

Evidências científicas sobre o manejo do adenocarcinoma retal

Scientific evidence on the management of rectal adenocarcinoma

DOI:10.34119/bjhrv5n1-033

Recebimento dos originais: 08/12/2021

Aceitação para publicação: 11/01/2022

Karinne Nancy Sena Rocha

Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).
Rua Catorritas, 185, apto 401. Vila Clóris. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil. CEP:
31744125.
E-mail: ka_s.rocha@hotmail.com

Letícia Hermont Azevedo

Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).
Rua Rosais, 177, apto 703. Padre Eustáquio. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil. CEP:
30720130.
E-mail: leticiahermont.med@gmail.com

Michelle Paz De Araujo

Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).
Rua Nestor Soares de Mello, 291, apto 201. Palmares. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil.
E-mail: mipaz.araujo@gmail.com

Wesley Rodrigues Oliveira

Acadêmico do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-
BH).
Rua José Sotero Diniz, 68. Monte Carlo. Santa Luzia. Minas Gerais. Brasil. CEP: 33172170.
E-mail: wesley.r.oliveira@gmail.com

Camila Bicalho Murta

Acadêmica do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-
BH).
Rua Raul Pompeia, 264. São Pedro. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil. CEP: 30330080.
E-mail: camilabicalho17@gmail.com

Laís Soares Marques

Acadêmica do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-
BH).
Rua Professor Hermínio Guerra, 108. Itapoã. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil. CEP:
31710040. L
E-mail: aisoaresmarques@gmail.com

Ana Beatriz Carvalho Drumond

Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
(FCMMG).
Rua Patagônia, 927. Belo Horizonte. Minas Gerais. CEP: 30320135.
E-mail: aninhac.drumond@hotmail.com

Nadábia Ferreira Alves

Acadêmica do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH).

Av. Portugal, 5200. Bloco 6, apto 103. Itapoã. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil. CEP: 31710400.

E-mail: nadabiaferreira@gmail.com

Daniel Zanini Bernardino De Souza

Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).

Rua Castro Maia, 126, apto 302. São Bento. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil. CEP: 30360220.

E-mail: Danzaninib@gmail.com

RESUMO

A ressecção cirúrgica é a base da terapia curativa para o adenocarcinoma retal, a cirurgia por si só fornece uma alta taxa de cura apenas para pacientes em estágio inicial da doença, a adição de quimioterapia e radioterapia antes e depois da cirurgia parece melhorar o prognóstico da doença. A radioterapia emergiu como um componente importante da terapia adjuvante para câncer retal por causa dos padrões distintos de falha após a ressecção. A terapia neoadjuvante em vez de adjuvante, quimiorradioterapia de longa duração ou RT de curta duração sozinha, é uma abordagem preferida para pacientes com transmural ou tumores com nódulo-positivo, principalmente se estiverem baixos no reto e para aqueles com fáschia mesorretal positiva ou ameaçada. As vantagens da abordagem neoadjuvante incluem melhor controle local, uma maior probabilidade de cirurgia para salvar o esfíncter, um menor risco de disfunção intestinal pós-tratamento e um menor risco de estenose anastomótica.

Palavras-chave: Adenocarcinoma, Quimioterapia Adjuvante, Terapia Neoadjuvante.

ABSTRACT

Surgical resection is the mainstay of curative therapy for rectal adenocarcinoma, surgery alone provides a high cure rate only for patients at an early stage of the disease, the addition of chemotherapy and radiotherapy before and after surgery seems to improve the prognosis of the disease. Radiotherapy has emerged as an important component of adjuvant therapy for rectal cancer because of the distinct patterns of failure after resection. Neoadjuvant therapy rather than adjuvant, long-term chemoradiotherapy, or short-term RT alone is a preferred approach for patients with transmural or node-positive tumors, particularly if they are low in the rectum and for those with positive or threatened mesorectal fascia. Advantages of the neoadjuvant approach include better local control, a greater likelihood of surgery to save the sphincter, a lower risk of post-treatment bowel dysfunction, and a lower risk of anastomotic stenosis.

Keywords: Adenocarcinoma, Chemotherapy, Adjuvant, Neoadjuvant Therapy.

1 INTRODUÇÃO

A ressecção cirúrgica é a base da terapia curativa para o adenocarcinoma retal. No entanto, a cirurgia por si só fornece uma alta taxa de cura apenas para pacientes em estágio

inicial (estágio I) doença. Muitos ensaios clínicos randomizados tentaram melhorar os resultados da cirurgia apenas por meio da adição de quimioterapia e radioterapia (RT), antes e depois da cirurgia. A RT emergiu como um componente importante da terapia adjuvante para câncer retal por causa dos padrões distintos de falha após a ressecção. Em contraste com o câncer de cólon, no qual o padrão de falha é predominantemente metástases distantes, o local da primeira falha em pacientes submetidos à cirurgia para câncer retal é igualmente distribuído localmente (ou seja, pelve) e em locais distantes (por exemplo, fígado, pulmão)¹.

A maioria dos primeiros estudos de terapia de modalidade combinada em câncer retal avaliou RT pós-operatória com ou sem quimioterapia. Mais recentemente, o foco mudou para a aplicação pré-operatória (neoadjuvante) de quimiorradioterapia combinada. A quimiorradioterapia neoadjuvante em vez de adjuvante é preferida para pacientes com transmural (T3/4) ou tumores com linfonodo positivo, principalmente se estiverem baixos no reto. As vantagens dessa abordagem incluem melhor controle local, maior probabilidade de cirurgia para salvar o esfíncter, menor risco de disfunção intestinal pós-tratamento (sujidade, evacuações frequentes) e menor risco de estenose anastomótica crônica. No entanto, a cirurgia inicial ainda é utilizada na prática clínica, especialmente para pacientes cuja avaliação pré-operatória do estadiamento local não consegue distinguir entre tumores clínicos (c) T2 / 3 e cT3N0 proximal tumores, para os quais a RT pode não ser recomendada após a excisão total do mesorretal (TME)¹. Abordagens de tratamento neoadjuvante para adenocarcinoma retal, o papel da quimioterapia adjuvante em pacientes que receberam terapia neoadjuvante, avaliação de estadiamento pré-operatório, tratamento cirúrgico de adenocarcinoma retal, tratamento de doença localmente avançada irresssecável ou localmente recorrente, tratamento de cânceres de células escamosas retais (que são tratados de forma semelhante aos cânceres anais, com quimiorradioterapia definitiva).

O presente artigo tem como objetivo informar sobre as evidências científicas atuais sobre a terapia adjuvante para adenocarcinoma retal ressecado em pacientes que não recebem terapia neoadjuvante para auxiliar médicos e profissionais da área da saúde a manejar esses pacientes em estágio oncológico.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com meta-análise, realizado de forma descritiva. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram

conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Adenocarcinoma; Chemotherapy, Adjuvant; Neoadjuvant Therapy. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 20 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1983 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre a terapia adjuvante para adenocarcinoma retal ressecado em pacientes que não recebem terapia neoadjuvante. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Como esse estudo foi uma revisão sistemática, ele não requer a aprovação da Pesquisa na Instituição do Comitê de Ética.

