

Editorial Temático

Júlio Soares Leite

Assistente Graduado Sénior de Cirurgia Geral do CHUC
Professor da Faculdade de Medicina de Coimbra

A estratégia Watch and Wait constitui uma alternativa ao tratamento cirúrgico do cancro do recto?

Is the Watch and Wait strategy an alternative to the surgical treatment of rectal cancer?

É indiscutível o interesse com que a comunidade científica tem atualmente acolhido a estratégia do tratamento do cancro do recto sem intervenção cirúrgica, divulgada por Habr Gama no Brasil e conhecida por “Watch and Wait” após radioquimioterapia (RQ) para os tumores do terço inferior. Disso é exemplo a recente reunião de consenso internacional – Rectal cancer – When not to operate – organizada por Bill Heald em Lisboa.¹

A publicitação dos argumentos favoráveis ao tratamento neoadjuvante que permita a regressão ou resposta clínica completa, como se refere no artigo publicado nesta revista,² tem gerado controvérsia entre os cirurgiões, oncologistas e radioterapeutas. A questão central é saber a que doente deve ser colocada esta opção não cirúrgica: a todos os doentes ou apenas aos idosos com mais de 80-85 anos, com risco cirúrgico elevado ou que recusam a intervenção proposta?

Na prática clínica os casos estadiados em T3-T4 ou N+ são considerados para RQ neoadjuvante de acordo com as guidelines internacionais (NCCN, ESMO). Entretanto, em vários centros, nos últimos anos, esta terapêutica neoadjuvante tem sido aplicada apenas quando a RM sugere proximidade tumoral da fásia mesorrectal.³ Desta forma, a RQ neoadjuvante tem-se vindo a restringir a menor número de casos e mais avançados. Por outro lado, são poucos os grupos que reavaliam clínica e radiologicamente os doentes antes da intervenção programada após 6 a 8 semanas. Mas se tal acontecer, particularmente nos tumores distais, o cirurgião poderá verificar se houve uma regressão clínica eventualmente completa.

Mas quais os critérios para se considerar que houve **resposta clínica completa**? Habr Gama considerou que não se deverá palpar qualquer nodulação, ulceração ou estenose e que na endoscopia não haja ulceração ou irregularidade mas apenas descoloração da mucosa e eventuais telangiectasias.⁴ Outros critérios radiológicos



ainda não são consensuais. O grupo da Maastricht teve bons resultados com a RM em estudos de difusão, embora com taxa elevada de falsos positivos para doença residual.⁵ Mas quais os centros que em Portugal disponibilizam essa qualidade imagiológica e com que resultados? Além disso, não se tem verificado existir correlação entre resposta clínica e patológica completas, pois observam-se alterações endoscópicas na maioria dos casos ypT0N0.^{6,7} Verificou-se também que as células tumorais residuais após RQ podem persistir em todas as camadas e não existirem na mucosa.⁸ Não deve também ser ignorado que nos doentes com ressecção cirúrgica radical em que existiu regressão completa local (ypT0), em cerca de 10% observou-se invasão ganglionar e em 15% metastização à distância, como recentemente também demonstrámos.^{9,10}

Não é ainda possível prever qual o doente que poderá ser **candidato à conservação do recto**, ou seja, que venha a desenvolver uma resposta patológica completa após RQ. Em estudos de base populacional cerca de 10% apresentaram regressão patológica completa após RQ e essa taxa parece quadruplicar em tumores pequenos, do recto baixo e com estadiamento T2-3, como se refere nos resultados preliminares de dois estudos prospectivos (ACOSOG e GRECCAR 2 Trial). Além destes factores deve referir-se a importância do comportamento biológico do tumor que é dependente do seu perfil genético e que estudos preliminares parecem poder prever o grau de resposta à RQ¹¹ e desta forma ajudar a seleccionar os candidatos ao tratamento da doença com conservação do órgão.

Entretanto, tem sido idealizado um modelo de tratamento que procura conciliar a opção conservadora do recto **adicionando à RQ neoadjuvante a excisão local**. Mas esta opção, corporizada num estudo prospectivo de fase II, destinado a doentes com carcinoma do recto a menos de 8cm e com estadiamento T2 por ecoendorectal, revelou ter existido elevada morbidade na ressecção local;¹² nos resultados oncológicos, apesar de escassa taxa de recidiva local, a sobrevivência livre de doença aos 3 anos foi mais baixa que a esperada, devido a significativa metastização à distância.¹³

