



Artigo de Revisão Bibliográfica

CANCRO DO RETO LOCALIZADO. FATORES DE PROGNÓSTICO, TRATAMENTO E PONTOS CONTROVERSOS

Mestrado Integrado em Medicina – 6º Ano profissionalizante

Ano Letivo: 2011/2012

Autor: Filipa Alexandra Duarte Ribeiro

filiparibbeiro@gmail.com

Orientador: Dr. Franklim Marques

Afilição: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/Centro Hospitalar do Porto –
Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313, Porto.

Porto, Maio de 2012

RESUMO

Os tumores colorretais são muito frequentes, com uma incidência na União Europeia de 31,7 por 100.000 pessoas. Cerca de 35% do total localizam-se no reto. Em Portugal, estima-se que em 2008 ocorreram 6952 novos casos e morreram 3691 doentes por cancro colorretal. A nível mundial é o terceiro mais comum no homem (663.000 casos - 10% do total), o segundo na mulher (570.000 casos - 9,4% do total) e estima-se que seja responsável por 8% do total de mortes por cancro.

Este estudo tem como objetivo fazer uma revisão sobre o cancro do reto localizado, a sua abordagem terapêutica e fatores de prognóstico, sistematizando o conhecimento atual à luz das fontes de controvérsia descritas na literatura.

A abordagem do cancro do reto tem sofrido acentuados melhoramentos devido aos avanços verificados na cirurgia, radioterapia e quimioterapia que conduzem cada vez mais a melhores taxas de controlo local, sobrevivência e qualidade de vida.

A cirurgia era, no passado, o tratamento de eleição para a maioria dos doentes. Atualmente, um novo paradigma de tratamento surge com estudos randomizados das terapêuticas adjuvantes que mostram que a quimiorradioterapia pré-operatória melhora as taxas de controlo local, sobrevivência livre de doença, preservação do esfíncter e toxicidade aguda e tardia. Destaque para as técnicas preservadoras do esfíncter, bem como para a resseção mais completa da gordura perirretal (excisão mesorretal total) que parece influenciar o padrão de recorrência local, sendo a recorrência pélvica a mais comum e com maior grau de morbilidade e mortalidade.

A contínua evolução e aumento da complexidade das decisões terapêuticas são sublinhadas por novas estratégias de estadiamento e tratamento, com ênfase para o uso de métodos de imagem, agentes quimioterápicos e terapêutica dirigida em combinação com a radioterapia. A organização do conhecimento atual e dúvidas que prevalecem permitirá um melhor planeamento da investigação futura.

PALAVRAS-CHAVE: Cancro do reto, Quimioterapia, Radioterapia, Cirurgia, Recorrência local.

ABSTRACT

Colorectal tumors are very common, with an incidence in the European Union of 31,7 per 100.000. About 35% of the total are located in the rectum. In Portugal, it is estimated that in 2008 there were 6952 new cases and 3691 patients died of colorectal cancer. Worldwide it is the third most common in men (663.000 cases - 10% of total), the second in women (570.000 cases - 9,4% of total) and is estimated to be responsible for 8% of total cancer deaths.

This study aims to review the localized rectal cancer, its therapeutic approach and prognostic factors, systematizing current knowledge in the light of the sources of controversy described in the literature.

The approach of rectal cancer has undergone marked improvements due to advances in the surgery, radiotherapy and chemotherapy which lead increasingly to better rates of local control, survival and quality of life.

Surgery was, in the past, the treatment of choice for most patients. Currently, a new treatment paradigm emerges with randomized trials of adjuvant therapies showing that preoperative chemoradiotherapy improves local control rates, disease-free survival, sphincter preservation and acute and late toxicity. Emphasis on techniques for preserving the sphincter, and to more complete resection of perirectal fat (total mesorectal excision) that appears to influence the pattern of local recurrence, being pelvic recurrence the most common and with greater morbidity and mortality.

The continued evolution and increasing complexity of treatment decisions are outlined by new strategies for staging and treatment, with emphasis on the use of imaging methods, chemotherapeutic agents and targeted therapy in combination with radiotherapy.

Organizing current knowledge and the questions that prevail will allow better planning of future research.

KEYWORDS: Rectal cancer, Chemotherapy, Radiotherapy, Surgery, Local recurrence.