3 DESENVOLVIMENTO

As indicações para terapia adjuvante para a maioria dos pacientes com câncer retal em estágio II ou III que vão diretamente para a cirurgia transabdominal, sugere-se terapia de modalidade combinada pós-operatória (uma combinação de quimioterapia à base de fluoropirimidina mais radioterapia pélvica concomitante [RT]) em vez de cirurgia sozinha, mesmo se uma excisão mesorretal total (TME) foi realizada. Para pacientes com tumores T3N0 com margem negativa após TME que não fizeram quimiorradioterapia pré-operatória e que desejam evitar a toxicidade potencial da RT pós-operatória, o escore de recorrência de 12 genes pode ser usado para estratificar os indivíduos em categorias de risco superior versus inferior. Para pacientes cujos tumores se enquadram na categoria de menor risco e que estão dispostos a aceitar que o teste ainda contém incertezas relacionadas à sua validação preditiva, a vigilância sem quimiorradioterapia pós-operatória ou quimioterapia isolada é uma opção.

A terapia neoadjuvante em vez de adjuvante (quimiorradioterapia de longa duração ou RT de curta duração sozinha) é uma abordagem preferida para pacientes com transmural (T3/4) ou tumores com nódulo-positivo, principalmente se estiverem baixos no reto e para aqueles com fáschia mesorretal positiva ou ameaçada. As vantagens da abordagem neoadjuvante incluem melhor controle local (mesmo no cenário de TME ideal), uma maior probabilidade de cirurgia para salvar o esfíncter, um menor risco de disfunção intestinal pós-tratamento (sujidade, evacuação frequente) e um menor risco de estenose anastomótica. Esta abordagem é consistente com as diretrizes baseadas em consenso publicadas da NCCN. No entanto, outros discordam. Diretrizes atualizadas de 2017 para tratamento de câncer retal da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) sugerem que a terapia neoadjuvante é apropriada para tumores transmuralis com > 5 mm de invasão extramural, mas que a cirurgia inicial é preferida para casos com <5 mm de invasão extramural².

Os pacientes com câncer retal localmente avançado que são submetidos a quimiorradioterapia neoadjuvante ou RT de curta duração se beneficiam da adição de quimioterapia sistêmica, que normalmente é administrada após a ressecção. Cada vez mais, a "terapia neoadjuvante total", na qual o tratamento pré-operatório inclui não apenas RT, mas também quatro meses de quimioterapia sistêmica (que de outra forma seria administrada após a ressecção), é uma alternativa razoável à quimiorradioterapia de longo curso isolada para pacientes com câncer retal localmente avançado que estão em alto risco de uma ressecção positiva de margem (ou seja, doença de T4 ou uma fáschia mesorretal envolvida), bem como para aqueles com doença claramente positiva de nódulo e um tumor retal baixo, dada a maior adesão à quimioterapia (que aumenta a capacidade de administrar o curso recomendado de quimioterapia), o controle local melhorado e a capacidade de considerar o tratamento não operatório. Estudos não sugerem essa estratégia em pacientes com câncer localmente avançado de menor risco (ou seja, doença T3N0 precoce sem uma fáschia mesorretal ameaçada) porque esses pacientes podem não precisar de quimioterapia. A terapia adjuvante pós-operatória geralmente é omitida em pacientes que receberam quatro meses de quimioterapia sistêmica pré-operatória em conjunto com RT.

Após a cirurgia sozinha, a falha local é um componente da primeira recidiva em menos de 10% dos pacientes com adenocarcinomas T1 a T2, em 15 a 35% daqueles com doença em estágio T3N0 e em 45 a 65% dos aqueles com doença de linfonodo positivo em estágio T3/4³. Significativamente menos recorrências locais (geralmente <10%) são relatadas em séries utilizando TME (4 a 12%). A morbidade associada à falha local é substancial, e os

procedimentos de resgate geralmente requerem cirurgia extensa, possivelmente incluindo exenteração pélvica, que pode ser (mas não necessariamente) curativa.

A Capecitabina oral (825 mg/m² duas vezes ao dia, cinco dias por semana) é um substituto aceitável para FU por infusão durante a quimiorradioterapia concomitante, particularmente para pacientes para os quais a colocação da porta não é uma opção. Os dados disponíveis de estudos randomizados apóiam a equivalência terapêutica de longo prazo da capecitabina oral diária e FU intravenosa concomitante durante a RT para terapia neoadjuvante, embora com um perfil de toxicidade diferente. A Capecitabina é um pró-fármaco de fluoropirimidina ativo por via oral que foi projetado para simular a infusão contínua de FU, evitando o custo, a inconveniência e o risco de manter um cateter central para IVP. A conversão de capecitabina em FU ativa requer três enzimas diferentes, uma das quais (timidina fosforilase) está presente em concentrações mais altas em tumores (particularmente câncer colorretal) do que no tecido normal. Como resultado desta seletividade do tumor, proporções significativamente maiores de tumor para plasma de FU são alcançadas com capecitabina do que com FU intravenoso⁴.

Estudos recomendam um curso de quimioterapia adjuvante além da quimiorradioterapia após a ressecção do adenocarcinoma retal. Para o componente de quimioterapia da terapia adjuvante, a base de evidências para selecionar um regime ideal é esparsa. Vários regimes são aceitáveis, extrapolando a experiência no tratamento adjuvante do câncer de cólon. Estes incluem o regime de Gramont de infusão de FU e LV de curto prazo, capecitabina de agente único ou um regime à base de oxaliplatina como é usado para câncer de cólon positivo para nódulo. De acordo com as diretrizes do NCCN⁵, sugere-se o uso de um regime contendo oxaliplatina para aqueles com T4 ressecado ou tumores com linfonodo positivo e o uso de um regime baseado em fluoropirimidina para outros. No entanto, os médicos devem estar cientes de que a evidência de que os regimes contendo oxaliplatina são melhores do que a quimioterapia não contendo oxaliplatina no cenário adjuvante do câncer retal é limitada. Os regimes à base de irinotecano não devem ser usados.

A maioria dos medicamentos de quimioterapia é administrada com base na área de superfície corporal. As doses para pacientes obesos às vezes são calculadas com base no peso corporal ideal, e não no real, uma prática para a qual não há base científica. A subdosagem de quimioterapia pode ter consequências clínicas adversas para pacientes obesos com câncer retal, como foi demonstrado no ensaio INT 0114. As diretrizes da ASCO recomendam que as doses de quimioterapia citotóxica com base no peso total sejam usadas para tratar pacientes obesos com câncer, particularmente quando o objetivo do tratamento é a cura⁶. Embora melhorias no

controle local e na sobrevida tenham sido alcançadas com o uso de terapia de modalidade combinada adjuvante, morbidades relacionadas ao tratamento aguda e tardia também foram observadas.

