a abordagem correta. Vale ressaltar que pacientes com tumores T4, linfonodos com mais de 10mm no eixo curto ou tumores com menos de 3mm da margem mesorretal na ressonância magnética foram excluídos.

Os pacientes foram randomizados (585 para FOLFOX – 5-fluorouracil, leucovorina e oxaliplatina-pré-operatória *versus* 543 para QT-RXT padrão de longo curso inicial). Os pacientes no braço FOLFOX receberam 6 ciclos de FOLFOX seguidos de reestadiamento. Os casos em que o tumor diminuiu de volume em menos de 20%, os pacientes receberam quimiorradioterapia (9,1% dos pacientes receberam isso). Quando o tumor diminuiu de tamanho em pelo menos 20%, os pacientes eram então encaminhados a cirurgia.

A estratégia FOLFOX mostrou-se não inferior à quimiorradioterapia convencional em sobrevida livre de doença em 5 anos, que foi de 80,8% no grupo FOLFOX *versus* 78,6% no grupo de quimiorradioterapia convencional. A sobrevida global foi de 89,5% no grupo FOLFOX *versus* 90,2% no grupo convencional. A taxa de RL em 5 anos foi de 1,8% no grupo FOLFOX *versus* 1,6% no grupo de quimiorradioterapia pré-operatória convencional, sugerindo que é seguro poupar estes pacientes das sequelas da radioterapia.⁽²⁶⁾

Terapia Neoadjuvante Total ou TNT

Os tumores dos terços médio e inferior, especialmente os de risco para terem a indicação de uma amputação abdominopérineal, tem boa chance de regressão significativa, ou até mesmo completa, com esta terapia. Ela é utilizada quando o objetivo foca a preservação do órgão.

O conceito de TNT emergiu inicialmente com o intuito de complementação de todo o regime programado para quimioterapia, sem que as complicações operatórias e pós-operatórias interferissem na complementação do regime quimioterápico (QT adjuvante). Desta forma, toda a dose de quimioterapia e radioterapia programada é administrada ao paciente antes da cirurgia com intenção curativa.

Existem basicamente dois tipos de estratégia para TNT, sendo a quimioterapia precedendo a radioterapia (QT de indução) ou após a radioterapia (QT de consolidação). Quanto à radioterapia, esta pode obedecer também a dois esquemas, sendo o primeiro de radioterapia de longo curso, associada a radiosensibilização (geralmente 25 frações) ou radioterapia de curso rápido (5 doses mais elevadas em menos de 08 dias).

Esta abreviação do tempo de radioterapia, estudada no RAPIDO trial, pode facilitar a quimioterapia de consolidação mais precoce, combatendo a possibilidade de metástases com maior brevidade; seus resultados apontam para 28% de resposta clínica completa *versus* 14% com a quimiorradioterapia convencional. Vale acrescentar que a toxicidade do esquema não é significativamente superior ao esquema convencional de neoadjuvância.⁽²⁷⁾

A atualização do substancial estudo OPRA trial realizado no Memorial Sloan Kettering Cancer Center nos EUA mostrou a superioridade da quimioterapia de consolidação para resposta completa e

preservação do órgão, atingindo a marca de 41,1% de respostas clínicas completas ao esquema de TNT com QT de consolidação. Destes, 77% dos pacientes tiveram sucesso com a preservação do reto após 3 anos de intenso acompanhamento clínico protocolar (*watch and wait*).⁽²⁸⁾

A abordagem de esperar e observar (*watch and wait*), proposta pela brilhante coloproctologista brasileira Angelita Habr-Gama, prevê um protocolo de acompanhamento minucioso, que veio sendo aprimorado através do tempo, após sua publicação inicial em 1998, dos pacientes que apresentam resposta clínica completa após tratamento inicial com quimio e radioterapia.⁽²⁹⁾

Portanto, a utilização do TNT, nos moldes propostos pelo OPRA trial, aumenta significativamente os índices de resposta clínica completa conferindo aos pacientes uma menor taxa de estomas definitivos, maior taxa de preservação de órgão e melhor sobrevida global.⁽²⁸⁾

Sobrevida

Metanálises e ensaios prospectivos mostraram melhora da sobrevida livre de doença em pacientes com câncer retal tratados com esquemas de TNT em comparação com esquemas de neoadjuvância combinados com quimioterapia adjuvante. No estudo TIMING, a sobrevida livre de doença de 5 anos foi aumentada nos grupos de estudo que receberam qualquer número de ciclos de quimioterapia de consolidação (76% a

86%) em comparação com aqueles que não receberam nenhum (50%; $p = 0,004$), mas não houve diferenças na sobrevida global.