INTRODUÇÃO

Os tumores colorretais são muito frequentes, com uma incidência na União Europeia de 31,7 por 100.000 pessoas.⁽¹⁾ Cerca de 35% do total localizam-se no reto.⁽²⁾ Em Portugal, estima-se que em 2008 ocorreram 6952 novos casos e morreram 3691 doentes por cancro colorretal.⁽¹⁾ A nível mundial é o terceiro mais comum no homem (663.000 casos - 10% do total), o segundo na mulher (570.000 casos - 9,4% do total) e estima-se que seja responsável por 8% do total de mortes por cancro.^(1,3) O diagnóstico inclui toque retal e sigmoidoscopia rígida com biópsia para exame histopatológico. Para classificação como tumor do reto a margem distal deve estar abaixo da deflexão do peritoneu (geralmente ≤ 12 cm da margem anal medida com protoscopia rígida).⁽⁴⁻⁶⁾

ESTADIAMENTO

O estadiamento deve ser o mais preciso possível de forma a permitir uma abordagem multidisciplinar e a seleção do tratamento mais adequado. O estadiamento loco-regional é um fator decisivo para seleccionar os doentes com indicação para terapia neoadjuvante, bem como para o procedimento cirúrgico adequado.⁽⁷⁾

É utilizado o sistema de classificação TNM que considera a profundidade de invasão tumoral (T), o envolvimento dos gânglios

linfáticos loco-regionais (N) e a presença ou não de metástases à distância (M), permitindo agrupar a doença em estadios.^(2,8) Estadio I-III para doença localizada (foco desta revisão) e estadio IV para tumores extensos com presença de metástases à distância.

Para além da história clínica detalhada, exame físico completo, testes da função hepática e renal, doseamento do antigénio carcinoembrionário (CEA), colonoscopia para avaliação de lesões síncronas, a tomografia computadorizada (TC) é fundamental na deteção de metástases à distância. A ecografia endoscópica (ecoendoscopia) permite avaliar a extensão loco-regional, nomeadamente o T e o N. Uma das suas limitações reside na menor precisão de definição do N, que poderá ser minimizada através da combinação com biópsia por agulha fina.^(2,7,9)

A ressonância magnética (RM) mede com precisão a profundidade de invasão extramural, sendo o melhor método para avaliação do envolvimento ganglionar e da margem de ressecção circunferencial (MRC). Pode ser usada isoladamente ou como complemento da ecografia endoanal (EEA) na avaliação da extensão loco-regional da doença, embora a EEA seja melhor na avaliação de tumores que não ultrapassam a camada muscular. De realçar que há uma sobreposição considerável de tamanho entre gânglios normais, reativos e

neoplásicos. Entre 15% a 42% dos doentes com cancro do reto têm gânglios linfáticos no mesorreto pequenos (<5 mm) com células neoplásicas. Deste modo, o tamanho não é considerado uma forma fiável para avaliação do envolvimento ganglionar. A precisão da RM é de 85% em comparação com o padrão de referência, a avaliação histopatológica. (7,9,10)

A tomografia por emissão de positrões (PET) permite a medição e visualização de alterações metabólicas nas células neoplásicas. Os estudos têm demonstrado que pode detetar o tumor, mas não a sua profundidade de invasão (T). Tem resultados insatisfatórios na avaliação dos gânglios linfáticos, apresentando uma sensibilidade de apenas 29%. Não é, portanto, recomendada no estadiamento local de tumores primários, podendo ser útil na deteção de tumores síncronos ocultos ou metástases, aquando da apresentação inicial. Atualmente, reserva-se para o estadiamento pré-cirúrgico de metástases, a fim de excluir outras lesões e avaliação de uma subida inexplicável do nível sérico do CEA. (9)

PATOLOGIA

A abordagem multidisciplinar do cancro do reto assegura um tratamento individualizado para cada doente. O patologista tem uma importância crescente no

diagnóstico e avaliação dos tumores do reto. (11) O exame histopatológico deve fornecer algumas informações, como: descrição macroscópica do tumor e da peça; grau do tumor; profundidade de invasão e extensão para estruturas adjacentes (T); número de gânglios linfáticos regionais avaliados e quantos desses são positivos (N); presença de metástases à distância em outros órgãos ou locais, incluindo gânglios não regionais (M); margens proximal, distal e circunferencial (radial); efeito do tratamento neoadjuvante; invasão vascular e perineural; e número de depósitos tumorais. As margens de resseção devem ser classificadas como R0 na resseção completa do tumor com todas as margens negativas, R1 na resseção incompleta do tumor com envolvimento microscópico de uma margem e R2 para resseção incompleta com tumor residual macroscópico. (8)

TRATAMENTO DA DOENÇA NÃO METASTIZADA

A maioria das decisões de tratamento baseia-se no grau estimado de invasão tumoral (T) e envolvimento ganglionar (N). (12) O plano de tratamento ótimo para um doente com cancro do reto é complexo. Além da decisão com respeito à intenção da cirurgia (curativa *versus* paliativa) deve ser considerada também a probabilidade de

manter ou restaurar a função normal do intestino e a continência anal, bem como preservar as funções genito-urinárias.