Para pacientes com tumores T3N0 com margem negativa após TME que não fizeram quimiorradioterapia pré-operatória e que desejam evitar a toxicidade potencial da RT pós-operatória, especialmente em mulheres que desejam ter filhos, o gene 12 O score de recorrência pode ser usado para estratificar os indivíduos em categorias de risco mais alto e mais baixo. Para pacientes cujos tumores se enquadram na categoria de risco mais baixo e que estão dispostos a aceitar a incerteza quanto à capacidade do teste de prever o valor da quimioterapia, a vigilância sem quimiorradioterapia pós-operatória ou quimioterapia sozinha é uma opção. Não está claro se há uma população de pacientes com câncer retal de nódulo negativo cujo prognóstico é tão bom que a terapia adjuvante pode ser totalmente omitida. Entre os pacientes com câncer de cólon em estágio II, os testes de expressão gênica, como o ensaio de score de recorrência de 12 genes (o ensaio de câncer de cólon Oncotype DX), são usados em uma tentativa de refinar ainda mais a estratificação prognóstica além do possível com características clínico-patológicas convencionais e auxiliar em decisões sobre quimioterapia adjuvante. Dados do projeto The Cancer Genome Atlas (TCGA) sugerem que os cânceres retais e de cólon têm padrões semelhantes de alteração genômica, o que implica que os parâmetros de pontuação de recorrência que foram estabelecidos para o câncer de cólon podem ser significativos para o câncer retal também. A utilidade do score de recorrência de 12 genes no câncer retal foi abordada em um estudo de 297 pacientes que foram inscritos no ensaio TME holandês e foram tratados principalmente com cirurgia apenas⁷. No geral, 182 pacientes morreram, incluindo 120 que morreram após uma recorrência do câncer retal.

Embora uma cirurgia mais radical seja preferida, pacientes selecionados (ou seja, aqueles com doença comórbida, recusa de ressecção principal) com câncer retal incompletamente ressecado mais profundo do que T1 podem ser tratados com excisão local; nesses casos, sugerimos quimiorradioterapia pós-operatória, com ou sem quimioterapia, se o paciente tolerar. Se esta abordagem for escolhida, uma vigilância cuidadosa pós-tratamento é obrigatória. Além disso, todos os pacientes submetidos à excisão local devem ser acompanhados de perto por tempo indeterminado, pois quase um terço das recorrências locais ocorrem mais de cinco anos após a ressecção.

Pacientes com câncer retal precoce que apresentam características não agressivas podem ser tratados com excisão local, incluindo as abordagens transanal, transesfíncteriana e parassacral posterior. A excisão local permite a remoção do tumor e do tecido retal adjacente

em uma amostra sem fragmentação do tumor e permite a avaliação das margens com tinta, diferenciação histológica, envolvimento vascular e profundidade de invasão. Essa abordagem geralmente é reservada para pacientes com lesões T1 bem diferenciadas, com menos de 3 cm de diâmetro, localizadas no meio do reto distal e sem invasão linfovascular. Embora uma cirurgia mais radical seja preferida, pacientes selecionados (ou seja, aqueles com doença comórbida, recusa de ressecção principal) com câncer retal incompletamente ressecado mais profundo do que T1 podem ser tratados com excisão local se usado em conjunto com radioterapia (RT) ou quimioterapia.

A terapia de radiação modulada por intensidade (IMRT) é uma forma avançada de terapia de radiação conformada tridimensional (3D-CRT) que altera a intensidade da radiação em diferentes partes de um único feixe de radiação enquanto o tratamento é entregue. IMRT depende de recursos de controle de computador para maximizar a distribuição de radiação para o volume de tratamento planejado, minimizando a radiação para o tecido normal fora do alvo. Os possíveis benefícios do tratamento do câncer retal com IMRT incluem aumento da dose de radiação para o alvo e redução da dose para os tecidos normais circundantes. Estudos dosimétricos comparando IMRT com técnicas tradicionais em câncer retal mostraram reduções clinicamente significativas na dose para o intestino, bem como para a bexiga, ossos pélvicos e cabeças femorais, enquanto também alcançaram cobertura alvo superior, homogeneidade de dose e conformalidade. A implementação bem-sucedida de IMRT no tratamento pré-operatório (neoadjuvante) do câncer retal foi relatada por várias instituições. Embora menos dados estejam disponíveis, a IMRT também foi integrada com segurança e sucesso ao tratamento adjuvante do câncer retal em pacientes que não foram submetidos à RT pré-operatória. Estudos dosimétricos relatam que a terapia com prótons reduz a exposição da medula óssea, bexiga e intestino delgado em comparação com IMRT e 3D-CRT⁸. Há pouca experiência clínica com o uso da terapia com prótons, e essa modalidade exigirá mais investigação clínica para determinar seu benefício final.

4 DISCUSSÃO

Os ensaios clínicos randomizados consistentemente mostram controle local significativamente melhor e tempos mais longos para falha local usando RT adjuvante de fracionamento convencional em pacientes com câncer retal em estágio II ou III ressecado; no entanto, um benefício de sobrevivência não foi demonstrado. Por outro lado, uma série de ensaios clínicos randomizados realizados nas décadas de 1980 e 1990 estabeleceram um benefício para a quimioterapia à base de fluoropirimidina, com ou sem RT, após a ressecção do

estágio II ou III adenocarcinoma retal em termos de sobrevida livre de doença (SLD), sobrevida específica por causa ou ambos em comparação com cirurgia isolada ou cirurgia seguida de RT⁹. No entanto, muitos desses estudos usaram quimioterapia que seria considerada inferior pelos padrões modernos, e muito poucos deles compararam diretamente a quimioterapia adjuvante com a quimiorradioterapia concomitante.

Tumoral Gastrointestinal Grupo de Estudo protocolo (GITSG) 7175 distribuídos aleatoriamente 227 pacientes com completamente ressecada Dukes B2 e C cancro rectal a um dos quatro braços⁹, observação, RT pós-operatória apenas (40 ou 48 Gy), apenas quimioterapia (semustina [metil-CCNU] mais fluorouracil [FU]) e RT pós-operatória (40 ou 44 Gy) com FU simultâneo seguido por quimioterapia de manutenção usando FU e metil-CCNU. Os pacientes tratados com quimiorradioterapia tiveram uma taxa de recorrência significativamente menor do que aqueles que se submeteram à cirurgia sozinha (33 contra 55%), e após oito anos de acompanhamento, eles tiveram uma sobrevida significativamente maior. Este foi um dos poucos estudos que comparou diretamente a quimioterapia adjuvante isolada com a quimiorradioterapia concomitante; as diferenças entre os dois grupos não foram estatisticamente significativas.