O resultado de 7 anos do estudo PRODIGE-23 foi apresentado no Congresso da American Society of Clinical Oncology (ASCO). O braço de TNT FOLFIRINOX (ácido folínico, fluorouracil, cloridrato de irinotecano e oxaliplatina) do estudo mostrou um aumento na sobrevida livre de doença de 7,9%; na sobrevida global, de 6,9%, e na sobrevida livre de metástase, de 9,9% em comparação com o resultado da quimiorradioterapia convencional de longo curso.⁽³⁰⁾

Cirurgia Minimamente Invasiva

Com relação às vantagens da cirurgia minimamente invasiva para tratamento do câncer de cólon, cada item já foi aqui descrito, porém no caso de câncer de reto a abordagem robótica veio trazer ainda mais peculiaridades. À luz dos *trials*, resultados oncológicos e resultados iniciais pós-operatórios precoces não apresentam superioridade significativa, ao passo que em tumores distais e com risco de margem de ressecção circunferencial positiva a plataforma robótica apresenta resultados superiores. Margem circunferencial positiva robótica ocorreu em 7,3% de 288 pacientes, ao passo que em cirurgia convencional este fator negativo ocorreu em 17,6% dos pacientes.⁽³¹⁾

Porém qualquer cirurgia que tenha proficiência em cirurgia robótica, devidamente

treinado e certificado pelos órgãos competentes, ao utilizar a plataforma robótica para uma dissecação mesorretal pélvica, especialmente em indivíduos de sexo masculino (pelve estreita) e obesos (reto / tumor volumoso), logo percebe a melhora que esta oferece nas condições técnicas de dissecação, observação do campo operatório, e a facilidade para proceder a dissecação distal, até atingir o plano muscular do assoalho pélvico. Além de contar com a melhor ergonomia de operar em um console de controles fáceis, acessíveis e uma visão tridimensional (3D) de alta definição de imagem.

CONCLUSÃO

Concluindo, podemos afirmar que tanto as estratégias de prevenção como o estadiamento e tratamento do câncer colorretal

passam por constante evolução, contemplando um maior número de pacientes diagnosticados com tumores cada vez mais precoces e de melhor prognóstico. Estudos em progressão identificam novos e melhores caminhos para o tratamento.

Estratégias de tratamento sempre definidas em reuniões multidisciplinares de *experts* em cirurgia oncológica colorretal, oncologia gastrointestinal, patologia clínica, radiologia pélvica, radioterapia pélvica, psicologia clínica, radiologia intervencionista oncológica, clínica da dor e medicina paliativa entre outras que podem ser convocadas conforme o caso, vêm apresentando cada vez melhores resultados e melhor qualidade de vida aos pacientes tratados, embora o CCR ainda represente um grande desafio aos grupos multidisciplinares.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCa, 2022.
2. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004; 240:711-7; discussion 717-8.
3. Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg* 2008. 95(8):1029-36.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. V.2.2023. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf. Acesso em 24 de junho de 2024.
5. Lang CA, Ransohoff DF. Fecal occult blood screening for colorectal cancer. Is mortality reduced by chance selection for screening colonoscopy? *JAMA* 1994. 271(13):1011-3.
6. American Cancer Society revisado em 24 de janeiro de 2024. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/staged.html>. Acesso em 08 de junho de 2024.
7. Shinji S, Yamada T, Matsuda A et al. Recent Advances in the Treatment of Colorectal Cancer: A Review. *J Nippon Med Sch* 2022; 89 (3): 247.
8. Vogel JD, Felder SI, Bhama AR, Weiser MD, Chang GJ et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum* 2022; 65: 148-177.