Sabendo-se que o downstaging tumoral e a taxa de resposta patológica completa podem aumentar com o **tempo de espera desde a QR até à cirurgia**, poderá admitir-se que esse tempo de espera se deva prolongar até 12 semanas, em alternativa às guidelines internacionais (ESMO, NCCN), nas quais se preconiza tratamento cirúrgico após 6-8 semanas. Mas as células tumorais residuais após radioquimioterapia deixam de ter capacidade metastizante, enquanto persiste a opção pelo tratamento não cirúrgico? Não existe resposta segura para esta questão. Na realidade, as evidências científicas actuais nesta área resumem-se a 15 estudos nos quais não se demonstrou qualquer vantagem em prolongar o tempo de espera da cirurgia para além das 6-8 semanas, em termos de recidiva local ou de sobrevivência livre de doença.¹⁴ Naturalmente que serão necessários estudos prospectivos e randomizados que venham a esclarecer qual é a opção que poderá conduzir a melhores resultados oncológicos. Será entretanto aceitável que num doente com resposta clínica quase completa, por exemplo com pequena ulceração superficial, seja prolongado o tempo de espera e reobservação até às 12 semanas para ulterior decisão, dependente do toque rectal, da observação endoscópica e da RM pélvica de alta definição, com imagens de difusão.

Chegou a altura de se propor uma alteração radical das estratégias de tratamento convencional? Deveremos discutir com todos os doentes a hipótese atrativa do tratamento do cancro do recto sem cirurgia? Esta estratégia é uma alternativa segura à cirurgia radical e portanto sendo justificável a sua utilização em qualquer novo caso



de carcinoma do terço inferior localmente avançado? Para se responder a estas questões deve ser enfatizado que se está ainda na presença de uma **estratégia experimental**, baseada em escasso número de estudos não randomizados, de fase II e III, e essencialmente de um centro, envolvendo métodos de selecção de doentes, estadiamento, avaliação da resposta clínica e tratamento neoadjuvante diferentes.

Em conclusão, atendendo aos resultados que vêm sendo apresentados, será admissível a implementação desta estratégia integrada num estudo prospectivo e randomizado, em comparação com a opção convencional de RQ seguida de cirurgia radical, conduzida em centros de referência, com experiência no diagnóstico, tratamento e vigilância desta doença. Por outro lado considera-se ser aceitável propor selectivamente esta estratégia não operatória, em reunião de decisão multidisciplinar, aos doentes com elevado risco cirúrgico, com idade superior a 80-85 anos ou que recusem a cirurgia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Heald RJ, Beets G, Carvalho C. Response to chemoradiotherapy in rectal cancer – predictor of cure and a crucial new choice for the patient. *Colorectal Dis* 2014;16:327-330.
- 2 O que há de novo no tratamento do cancro do reto. *Revista Portuguesa de Cirurgia* 2014
- 3 TaylorFG, Quirke P, Heald RJ et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicentre, European study. *Ann Surg* 2011;253:711-719
- 4 Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G et al. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: Characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1692-1698.
- 5 Lambregts DM, Maas M, Bakers FC et al. Long-term follow-up features on rectal MRI during a wait-and-see approach after a clinical complete response in patients with rectal cancer treated with chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2011;54:1521-1528.
- 6 Smith FM, Chang KH, Sheaham N K et al. The surgical significance of residual mucosal abnormalities in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy. *Br J Surg* 2012;99:993-1001.
- 7 Smith FM, Wiland H, Maas A et al. Clinical criteria underestimate complete pathological response in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2014;57:311-315.
- 8 Duldulao MP, Lee W, Streja L et al. Distribution of residual cancer cells in the bowel wall after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013;56:142-149.
- 9 Leite J, Manso A, Oliveira A et al. Predicting lymph node metastases and recurrence in patients with ypT0-1 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Colorectal Dis* 2014;16 (Suppl3):30.
- 10 Park IJ, You YN, Skibber JM et al. Comparative analysis of lymph node metastases in patients with ypT0-2 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2013;56:135-141.
- 11 Gantt GA, Che Y, DeJulius K et al. Gene expression profile is associated with chemoradiation resistance in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2014;16:57-66.
- 12 Garcia-Aguilar J1, Shi Q, Thomas CR Jr, et al. A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:384-91.
- 13 Garcia-Aguilar J1, Thomas CR Jr, Renfro LA et al. Recurrence and survival in patients with UT2UN0 rectal cancer (RC) treated with neoadjuvant chemoradiation (CRT) and local excision (LE): results of the ACOSOG Z6041 trial. *Colorectal Dis* 2014 (Suppl.3):2.
- 14 Foster JD1, Jones EL, Falk S, et al. Timing of surgery after long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review of the literature. *Dis Colon Rectum.* 2013; 56: 921-930.

Correspondência:

JÚLIO SOARES LEITE

e-mail: julio.s.leite@gmail.com