Dois estudos randomizados subsequentes mostraram que metil-CCNU não produz um benefício aditivo para RT mais FU no cenário adjuvante. Metil-CCNU não é mais utilizado em regimes de quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer colorretal. Um segundo grande ensaio da Mayo Clinic / North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) distribuiu aleatoriamente 204 pacientes com câncer retal em estágio II e III de alto risco completamente ressecado para RT pós-operatório sozinho (45 a 50,4 Gy) ou com FU simultâneo, que foi precedido e seguido por um ciclo de FU e metil-CCNU¹⁰. Não houve braço de controle cirúrgico apenas. Em um acompanhamento médio de mais de sete anos, a quimiorradioterapia foi associada a uma redução significativa de 47 por cento no risco de recidiva e uma redução de 36% no risco de morte relacionada ao câncer em comparação com a RT isolada. As taxas de recorrência local diminuíram 46% e a probabilidade de desenvolver metástases à distância diminuiu 37%.

O National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) designou aleatoriamente 555 pacientes com câncer retal Dukes B e C ressecados em um dos três braços: apenas observação, apenas quimioterapia adjuvante (metil-CCNU, vincristina e FU [MOF]), ou RT pós-operatória (46 a 47 Gy). Nenhum grupo recebeu quimiorradioterapia pós-operatória. Houve uma vantagem DFS significativa para a quimioterapia MOF em comparação com a cirurgia sozinha ou cirurgia com RT, mas não houve benefício de sobrevida geral. Os

pacientes que receberam RT pós-operatória tiveram uma redução na recorrência local, mas nenhuma melhora na sobrevida em comparação com a cirurgia isolada. Embora os estudos NCCTG e GITSG utilizem quimioterapia inferior pelos padrões modernos, eles estabeleceram o benefício da terapia adjuvante, e nenhum estudo randomizado subsequente explorando refinamentos na terapia adjuvante incluiu um braço de controle (apenas cirurgia). Baseando-se amplamente nesses estudos, uma conferência de consenso dos Estados Unidos (National Institutes of Health) em 1990 recomendou quimioterapia pós-operatória mais RT pélvica (45 a 55 Gy) como tratamento padrão após ressecção de câncer retal em estágio II ou III¹¹. O painel não especificou um regime ideal, mas indicou a necessidade de mais refinamentos no regime adjuvante, particularmente na quimioterapia, para aumentar a segurança.

Um benefício de sobrevivência para a adição de quimioterapia adjuvante após a ressecção potencialmente curativa de câncer retal foi mostrado em uma meta-análise de 21 estudos comparando os resultados entre 4367 pacientes com câncer retal ressecado que não receberam quimioterapia adjuvante e 4854 quem fez. Todos os ensaios clínicos usaram quimioterapia à base de fluoropirimidina. O uso de quimioterapia adjuvante foi associado a uma redução significativa no risco de recidiva da doença e morte.

Dados os benefícios documentados da RT e da quimioterapia, a maioria dos regimes de terapia adjuvante para adenocarcinoma retal ressecado consiste em dois componentes: quimioterapia isolada e quimiorradioterapia concomitante usando doses de quimioterapia sensibilizantes à radiação. Nenhum estudo estabeleceu definitivamente um regime adjuvante ideal após a ressecção do câncer retal em estágio II ou III. Tomados em conjunto, os resultados dos estudos randomizados sugerem que vários regimes são apropriados. Recomenda-se o uso concomitante de uma fluoropirimidina como um sensibilizador de radiação durante a RT pós-operatória, em vez de apenas RT. O uso de FU por infusão é geralmente preferido em vez de FU em bolus por causa de seu perfil de efeitos colaterais mais favorável e melhor eficácia¹². Como alternativa, a capecitabina oral é uma abordagem razoável para a radiosensibilização. Recomenda-se o uso concomitante de uma fluoropirimidina como um sensibilizador de radiação durante a RT pós-operatória, em vez de apenas RT. O foco principal do estudo clínico tem sido a melhor forma de otimizar a combinação comprovada de RT e uma fluoropirimidina durante a quimiorradioterapia.

Tanto o bolus quanto o FU infusional isoladamente representam escolhas apropriadas para quimioterapia adjuvante baseada em FU em conjunto com RT pós-operatória. No entanto, muitas instituições favorecem a FU infusional com base nos resultados do primeiro estudo intergrupo e na menor taxa de toxicidade hematológica usando essa abordagem em comparação

com o tratamento em bolus¹². Os principais problemas com a UF infusional são o custo, a inconveniência, a necessidade e os riscos associados à manutenção de um cateter central. Dois grandes estudos randomizados compararam FU infusional com FU em bolus como tratamento adjuvante para câncer retal: O primeiro estudo intergrupo conduzido por NCCTG testou o valor da infusão venosa prolongada (PVI) FU (225 mg/m² por dia durante cinco semanas) versus bolus FU sozinho (500 mg/m² por dia nos dias 1 a 3 e 36 a 39) durante RT¹². PVI FU foi associado a uma redução significativa nas metástases à distância (31 versus 40%) e melhorias na sobrevida livre de recidiva em quatro anos (RFS), bem como a sobrevida global (70 versus 60%), mas não houve diferença na recorrência local. Os pacientes que receberam PVI FU durante a RT estavam em maior risco de diarreia grave, mas o efeito não persistiu após a conclusão da RT.

O estudo intergrupos dos Estados Unidos INT 0144 foi desenhado para investigar o benefício de PVI FU versus bolus FU não apenas durante, mas também antes e depois da RT. O estudo distribuiu aleatoriamente 1917 pacientes para os seguintes grupos, grupo 1 - Bolus FU antes (500 mg / m² diariamente nos dias 1 a 5 e 29 a 34) e após (450 mg / m² por dia) RT, com PVI FU durante RT (225 mg / m² por dia), grupo 2 - PVI FU antes (300 mg / m² por dia por 42 dias), depois (300 mg / m² por dia por 56 dias) e durante a RT (225 mg / m² por dia) e grupo 3 - Bolus FU com leucovorina [LV] e levamisol antes da RT (FU 425 mg / m² por dia e LV 20 mg / m² por dia, ambos nos dias 1 a 5 e 29 a 34), após RT (FU 380 mg / m² por dia e LV 20 mg / m² por dia nos dias 29 a 34 e 57 a 62), e durante a RT (FU 400 mg / m² e LV 20 mg / m² por dia nos dias 1 a 4 durante as semanas 1 e 5 de RT). Levamisol (150 mg por dia nos dias 1 a 3 e 14 a 16) foi administrado em cada ciclo antes e depois da RT. Em um acompanhamento médio de 5,7 anos, não houve diferenças entre os grupos em DFS de três anos ou sobrevida global. As taxas de falha loco-regional também foram semelhantes em todos os grupos. A toxicidade (incluindo toxicidade gastrointestinal) foi semelhante entre todos os grupos, exceto que o braço PVI FU teve taxas significativamente mais baixas de toxicidade hematológica de grau 3 a 4 (4 versus 49 a 55% nos braços de bolus, respectivamente).