Atualmente, a ecoendoscopia e a RM são os meios imagiológicos mais úteis no estadiamento clínico local do cancro do reto. A RM de alta resolução fornece imagens exatas dos tecidos moles no mesorreto, incluindo a fascia mesorretal. No cancro do reto mais avançado tem o potencial de fornecer informações úteis na predição da MRC antes da cirurgia radical.⁽¹³⁻¹⁵⁾ A RM e a EEA têm elevada sensibilidade na avaliação da profundidade de penetração do tumor na camada muscular (94%), embora a EEA seja mais específica do que a RM na avaliação da invasão local do tumor (86% vs 69%).⁽¹³⁾

Apesar dos progressos, a capacidade de prever o estadiamento patológico com os meios de imagem atualmente disponíveis permanece abaixo do ideal.^(12,16)

TRATAMENTO CIRÚRGICO

A cirurgia, único tratamento potencialmente curativo, tem um papel central no tratamento do cancro do reto. O controlo local do tumor, a qualidade de vida e a sobrevivência dos doentes melhoraram significativamente com os avanços nas técnicas cirúrgicas. Deve ser dada ênfase à preservação da função, através de uma disseção por planos anatómicos adequados.⁽¹⁷⁾ Uma variedade

de abordagens cirúrgicas, dependendo da localização e extensão da doença, são utilizadas para tratar as lesões primárias.⁽⁸⁾

A chave para uma cirurgia bem-sucedida reside na excisão completa do tumor com margens livres e adequadas nas suas extensões proximal, distal e circunferencial (resseção R0).⁽¹⁸⁾

A abordagem local inclui a polipectomia, excisão transanal ou microcirurgia endoscópica transanal (MET).⁽⁸⁾ Os tumores mais indicados para este tipo de abordagem são geralmente os T1N0, tamanho <3 cm, bem a moderadamente diferenciados, localizados até 8 cm da margem anal e sem evidência de envolvimento ganglionar.^(8,19) Os procedimentos mais invasivos para tumores que não preenchem estes requisitos englobam a resseção transabdominal que, por sua vez, inclui a resseção anterior baixa, a proctectomia com excisão mesorretal total (EMT) e anastomose coloanal, e a resseção abdominoperineal (RAP). Destes, a EMT é atualmente a mais recomendada, envolvendo remoção em bloco do mesorreto, incluindo as estruturas vasculares e linfáticas associadas, tecido adiposo e fásia do mesorreto.^(8,18) A implementação da EMT levou a uma redução na taxa de positividade da margem lateral que se associa com menor recorrência local (RL), declínio acentuado na necessidade de RAP e diminuição da

incidência de disfunção urinária e sexual após a cirurgia, dado o recurso a disseção nos planos próprios, evitando assim lesões nos nervos simpáticos e parassimpáticos da pelve.⁽²⁰⁾

Uma das grandes vantagens desta estratégia terapêutica aliada à quimiorradioterapia (QRT) neoadjuvante em comparação com a observação vigilante, sugerida por Habr-Gama *et al*, para os doentes que entram em remissão clínica completa, é que uma resposta clínica aparentemente completa é patologicamente confirmada.⁽¹⁹⁾

A aplicação universal da EMT, da radioterapia (RT) de curso curto e da QRT de curso longo reduziu as taxas de RL de 25%-40% para <10%.^(17-19,21)

TRATAMENTO NEOADJUVANTE

O tratamento neoadjuvante tem por objetivo diminuir o estadio do tumor primário, aumentando a probabilidade de uma resseção R0 e/ou preservação do esfíncter, aumento da radiosensibilidade pela aplicação de radiação em tecido melhor oxigenado, alívio inicial dos sintomas associados à neoplasia e redução das taxas de toxicidade aguda e tardia, em comparação com a QRT adjuvante.^(8,21,22)

Quimioterapia neoadjuvante isolada para tumores em estadios iniciais

A quimioterapia (QT) neoadjuvante isolada apresenta bons resultados em

outros tipos de cancro gastrointestinais (tumores gástricos operáveis e metástases hepáticas do cancro colorretal), daí ter sido também ponderada a sua aplicação nos tumores do reto. Possibilita o início imediato da terapia, sem atraso ou intervalo para aplicação de estratégias locais.