9. Chalabi M, Verschoor YL, Tan PB, Balduzzi S, Van Lent AU, Grootcholten C, Dokter S, Büller NV, Grotenhuis BA, Kuhlmann K, Burger JW, Huijbregtse IL, Aukema TS, Hendriks ER, Oosterling SJ, Snaebjornsson P, Voest EE, Wessels LF, Beets-Tan RG, Van Leerdam ME, Schumacher TN, van den Berg JG, Beets GL, Haanen JB. Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer. Niche-2 trial. *N Engl J Med.* 2024 Jun 6;390(21):1949-1958.
10. Del Paggio JC, Peng Y, Wei X, et al. Population-based study to re-evaluate optimal lymph node yield in colonic cancer. *Br J Surg.* 2017;104:1087-1096.
11. Basilio P, Fonseca LMB. Detecção de linfonodo-sentinela no câncer colorretal. *Arq Gastroenterol, São Paulo, v.43, n.3: p.163-167, 2006.*
12. Deijen CL, Vasmel JE, de Lange-de Klerk ESM, et al.; COLOR (Colon cancer Laparoscopic or Open Resection) Study Group. Ten-year outcomes of a randomised trial of laparoscopic versus open surgery for colon cancer. *Surg Endosc.* 2017;31:2607-2615.
13. Green BL, Marshall HC, Collinson F, et al. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg.* 2013;100:75-82.
14. Cuk P, Kjær MD, Mogensen CB et al. Short-term outcomes in robot-assisted compared to laparoscopic colon cancer resections: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2022; (36):32-46.
15. Seymour MT, Morton D. International FOxTROT Trial Investigators. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clin Oncol.* 2019;15(suppl):3504-3504.
16. Karoui M, Rullier A, Piessen G, et al; for PRODIGE 22 investigators/collaborators. Perioperative FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 plus cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II and III colon cancers: a phase II multicenter randomized controlled trial (PRODIGE 22). *Ann Surg.* 2020;271:637-645.
17. Jensen LH, Kjaer ML, Larsen FO et al; Phase III randomized clinical trial comparing the efficacy of neoadjuvant chemotherapy and standard treatment in patients with locally advanced colon cancer: The NeoCol trial. *JCO* 2023;41,17 suppl. LBA3503.
18. Starling N, Newmann K, Colwell B, Strickler JH; AZUR-2, a phase III, open-label, randomized study of perioperative dostarlimab monotherapy vs standard of care in previously untreated patients with T4N0 or stage III dMMR/MSI-H resectable colon cancer. *JCO, 2024;42, 3_suppl, TPS240*
19. Krishnamurthy DM, Hawkins AT, Wells KO, et al. Neoadjuvant radiation therapy in locally advanced colon cancer: a cohort analysis. *J Gastrointest Surg.* 2018;22:906-912.
20. Hogan J, Samaha G, Burke J, et al. Emergency presenting colon cancer is an independent predictor of adverse disease-free survival. *Int Surg.* 2015;100:77-86.
21. Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, et al. Imaging for predicting the risk factors—the circumferential resection margin and nodal disease—of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR.* 2005;26:259-268.
22. Atallah S, Albert M & Larach S. Transanal minimally invasive surgery: a giant leap forward. *Surg Endosc* 2010 24:2200-2205.
23. Smits LJ, Van Lieshout AS, Grüter AAJ, et all. Multidisciplinary management of early rectal cancer – The role of surgical local excision in current and future clinical practice, *Surgical Oncology* 2020 (40) #101687.
24. Clancy C, Flanagan M, Marinello F, O'Neill BD, McNamara D, Burke JP. Comparative oncologic outcomes of upper third rectal cancers: a meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2019;18:e361-e367.
25. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al; Dutch Colorectal Cancer Group. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg.* 2007;246:693-701.

26. Schrag D, Shi Q, Weiser MR, et al. Preoperative treatment of locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med.* 2023;389:322-334. PROSPECT TRIAL.
 27. 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;22:29-42.
 28. Thompson HM, Omer DM, Lin S, et al. Organ Preservation and Survival by Clinical Response Grade in Patients With Rectal Cancer Treated With Total Neoadjuvant Therapy: A Secondary Analysis of the OPRA Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2024;7(1):e2350903. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.50903
 29. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U Jr, et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum.* 1998;41:1087-1096.
 30. Conroy T, Etienne P-L, Rio E, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: 7-year results of the PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol.* 2023;41:LBA3504-LBA3504.
 31. Cardelli S, Stocchi L, Merchea A, Colibaseanu D, DeLeon M, Mishra N, Hancock K, Larson DW Comparative Outcomes of Robotic Versus Open Proctectomy for Rectal Cancer at High Risk of Positive Circumferential Resection Margin. *Diseases of the Colon & Rectum (C):*10.1097/DCR.0000000000003466, August 06, 2024.
-