Os regimes modernos de fluoropirimidina com sensibilização à radiação não utilizam LV. O LV aumenta a citotoxicidade do FU ao interagir com a timidilato sintase para formar um complexo ternário estável, prolongando a inibição da enzima por FU. O valor da modulação do efeito de FU com LV durante a quimiorradioterapia foi testado no estudo intergrupo dos Estados Unidos INT 0114, que designou aleatoriamente 1.696 pacientes com câncer retal completamente ressecado para RT pélvica pós-operatória mais um dos seguintes regimes de quimioterapia¹³, bolus FU sozinho (500 mg / m² por dia por cinco dias em dois cursos mensais

antes da quimiorradioterapia, $450 \text{ mg} / \text{m}^2$ por dia por cinco dias em dois cursos mensais após quimiorradioterapia e $500 \text{ mg} / \text{m}^2$ por dia por três dias durante as semanas 1 e 5 de RT), FU mais LV (FU $425 \text{ mg} / \text{m}^2$ mais LV $20 \text{ mg} / \text{m}^2$ diariamente por cinco dias nos dias 1 a 5 e 29 a 33 antes da quimiorradioterapia, quimiorradioterapia com FU $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ mais LV $20 \text{ mg} / \text{m}^2$ diariamente por cinco dias durante as semanas 1 e 5 de RT, e dois cursos adicionais de FU $380 \text{ mg} / \text{m}^2$ mais LV $20 \text{ mg} / \text{m}^2$ por dia durante cinco dias uma vez por mês após quimiorradioterapia), FU mais levamisole, um imunostimulante não específico que foi estudado principalmente em combinação com FU como um tratamento adjuvante para pacientes com carcinoma de cólon positivo ressecado; seu uso caiu em desuso devido à toxicidade, e a droga não está mais disponível e FU, LV e levamisol.

Com acompanhamento prolongado¹⁴, não houve vantagem significativa para nenhum dos regimes em comparação com bolus FU sozinho (o regime de três drogas foi mais tóxico), e não houve benefício óbvio para levamisol no adenocarcinoma retal ressecado. Os dados disponíveis, quase exclusivamente derivados do cenário neoadjuvante, apoiam a equivalência terapêutica de capecitabina oral diária e FU infusional durante a RT para câncer retal, um ensaio alemão de fase III comparou diretamente a quimiorradioterapia ($50,4 \text{ Gy}$) com capecitabina concomitante ($1650 \text{ mg} / \text{m}^2$ por dia em duas doses divididas nos dias 1 a 38) versus FU por infusão ($225 \text{ mg} / \text{m}^2$ por dia por infusão contínua) em pacientes com estágio Câncer retal II ou III em terapia adjuvante ($n = 213$) ou neoadjuvante ($n = 161$). Todos os pacientes no braço da capecitabina tratados na configuração adjuvante receberam dois ciclos pós-operatórios de capecitabina ($2500 \text{ mg} / \text{m}^2$ diariamente nos dias 1 a 14 de cada ciclo de 21 dias) antes da quimiorradioterapia e três ciclos adicionais depois, enquanto aqueles tratados neoadjuvantemente receberam quimiorradioterapia seguida por cirurgia e, em seguida, cinco cursos de capecitabina na mesma dose e horário. No cenário adjuvante, o grupo FU recebeu dois ciclos de bolus FU ($500 \text{ mg} / \text{m}^2$ por dia nos dias 1 a 5 a cada 28 dias) antes e depois da quimiorradioterapia, enquanto aqueles tratados no cenário neoadjuvante receberam quimiorradioterapia seguida por cirurgia e, em seguida, quatro cursos da mesma dose e esquema de bolus FU pós-operatório.

Os pacientes que receberam capecitabina tiveram significativamente mais síndrome mão-pé em geral, mas tiveram menos neutropenia. Dentro do estrato de terapia neoadjuvante, os desfechos de eficácia secundários iniciais favoreceram a capecitabina (maior taxa de redução do estágio T e status N0 patológico), embora o desfecho primário, sobrevida geral, não tenha sido relatado. Os resultados de eficácia para pacientes tratados no cenário adjuvante não foram relatados. A equivalência terapêutica de longo prazo também foi sugerida no ensaio NSABP

04, que comparou diretamente FU infusional com capecitabina concomitante com RT no cenário neoadjuvante.

Tomados em conjunto, esses resultados apoiam a visão de que a capecitabina é um substituto apropriado para FU infusional quando administrado concomitantemente com RT para tratamento de câncer retal no pré ou pós-operatório, embora com um perfil de toxicidade diferente. A capecitabina oral é considerada uma opção aceitável durante a RT (bem como a monoterapia após quimiorradioterapia nas diretrizes do NCCN). Uma preocupação é que o metabolismo da capecitabina é variável e a exposição sistêmica à capecitabina se correlaciona mal com eficácia e toxicidade¹⁵. A biodisponibilidade variável das fluoropirimidinas orais em pacientes individuais levanta preocupações quanto à dosagem adequada desses agentes. No entanto, se a capecitabina for escolhida, é razoável usar 825 mg / m² duas vezes ao dia, cinco dias por semana durante a RT. Por esse motivo, continuamos a preferir FU infusional durante a RT. Dada a falta de benefício e a toxicidade aumentada quando a oxaliplatina é adicionada como um componente de quimiorradioterapia concomitante neoadjuvante, ela não deve ser usada concomitantemente com RT no cenário adjuvante.

Para pacientes com câncer de cólon positivo para nódulo ressecado, os dados dos estudos randomizados MOSAIC e NSABP C-07 indicam a superioridade da adição de oxaliplatina a um FU mais backbone LV. Ainda não foi estabelecido se a oxaliplatina é benéfica para o tratamento adjuvante do câncer retal. Os únicos dados disponíveis vêm de dois ensaios, em um estudo intergrupo nos Estados Unidos (E3201), oxaliplatina mais FU infusional de curto prazo e LV (FOLFOX) foi comparado com FU mais LV e um regime baseado em irinotecano (irinotecano com FU infusional de curto prazo mais LV [FOLFIRI] após quimiorradioterapia pré-operatória ou pós-operatória baseada em FU para câncer retal. Infelizmente, o estudo foi encerrado após apenas 225 dos 3150 pacientes planejados terem sido inscritos, devido a um estudo concorrente (E5204) que avaliou o benefício do bevacizumabe, um anticorpo monoclonal direcionado ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Na última atualização, apresentada na reunião anual da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), em um acompanhamento médio de 7,4 anos, não houve diferença estatística na sobrevida global em nenhum dos grupos.