Embora a RT neoadjuvante tenha sido associada a baixas taxas de RL, maior probabilidade de margens negativas e anastomose bem-sucedida utilizando cólon saudável, está também relacionada com aumento da toxicidade (ex.: infertilidade, disfunção sexual, fibrose e friabilidade dos tecidos, toxicidade hematológica) comparativamente à cirurgia isolada. Na doença avançada, as *guidelines* recomendam QT neoadjuvante combinada com RT seguida de cirurgia como abordagem inicial. No entanto, a toxicidade a longo prazo, os ganhos limitados na sobrevida, as elevadas taxas de recorrência à distância e a possibilidade de sobretratamento dos tumores em estadio inicial colocaram esta abordagem terapêutica em questão.^(8,21,22)

Investigadores da European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Fédération Francophone de la Cancérologie Digestive (FFCD) e o grupo Polaco mostraram que melhores taxas de resposta patológica e controlo local podem ser obtidos com adição de quimioterapia à

radioterapia, embora o impacto na sobrevivência permaneça incerto.⁽²³⁾

Melhorias nas técnicas de imagem, como a RM, a EEA e a TC têm permitido um estadiamento mais preciso, mas o risco de sobre-estadiamento não foi, contudo, eliminado. Deste modo, ponderando as vantagens e desvantagens, a recomendação passa pela realização de QRT neoadjuvante nos tumores localmente avançados, ou seja, estadios II e III.^(8,24)

Nos tumores de “baixo risco” (estadio I) deve-se evitar o tratamento neoadjuvante e usar terapia adjuvante apenas se o estadio patológico o recomendar. A quimioterapia neoadjuvante isolada necessita, no entanto, de ser avaliada numa perspectiva investigacional, visto não estar ainda comprovado o seu papel, exceto no contexto de doença metastática.

Denota-se uma grande necessidade de ensaios clínicos randomizados que avaliem os benefícios da QT neoadjuvante em relação à QT adjuvante, bem como a sua viabilidade enquanto alternativa à RT pré-operatória no tratamento dos tumores localmente avançados.⁽²¹⁾

Novos agentes quimioterápicos e terapia dirigida

O 5-fluorouracilo (5-FU) e a leucovorina (LV) integram a quimioterapia padrão em combinação com a radioterapia no tratamento neoadjuvante. Pelas desvan-

tagens da administração em infusão do 5-FU, incluindo a necessidade de cateteres com potenciais complicações (infecção, trombose, etc.), as fluoropirimidinas orais têm sido gradualmente apontadas como uma alternativa válida.^(25,26)

Vários estudos reportam melhores taxas de sobrevida livre de doença com a adição de um agente quimioterápico à radioterapia (ex.: capecitabina, oxaliplatina, irinotecano) e agentes dirigidos (ex.: cetuximab, bevacizumab, panitumumab) em comparação com a QT convencional (5-FU), baseando-se na possível existência de um efeito sinérgico entre estas formas terapêuticas. A combinação tem como objetivos melhorar ainda mais a capacidade de diminuição do estadio do tumor primário, o controlo local, atuação nas micro-metástases, a sobrevivência e permitir a preservação do esfíncter.⁽²³⁾

Os bons resultados da capecitabina e da oxaliplatina no cancro do cólon colocaram a hipótese da sua utilização também nos tumores do reto.^(8,12,23,27)

A capecitabina, pró-fármaco oral do 5-FU, não só permite uma conveniente administração por via oral sem as complicações do acesso venoso, como parece ter também efeito sinérgico com a RT e resultados cirúrgicos similares aos verificados após aplicação da terapia standard (5-FU/LV).^(8,24,26,28)

A oxaliplatina é um composto da família dos agentes alquilantes. Interfere com a síntese de DNA e parece ter sinergismo com a radiação. O seu perfil de toxicidade é mais elevado relativamente à terapia baseada na fluoropirimidina e parece não ter influência na resposta do tumor primário nem ao nível dos gânglios regionais. De notar, no entanto, que a incapacidade em demonstrar um possível benefício da sua utilização pode ser função de estudos com um número insuficiente de doentes, seguimento curto ou utilização de doses subótimas.^(12,26,27,29,30)

A adição de oxaliplatina à QRT neoadjuvante para tumores do reto localizados não é, atualmente, recomendada por rotina.⁽⁸⁾

O Irinotecano, inibidor da topoisomerase I, interrompe a replicação do DNA durante a transcrição. Dados pré-clínicos e clínicos sugerem que é um potente radiosensibilizador e parece melhorar a sobrevivência com taxas mais elevadas de resposta completa do que as verificadas com a terapia standard baseada na fluoropirimidina. Acarreta, no entanto, toxicidade aguda acentuada (particularmente diarreia). Tendo em conta estes resultados, continua a ter caráter apenas investigacional.^(23,28,30)

Com a evolução do conhecimento sobre os mecanismos bioquímicos, crescimento e propagação das células neoplásicas a par

do desenvolvimento de terapias direcionadas contra essas vias, a atenção tem-se voltado para o uso de agentes dirigidos em conjunto com o tratamento padrão. Melhores taxas de sobrevida livre de doença e global têm sido apontadas em vários estudos com a utilização de inibidores do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).⁽²³⁾