O estudo ADORE de fase II randomizado designou aleatoriamente 321 pacientes com câncer retal ressecado após quimiorradioterapia neoadjuvante para FU adjuvante mais LV ou FOLFOX. No último relatório, o grupo FOLFOX teve um DFS de seis anos significativamente maior, embora a toxicidade relacionada ao tratamento também tenha sido maior, e a melhora na sobrevida global de seis anos foi apenas de significância estatística limítrofe. Em contraste

com os regimes baseados em oxaliplatina, os regimes de quimioterapia que contêm irinotecano não foram benéficos para o tratamento adjuvante do câncer de cólon ressecado e não recomendamos o uso de regimes contendo irinotecano para o tratamento adjuvante de adenocarcinoma retal. Apenas um ensaio randomizado explorou o benefício da quimioterapia adjuvante baseada em irinotecano em conjunto com quimiorradioterapia baseada em FU para câncer retal ressecado¹⁶. 321 pacientes foram aleatoriamente designados para receber bolus semanais de VE (200 mg/m²) mais FU (450 mg/m²) com ou sem irinotecano (80 mg/m² por semana); ambos os grupos receberam quatro infusões semanais seguidas de RT pélvica concomitante com FU e, em seguida, cinco meses adicionais de quimioterapia semanal. Não houve diferenças entre os grupos em termos de DFS de três anos, sobrevida global, RFS ou RFS local; no entanto, a toxicidade foi maior no braço do irinotecano.

O número ideal de cursos de terapia adjuvante não foi estabelecido. Não há estudos comparando diretamente durações mais longas e mais curtas da quimioterapia adjuvante. No cenário adjuvante de câncer de cólon, seis meses de terapia adjuvante representa uma abordagem padrão que é apoiada por estudos randomizados (pelo menos com FU mais LV) comparando 6 com 4 ou 12 meses de terapia. As diretrizes baseadas em consenso do NCCN recomendam um total de seis meses de terapia perioperatória para o tratamento de câncer retal ressecado. Nós concordamos com essas diretrizes. No cenário adjuvante, consideramos que isso constitui um curso de quimiorradioterapia de cinco a seis semanas e quatro meses adicionais de quimioterapia isolada.

A sequência ideal de RT adjuvante e quimioterapia não foi estabelecida de forma conclusiva. Em um ambiente fora do estudo, normalmente administramos dois meses de quimioterapia, seguidos por seis semanas de quimiorradioterapia concomitante à base de fluoropirimidina e, em seguida, por dois meses de quimioterapia adicional. No entanto, uma alternativa aceitável é começar com quatro meses de quimioterapia e terminar com quimiorradioterapia concomitante à base de fluoropirimidina. Com exceção do estudo GITSG, a maioria dos estudos que demonstram o benefício da quimiorradioterapia combinada tem usado uma técnica de sanduíche, na qual um ou dois ciclos de quimioterapia são seguidos por terapia de modalidade combinada e, em seguida, quimioterapia adicional. Historicamente, essa abordagem sanduíche foi buscada a fim de obter o planejamento de RT de forma adequada, sem atrasar desnecessariamente o início da terapia adjuvante. No entanto, não há dados que indiquem um melhor resultado com o início precoce do que tardio da RT. Esta questão foi abordada em um ensaio coreano que designou aleatoriamente 308 pacientes com câncer retal em estágio II ou III ressecado para iniciar RT (45 Gy em 25 frações) com o primeiro ou terceiro

curso planejado de FU modulado LV¹⁷. Aos 10 anos, não houve benefício significativo para RT precoce em termos de DFS (71 versus 63%), sobrevida global (66 versus 64%) ou taxa de recorrência (27 versus 35%), loco-regional ou distante.

Em uma série de 100 pacientes, em comparação com aqueles tratados apenas com ressecção anterior baixa (LAR), os pacientes que receberam quimiorradioterapia após LAR tiveram mais evacuações por dia (mediana de sete versus dois) e uma maior probabilidade de evacuações noturnas (46 versus 14%), incontinência ocasional (39 contra 7%) e necessidade de usar uma almofada para controlar a sujidade (41 contra 10%). No ensaio intergrupo descrito acima, 24% dos pacientes que receberam RT pélvica simultânea e PVI FU experimentaram diarreia grave ou com risco de vida durante o tratamento^{12,17}. Além da toxicidade aguda, também podem ocorrer efeitos tardios significativos. Isso foi ilustrado em uma análise de 306 pacientes com câncer retal tratados com RT pós-operatória de 1981 a 1990, na qual a probabilidade de 10 anos de desenvolver lesão intestinal crônica era de 25%.

Uma das vantagens do neoadjuvante em comparação com a terapia adjuvante para câncer retal é uma diminuição na probabilidade de toxicidade intestinal crônica. Como exemplo, no estudo seminal German Rectal Cancer Study Group, que designou aleatoriamente 823 pacientes com T3/4 clinicamente encenado ou câncer retal com linfonodo positivo ao mesmo regime de quimiorradioterapia administrado no pré ou pós-operatório, os benefícios da terapia pré-operatória incluíram significativamente menos recidivas pélvicas, uma chance duas vezes maior de preservação do esfíncter e uma taxa significativamente menor de estenoses anastomóticas crônicas (4 contra 12%)¹⁸.

A necessidade de RT adjuvante em pacientes submetidos à ressecção local ideal (ou seja, TME) é controverso. Os proponentes da eliminação de séries de citações de RT que demonstram uma taxa de recorrência local muito baixa com TME. Em um desses relatórios, a taxa de recorrência local de 10 anos foi de 4% em um grupo de pacientes submetidos à ETM sem terapia adjuvante para doença em estágio II ou III de alto risco por um período de 13 anos em uma única instituição. Os oponentes desta visão citam outros dados que sugerem uma maior taxa de recorrência local com TME sozinho. Em um desses estudos, em que 95 pacientes com câncer retal T3N0 foram submetidos a TME (79 LAR e 16 ressecção abdominoperineal [APR]) sem terapia adjuvante pós-operatória, a taxa de cinco anos de recorrência atuarial local foi de 12%. Além disso, um benefício para RT mesmo entre pacientes submetidos a TME foi sugerido em um estudo neoadjuvante holandês que designou aleatoriamente 1.861 pacientes com câncer retal ressecável para TME sozinho ou RT pré-operatório de curto curso (5 Gy por dia por cinco dias no estilo sueco, seguido por TME). A taxa de dois anos de recorrência local foi

significativamente menor no grupo de RT (2 versus 8%), embora a toxicidade intestinal de longo prazo fosse proeminente com esta técnica. Outros dados suportam o benefício da quimioterapia adjuvante para pacientes submetidos a ETM, mesmo se a RT não for administrada¹⁹. Em um ensaio multicêntrico que designou aleatoriamente 276 pacientes submetidos a TME para câncer retal com nódulo positivo para tegafur oral mais uracila (UFT) ou nenhuma quimioterapia adjuvante¹⁹, os pacientes que receberam UFT tiveram RFS de três anos significativamente melhor (78 versus 60%) e sobrevida global (91 contra 81%).

Embora possa haver subconjuntos de pacientes que passam bem sem qualquer terapia adjuvante, para a maioria dos pacientes que vão diretamente para a cirurgia, recomenda-se quimioterapia combinada à base de FU e RT modulada por fluoropirimidina como a abordagem padrão para o tratamento de tumores T3N0 em estadiamento patológico, mesmo se um TME foi executado. Para pacientes que não tiveram um TME, a quimiorradioterapia é especialmente importante para minimizar o risco de recorrência local. Outros discordam dessa abordagem. Diretrizes atualizadas para tratamento de câncer retal da ESMO sugerem uma abordagem seletiva para quimiorradioterapia adjuvante, com a doença T3N0 patológica representando uma categoria para a qual a quimiorradioterapia pós-operatória é insuficiente e desnecessária^{2,19}.

Alguns dados sugerem que um subconjunto de pacientes com câncer retal T3N0 ressecado passa bem sem qualquer terapia adjuvante. Uma revisão da experiência no Massachusetts General Hospital incluiu 117 pacientes com câncer retal T3N0 que foram submetidos à ressecção com intenção curativa e não receberam terapia neoadjuvante ou adjuvante. Para os 25 pacientes com características histológicas favoráveis (histologia bem diferenciada ou moderadamente diferenciada, estendendo-se 2 mm ou menos na gordura perirretal, e sem invasão vascular), o controle local atuarial de 10 anos e as taxas de RFS foram de 95 e 87%, respectivamente. O controle local atuarial de 10 anos e as taxas de RFS foram menores (71 e 55%, respectivamente) nos 88 pacientes com características histológicas menos favoráveis. Outros dados apoiam a visão de que esses pacientes se dão tão bem com quimioterapia adjuvante isolada quanto com quimioterapia mais RT²⁰. Esta questão foi abordada em uma análise conjunta de 3.791 pacientes com câncer retal inscritos em cinco ensaios clínicos randomizados comparando uma variedade de estratégias adjuvantes²⁰. Para pacientes com doença T3N0, a taxa de sobrevida global em cinco anos com cirurgia mais quimioterapia (84 por cento) comparada favoravelmente com a dos pacientes submetidos à cirurgia com RT e quimioterapia em bolus (74 e 76% nos ensaios combinados de NCCTG / NSABP e nos Estados Unidos, respectivamente). A taxa de DFS de cinco anos foi de 69 por

cento, em comparação com 63 e 66% nos ensaios combinados entre grupos NCCTG / NSABP e Estados Unidos, respectivamente.

Estudos recomendam quimiorradioterapia à base de fluoropirimidina além da quimioterapia adjuvante para todos os pacientes com câncer retal de linfonodo positivo ressecado, independentemente do número de linfonodos envolvidos. Outros discordam. As diretrizes da ESMO atualizadas sugerem que o achado de doença N1 patológica é insuficiente e desnecessário como um indicador da necessidade de quimiorradioterapia pós-operatória, desde que a qualidade do TME seja adequada^{2,20}. Este não é um ponto de vista amplamente aceito, no entanto. Pacientes com adenocarcinoma retal em estágio III são um grupo heterogêneo, com taxas de sobrevida em cinco anos que variam de 30 a 83%. A classificação do American Joint Committee on Cancer (AJCC) separa esses pacientes em categorias A, B e C prognosticamente distintas, dependendo da profundidade da invasão do tumor e do número de linfonodos envolvidos. Semelhante aos resultados relatados para a doença T3N0, os pacientes com doença T1-2N1 ressecada podem se sair tão bem com quimioterapia adjuvante isolada quanto com quimiorradioterapia. Na mesma análise agrupada descrita acima, a taxa de sobrevida de cinco anos para pacientes com doença T1-2N1 (um a três linfonodos positivos) submetidos à cirurgia com quimioterapia (85%) comparada favoravelmente com aqueles de pacientes submetidos à cirurgia mais RT e quimioterapia em bolus (82 e 83% nos ensaios intergrupos combinados NCCTG / NSABP e Estados Unidos, respectivamente)²⁰. A taxa de DFS de cinco anos foi de 78%, em comparação com 78 e 75% nos ensaios combinados entre grupos NCCTG / NSABP e Estados Unidos, respectivamente.

A utilidade do escore de recorrência de 12 genes em pacientes com doença em estágio III foi abordada na análise de dados do estudo holandês TME. Depois de controlar o estágio e o status da margem de ressecção, o escore de recorrência foi capaz de estratificar os pacientes com doença em estágio IIIA / B em subgrupos distintos com prognóstico, mas o número de pacientes em cada grupo era muito pequeno e os pacientes com doença em estágio IIIC não puderam ser estratificados. São necessários mais dados antes que este teste possa ser recomendado com qualquer grau de confiança em pacientes com doença em estágio III.

Um estudo prospectivo inicial de 26 pacientes com câncer retal T2 / 3 com menos de 4 cm de diâmetro, dentro de 10 cm da linha dentada, e tratados com excisão local (abordagem transanal, transesfincteriana ou transcoccígea) e quimiorradioterapia adjuvante identificou uma recorrência local em dois pacientes (8%) com seguimento médio de 40,5 meses. Isso é comparável à taxa de recorrência local em 22 pacientes (9%) com câncer retal T0 / 1 tratados apenas com excisão local. No entanto, esses dados não puderam ser replicados usando

quimiorradioterapia neoadjuvante seguida por excisão local em um estudo prospectivo multi-institucional posterior (Z6041) conduzido pelo American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG). Neste estudo, 77 pacientes com câncer retal T2N0 clinicamente estagiado foram tratados com capecitabina neoadjuvante, oxaliplatina e RT seguida de excisão local. Embora a resposta patológica completa tenha sido de 44% e a redução do estadiamento para doença patológica de T0 a T1 pós-tratamento tenha ocorrido em 49 pacientes (64%), ele também identificou quatro pacientes com câncer T3 residual, um dos quais tinha um linfonodo positivo na amostra cirúrgica. Além disso, da coorte que recebeu terapia neoadjuvante, 33 de 84 (39%) tiveram eventos adversos de grau ≥ 3 , incluindo complicações gastrointestinais, metabólicas e hematológicas.

5 CONCLUSÃO

A ressecção cirúrgica é a base da terapia para o adenocarcinoma retal, mas a cirurgia por si só oferece uma alta probabilidade de cura apenas para pacientes com doença em estágio I. Em contraste com o câncer de cólon, no qual o padrão de falha é predominantemente de metástases distantes, o local da primeira falha em pacientes submetidos à cirurgia para adenocarcinoma retal é igualmente distribuído localmente e em locais distantes. Isso fornece a justificativa para a terapia adjuvante da modalidade combinada utilizando uma combinação de radioterapia e quimioterapia. Os pacientes com doença em estágio I ressecada têm um prognóstico excelente apenas com a cirurgia e não precisam de terapia adjuvante.

Conclui-se que a quimiorradioterapia neoadjuvante em vez de adjuvante é uma abordagem preferível para pacientes com transmural ou tumores com linfonodo positivo, principalmente se forem baixos no reto e aqueles que ameaçam a fásia mesorretal. As vantagens dessa abordagem incluem melhor controle local, maior probabilidade de cirurgia para salvar o esfíncter e menor risco de estenose anastomótica crônica. Esta abordagem é consistente com as diretrizes baseadas em consenso publicadas da National Comprehensive Cancer Network. No entanto, outros discordam. Diretrizes atualizadas de 2017 para tratamento de câncer retal da Sociedade Europeia de Oncologia Médica sugerem que a terapia neoadjuvante é apropriada para tumores transmuralis com > 5 mm de invasão extramural, mas que a cirurgia inicial é preferida para casos com < 5 mm de invasão extramural.