O EGFR é uma glicoproteína transmembranar essencial ao crescimento e divisão celular. Nos tumores colorretais tem uma expressão aumentada, sendo considerado fator de mau prognóstico e sinal de maior resistência à RT.^(23,30)

A incorporação de anticorpos monoclonais anti-EGFR (cetuximab e panitumumab) no tratamento dos tumores do reto está a ser estudada, mas aguardam-se resultados de novos estudos que averiguem o seu verdadeiro potencial benefício.^(23,30)

Um aumento da expressão de VEGF tem sido associado a maior progressão da doença e menor sobrevivência. O bevacizumab é um anticorpo anti-VEGF que atua a nível vascular, conduzindo a uma maior oxigenação dos tecidos neoplásicos, melhor penetração dos fármacos citotóxicos e, assim, a uma melhor resposta do tumor à terapia sem aumento significativo da toxicidade.^(23,29,30) Os seus resultados na doença

metastática não foram, contudo, ainda comprovados em estadios mais iniciais. Os dados existentes indicam que parece segura a adição destes agentes à terapia neoadjuvante dos tumores do reto, todavia são ainda necessários mais estudos que confirmem o seu papel na doença localizada.^(23,29)

T3 N0 – Radiação para todos?

Alguns estudos demonstraram que doentes submetidos a resseção de tumores pT3N0 com características patológicas favoráveis têm uma baixa taxa de RL (<10% aos 10 anos), sugerindo que, após a cirurgia, poderá não ser necessária terapia adjuvante.⁽³⁰⁾ Contudo, o tratamento ideal para estes casos permanece controverso. Características de pior prognóstico, incluindo maior profundidade de invasão da gordura perirretal, baixo grau de diferenciação tumoral, presença de invasão linfática e vascular, níveis de CEA anormalmente elevados (>5 ng/ml), envolvimento da MRC e localização baixa do tumor, podem identificar tumores T3N0 com alto risco de RL que talvez beneficiem de RT.^(8,30,31) Com os avanços das técnicas cirúrgicas, sobretudo com a resseção mais completa da gordura perirretal – EMT, levando a menores taxas de RL, o benefício adicional da RT foi posto em causa.⁽³²⁾ Quando há um correto estadiamento T3N0, o benefício limitado

no controlo local com RT (3%-4%) pode não compensar a toxicidade provocada. A identificação pré-operatória de doença ganglionar positiva (N+) permanece um desafio. Há casos em que, após a cirurgia, a patologia revela um tumor em estadio mais avançado e, conseqüentemente, o doente que não recebeu terapia pré-operatória passa a ter indicação de tratamento adjuvante que, por sua vez, acarreta maior taxa de RL, maior toxicidade aguda e tardia e, nos casos com anastomose baixa, resultados funcionais inferiores. Estudos demonstraram taxas de sobre-estadiamento de 18% e subestadiamento de 22%. O desenvolvimento de métodos mais precisos para identificar doença N+, incluindo melhores técnicas de imagem e/ou marcadores moleculares, são essenciais para reduzir o sub e o sobretratamento.^(12,16,30-33)

Radioterapia de curso curto *versus* Quimiorradioterapia de curso longo

As duas abordagens neoadjuvantes possíveis incluem RT de curso curto (25 Gy em 5 frações diárias de 5 Gy) e RT de curso longo (45-50,4 Gy em frações de 1,8 a 2 Gy durante 5 a 6 semanas) combinada com QT baseada no 5-FU (QRT).^(12,16,21,30-32)

A RT de curso curto não pode ser combinada com QT concomitante sistémica e não há redução do tamanho do

tumor para permitir aumentar a preservação do esfíncter. Baseia-se na irradiação por um curto período de tempo de forma a evitar a renovação celular acelerada característica das células neoplásicas sujeitas a radiação. A falta de aumento das taxas de preservação do esfíncter está associada ao intervalo de tempo (5-8 dias) entre a conclusão da RT e a cirurgia, que é apontado, em alguns estudos, como sendo uma limitação desta terapêutica. Segundo dados prospectivos, quando seletivamente utilizada pode diminuir a RL e aumentar a sobrevivência, particularmente em tumores do terço distal.^(12,16,21,31-33)

A QRT de curso longo potencializa a sensibilização local à RT, induzindo uma diminuição do estadió do tumor com melhores taxas de preservação do esfíncter e resposta patológica completa (RPC). Para tumores T3-4 e/ou N+ o curso longo de QRT continua a ser o regime padrão. A toxicidade aguda é consideravelmente maior na QRT neoadjuvante em comparação com doses semelhantes de RT isolada. Este potencial de morbidade realça a importância da precisão na seleção dos doentes, oferecendo tratamento neoadjuvante apenas aos que realmente têm indicação.^(12,16,21,31-33)

Avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante

A avaliação do grau de resposta ao tratamento neoadjuvante é importante na orientação dos tratamentos seguintes, nomeadamente na escolha do tipo de cirurgia.^(22,34,35) O grau de regressão tumoral foi identificado em vários estudos como um fator de prognóstico independente para a sobrevivência livre de doença.^(8,35) Uma resposta patológica completa (RPC) ou parcial (RPP) à quimiorradioterapia neoadjuvante está associada a um melhor prognóstico e é descrita em 8-30% e cerca de 50% dos casos, respetivamente.^(35,36) O reestadiamento após QRT é um desafio devido às alterações induzidas pela radiação, nomeadamente fibrose, edema, inflamação e necrose que mascaram e dificultam a identificação das células neoplásicas.^(7,9,34) Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e os critérios RECIST (critérios de avaliação da resposta em tumores sólidos), a avaliação da resposta do tumor é obtida através da monitorização de mudanças no tamanho ou volume tumoral.⁽³⁶⁾ Os critérios RECIST classificam um tumor como “respondedor” se houver uma redução no seu maior diâmetro de pelo menos 30%. Mas outros fatores devem também ser considerados, designadamente a profundidade de invasão extramural, o

envolvimento ganglionar, a MRC e a invasão vascular e perineural.⁽⁹⁾

O recurso a técnicas de imagem não invasivas tem cada vez maior relevância na avaliação após a terapia neoadjuvante.⁽²²⁾

A ecoendoscopia não diferencia adequadamente fibrose de tecido neoplásico, logo não permite avaliar de forma precisa o grau de resposta tumoral (GRT) não sendo, por isso, recomendada.^(7,9,37)

A TC também não fornece grande auxílio, centrando-se o seu principal papel no estadiamento inicial de doença metastática. A RM permite um melhor planeamento cirúrgico, pois mostra o potencial envolvimento da MRC e a anatomia do pavimento pélvico.^(7,9)

É útil para reavaliar tumores após terapia neoadjuvante, porque além da MRC avalia também o GRT, ambos indicadores de sobrevivência. Estudos recentes mostram que não deteta todos os doentes com RPC dada a heterogeneidade das imagens na ausência de tumor residual.⁽³⁸⁾

A RM por difusão ponderada (DWI) explora o movimento aleatório das moléculas de água no corpo, dependente de múltiplos fatores como a densidade celular, vascularização, viscosidade do fluido extracelular e integridade da membrana celular,⁽³⁹⁾ e expressa-se pelo coeficiente de difusão aparente (CDA), por sua vez, inversamente proporcional ao número de células do tecido. Por conseguinte, valores baixos do CDA associam-se a uma maior

agressividade tumoral, tendo este parâmetro surgido como potencial biomarcador do perfil biológico tumoral.^(7,9,34,36,39)

A PET é incapaz de avaliar alterações anatómicas do tumor ou predizer o estado da MRC. É negativamente influenciada pela existência de inflamação nos tecidos. A questão do momento em que a PET deve ser realizada permanece sem resposta, sendo que alguns estudos sugerem que 6 semanas após o término da terapia neoadjuvante é um intervalo curto. Atualmente, o papel da PET no reestadiamento não está bem estabelecido.^(7,9)

Dados emergentes sugerem que uma combinação de várias técnicas, como RM, DWI e PET/TC, pode ajudar na reunião de mais informação com valor prognóstico antes da cirurgia definitiva.^(7,9,38)

Diversos marcadores moleculares têm sido também estudados como potenciais indicadores da resposta tumoral ao tratamento neoadjuvante.

Foi encontrada uma correlação entre a expressão do recetor da hormona libertadora da hormona de crescimento (GHRH-R) e da proteína Hsp90 e uma fraca resposta à terapia neoadjuvante. Os antagonistas GHRH bloqueiam a ligação ao recetor quer da hormona autócrina quer da parácrina produzida pelas células neoplásicas. Os inibidores da Hsp90 surgem como radiosensibilizadores, apresentando uma maior afinidade para

células neoplásicas do que para células normais.⁽⁴⁰⁾

O CEA é um marcador sérico útil nos tumores colorretais, mas no reto a sua utilidade não foi ainda completamente comprovada.⁽⁴¹⁾

A identificação destes biomarcadores pode conduzir a um tratamento mais efetivo e individualizado. Contudo, mais estudos são ainda necessários para definir o seu papel promissor.^(16,40)

A resposta à terapia neoadjuvante fornece informações importantes sobre o prognóstico e é determinada por fatores biológicos inerentes ao tumor.⁽⁴²⁾

Resposta completa ao tratamento neoadjuvante é verdadeiramente útil?