As recomendações a seguir se aplicam a pacientes submetidos à ressecção transabdominal para câncer retal em estágio II ou III que não receberam terapia neoadjuvante antes da ressecção, para pacientes que vão diretamente para a cirurgia, sugerimos terapia de modalidade combinada pós-operatória (quimioterapia à base de fluoropirimidina mais RT

pélvica concomitante) em vez de cirurgia isolada para todos os pacientes com estágio II ou III ressecado câncer retal, mesmo se uma excisão total do mesorretal foi realizada. Para pacientes com tumores T3N0 com margem negativa após TME que não fizeram quimiorradioterapia pré-operatória e que desejam evitar a toxicidade potencial da RT pós-operatória, o escore de recorrência de 12 genes pode ser usado para estratificar os indivíduos em categorias de risco superior versus inferior. Para pacientes cujos tumores se enquadram na categoria de menor risco e que estão dispostos a aceitar que o teste preditivo ainda contém alguma incerteza relacionada à sua validação, a vigilância sem quimiorradioterapia pós-operatória ou quimioterapia isolada é uma opção. Essas recomendações estão de acordo com as diretrizes baseadas em consenso da NCCN. No entanto, outros discordam dessas indicações para terapia pós-operatória.

Para pacientes em terapia pós-operatória, recomendamos o uso concomitante de uma fluoropirimidina como um sensibilizador de radiação durante a RT pós-operatória, em vez de apenas RT. Não há estudos comparando diretamente RT com e sem um sensibilizador de radiação neste cenário. Esta recomendação é baseada na falta de um benefício de sobrevivência com RT adjuvante sozinho em estudos randomizados e nos resultados dos estudos Gastrointestinal Tumor Study Group e North Central Cancer Treatment Group, que mostram um benefício de sobrevivência com o uso combinado de quimiorradioterapia concomitante à base de fluorouracil associada a quimioterapia (usando regimes considerados inferiores pelos padrões modernos) em vez de apenas cirurgia. Durante o curso de irradiação de 5,5 e 6 semanas, sugere-se infusão contínua de FU (225 mg/m² por dia) durante todo o curso de RT em vez de bolus de FU.

A capecitabina oral, 825 mg/m² duas vezes ao dia, cinco dias por semana, é um substituto aceitável para FU infusional durante a quimiorradioterapia concomitante, particularmente para pacientes para os quais a colocação da porta não é uma opção. Os estudos não recomendam o uso de um regime de quimiorradioterapia contendo oxaliplatina, dados os dados do cenário de neoadjuvante que mostram maior toxicidade e nenhuma evidência de benefício adicional em relação às fluoropirimidinas isoladas. Recomenda-se um curso de quimioterapia adjuvante além da quimiorradioterapia após a ressecção do câncer retal em estágio II ou III. Vários regimes são aceitáveis, extrapolando a experiência no tratamento adjuvante do câncer de cólon. Para pacientes que podem tolerá-lo, de acordo com as diretrizes do NCCN, sugere-se um regime contendo oxaliplatina para aqueles com linfonodo positivo ou doença T4. No entanto, os médicos devem estar cientes de que a evidência de que os regimes contendo oxaliplatina são melhores do que a quimioterapia não contendo oxaliplatina no cenário adjuvante do câncer retal é limitada. As opções para quimioterapia não contendo

oxaliplatina incluem o regime de Gramont de FU infusional de curto prazo e leucovorina e capecitabina como agente único. Os regimes contendo irinotecano não devem ser usados. Não é recomendado o uso de um regime contendo irinotecano para o tratamento adjuvante de adenocarcinoma retal.

A dosagem de quimioterapia para pacientes obesos deve ser baseada no peso corporal real e não ideal, com modificações subsequentes na dose com base na toxicidade. O número ideal de cursos de quimioterapia não foi estabelecido. Quatro meses de quimioterapia sistêmica em conjunto com seis semanas de quimiorradioterapia é razoável para fornecer aproximadamente seis meses de terapia perioperatória. A sequência ideal de RT adjuvante e quimioterapia não foi estabelecida de forma conclusiva. Em um ambiente fora do estudo, normalmente administramos dois meses de quimioterapia, seguidos por seis semanas de quimiorradioterapia concomitante à base de fluoropirimidina e, em seguida, por dois meses de quimioterapia adicional. No entanto, uma alternativa aceitável é começar com quatro meses de quimioterapia e terminar com quimiorradioterapia concomitante à base de fluoropirimidina.

Embora uma cirurgia mais radical seja preferida, pacientes selecionados (ou seja, aqueles com doença comórbida, recusa de ressecção maior) com câncer retal incompletamente ressecado mais profundo do que T1 podem ser tratados com excisão local; nesses casos, sugerimos RT pós-operatória e / ou quimioterapia, se o paciente puder tolerar. Se essa abordagem for escolhida, a vigilância pós-tratamento rigorosa é obrigatória. Além disso, todos os pacientes submetidos à excisão local devem ser acompanhados de perto por tempo indeterminado, pois quase um terço das recorrências locais ocorrem mais de cinco anos após a ressecção.

REFERÊNCIAS

- [1] Minsky BD, Mies C, Recht A, et al. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I. Patterns of failure and survival. *Cancer* 1988; 61:1408.
- [2] Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28:iv22.
- [3] Rich T, Gunderson LL, Lew R, et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983; 52:1317.
- [4] Schüller J, Cassidy J, Dumont E, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45:291.
- [5] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology.
- [6] Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2012; 30:1553.
- [7] Reimers MS, Kuppen PJ, Lee M, et al. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score as a predictor of recurrence risk in stage II and III rectal cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106.
- [8] Das P. Rectal cancer: do protons have prospects? *J Gastrointest Oncol* 2014; 5:1.
- [9] Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985; 312:1465.
- [10] Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324:709.
- [11] NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264:1444.
- [12] O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331:502.
- [13] Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 1997; 15:2030.
- [14] Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002; 20:1744.

- [15] Gieschke R, Burger HU, Reigner B, et al. Population pharmacokinetics and concentration-effect relationships of capecitabine metabolites in colorectal cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55:252.
- [16] Kalofonos HP, Bamias A, Koutras A, et al. A randomised phase III trial of adjuvant radio-chemotherapy comparing Irinotecan, 5FU and Leucovorin to 5FU and Leucovorin in patients with rectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Eur J Cancer* 2008; 44:1693.
- [17] Kim TW, Lee JH, Lee JH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in Stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:1025.
- [18] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731.
- [19] Akasu T, Moriya Y, Ohashi Y, et al. Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for pathological stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: a multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36:237.
- [20] Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22:1785.