Embora os doentes com RPC pareçam ter melhores resultados terapêuticos do que aqueles sem RPC, esta relação não está ainda claramente definida.⁽⁴³⁾ A extensão da resposta do tumor, nomeadamente um $GRT \geq 25\%$, está associada a melhores taxas de sobrevivência livre de doença e de recorrência, tornando-se assim um melhor fator para avaliação do prognóstico do que a existência de RPC.⁽³⁵⁾ Na realidade, uma RPC não parece garantir ausência de risco de RL. Deste modo, a tentativa de alcançar uma RPC poderá não ser tão necessária e imprescindível para a condução da abordagem subsequente.⁽⁴⁴⁾

Após resposta completa, operar de imediato ou observação vigilante?

Alguns doentes com tumores do reto (sobretudo os mais distais) desenvolvem uma resposta clínica e patológica completa à QRT neoadjuvante que permite maiores taxas de preservação do esfíncter. A continuidade do tratamento após uma resposta completa continua controversa.^(18,45)

Considerando a associação dos procedimentos cirúrgicos com significativa mortalidade e morbidade, como disfunção urinária, fecal e sexual, estratégias alternativas de tratamento têm surgido para doentes com regressão tumoral completa.^(45,46) A constatação de inexistência de benefício em termos de sobrevivência em doentes com RPC submetidos a cirurgia radical comparativamente com doentes submetidos apenas a observação é surpreendente.^(18,45,47) Mesmo que pareça intuitiva a existência de escassos benefícios na remoção do reto após uma resposta clínica completa (RCC), a identificação pré-operatória precisa destes doentes é ainda muito complexa e difícil.^(18,24,45,47) Há uma fraca correlação entre os achados clínicos e patológicos, assim como risco de metástases linfáticas, mesmo com regressão completa do tumor primário.^(18,45,48) No entanto, estudos mais recentes usando longos intervalos de tempo entre a conclusão da terapia neoadjuvante e a cirurgia (>7-8 semanas) relataram que

esse risco de doença metastática é <5%. À baixa precisão dos exames radiológicos na avaliação do envolvimento ganglionar acresce o facto de a terapia neoadjuvante diminuir o número e o tamanho dos gânglios, tornando-os assim mais difíceis de avaliar pelos meios de imagem.⁽⁴⁵⁾

A atitude de observação vigilante perante uma RCC parece viável e segura para doentes adequadamente seleccionados. Um pequeno número de recidivas locais está inerente a esta abordagem, mas um acompanhamento rigoroso permitirá a deteção precoce e tratamento com ressecção completa.^(46,49) Os estudos existentes até ao momento ressalvam, no entanto, a necessidade de avaliações com um seguimento de maior duração.^(46,50)

Esta abordagem pode considerar-se no extremo da intenção de preservação de órgão e levou muitos investigadores a questionarem e repensarem o atual tratamento padrão dos tumores do reto.⁽¹⁹⁾ Avanços conjuntos na radioterapia e na oncologia médica são necessários para explorar a possibilidade da implementação de uma abordagem minimamente invasiva nos doentes com RCC.⁽⁴⁵⁾

INTERVALO DE TEMPO ENTRE A TERAPIA NEOADJUVANTE E A CIRURGIA

A cirurgia é realizada aproximadamente 6 semanas após a conclusão da QRT neoadjuvante, de modo a que haja tempo

suficiente para a resposta tumoral, bem como recuperação da inflamação. Contudo, o intervalo de tempo ideal até à cirurgia permanece desconhecido.

Um conjunto emergente de dados sugere que a resposta à terapia neoadjuvante é dependente do tempo e que a regressão completa do tumor pode demorar meses. Assim, aumentando o intervalo de tempo entre a terapia neoadjuvante e a cirurgia poder-se-ia aumentar a proporção de doentes com uma RPC.⁽⁵¹⁻⁵³⁾ Existe alguma relutância num atraso superior a 6-8 semanas, nomeadamente pela fibrose induzida pela radiação que pode aumentar a dificuldade técnica da cirurgia, com risco de complicações cirúrgicas e RL. Estudos recentes sugerem que a adição de QT após QRT e aumento do intervalo de tempo até à cirurgia é uma abordagem bem tolerada pela maioria dos doentes e pode conduzir a um aumento na taxa de RPC sem maior risco de complicações cirúrgicas e oncológicas.^(47,51,52)

CIRURGIA LOCAL PARA TUMORES EM ESTADIO I?

Na doença de estadio I (T1/T2 N0 M0), a abordagem local é, cada vez mais, encarada como uma alternativa à tradicional ressecção transabdominal.^(24,54) O seu uso permanece, contudo, controverso.

Uma questão persiste quanto às margens adequadas, na cirurgia endoluminal (CEL).

Embora ainda não existam dados sobre os padrões de recidiva local após CEL, há consenso geral de que uma excisão com espessura total, margem adequada e sem fragmentação intraoperatória é suficiente para gerir o leito tumoral local em lesões T1/T2.

Relativamente ao envolvimento ganglionar, o ponto-chave reside na existência ou não de atingimento dos gânglios do mesorreto que na CEL não são removidos. A incidência de envolvimento ganglionar oculto em tumores T1 varia de 10% a 13%, com um aumento para pelo menos 17% a 22% em tumores T2. Os dados existentes sugerem que a CEL em tumores T2 seja reservada para doentes com múltiplas comorbilidades, idosos ou com baixa esperança de vida.⁽⁵⁴⁾ A terapêutica adjuvante é usada na doença avançada e tem sido proposta em tumores T2 para melhorar o controlo local.^(19,24,54) Não existe, até ao momento, nenhum método clínico que permita com precisão determinar o envolvimento ganglionar e, não havendo remoção de gânglios, existe um risco significativo de subestadiamento e sub-tratamento. Por outro lado, nos doentes submetidos a CEL mas em que se provou existir uma lesão T3, invasão linfática ou doença residual no exame patológico, um alargamento das margens com nova cirurgia não parece comprometer os resultados (taxas de sobrevivência global

aos 5 anos de 79%). Na CEL há que realçar a importância da seleção pré-operatória dos doentes, fundamental no sucesso terapêutico desta abordagem. Tumores distais, pequenos, de baixo grau histológico e sem evidência de invasão linfo-vascular são os mais indicados para CEL.^(24,54)

A evidência atual sugere que a CEL pode ser considerada uma alternativa à cirurgia radical apenas em doentes muito selecionados, cuja doença é confinada e patologicamente favorável.^(19,54)

ATÉ QUE PONTO É POSSÍVEL A PRESERVAÇÃO DO ESFÍNCTER

Nas duas últimas décadas, grandes mudanças ocorreram na abordagem cirúrgica dos tumores do reto e um dos principais focos tem sido a preservação da função do esfíncter sem comprometimento dos resultados oncológicos.^(20,55) Embora a evolução das técnicas preservadoras do esfíncter passe pelo uso da QT e RT neoadjuvante para diminuir os tumores primários localmente avançados, grande parte das mudanças são também atribuídas a um melhor conhecimento da anatomia pélvica, à introdução da EMT e à melhor compreensão das características patológicas com valor prognóstico.^(20,56) Assim, mesmo para tumores mais distais, uma técnica preservadora do esfíncter pode ser ponderada, apresentando bons resul-

tados tanto a nível oncológico como funcional.⁽²⁰⁾

As dúvidas que muitas vezes surgem relacionam-se com o nível do reto em que um doente deixa de ser candidato às técnicas preservadoras do esfíncter. A histórica margem distal ≥ 5 cm levava a maioria dos doentes com tumor baixo a serem tratados com RAP. O conceito mais recente de margem ≥ 2 cm permite que mais doentes sejam tratados com técnicas preservadoras do esfíncter. Atualmente, especial atenção tem sido dada à profundidade de invasão em vez da margem distal, sendo importante saber se há ou não invasão do músculo do esfíncter externo ou do pavimento pélvico. Se não estiverem envolvidos não se justifica que sejam removidos. Deste modo, mesmo um tumor mais distal pode ser tratado com técnicas menos radicais preservadoras do esfíncter.^(20,57)

INFLUÊNCIA DO TIPO DE CIRURGIA EM DOENTES COM TUMORES BAIXOS

Melhorias na sobrevivência e taxas de recorrência em doentes com tumores dos terços superior e médio têm sido mais fáceis de alcançar do que nos tumores do terço distal. Tal discrepância parece dever-se à maior taxa de envolvimento da MRC, bem como a perfurações intestinais acidentais verificadas na RAP. No entanto, prevalece a incerteza relativamente ao tipo

de cirurgia enquanto fator de risco para os resultados oncológicos em tumores distais.⁽⁵⁸⁾

Os dados existentes sugerem que a taxa de positividade da MRC após RAP é alta, com consequentes taxas elevadas de RL. Alguns estudos relatam que os tumores que necessitam de RAP são localmente avançados, pouco diferenciados, com má resposta à QRT neoadjuvante e que, executando uma boa técnica cirúrgica, com MRC negativa e evitando a perfuração do tumor, podem ser alcançados resultados com a RAP equivalentes aos das técnicas preservadoras do esfíncter. No entanto, mais estudos são necessários para esclarecer melhor esta questão.⁽⁵⁵⁾

NÚMERO DE GÂNGLIOS LINFÁTICOS AVALIADOS

O cancro do reto está associado a metástases ganglionares em 30-40% dos casos, aquando do diagnóstico.⁽⁵⁹⁾

Diversos estudos demonstram que o número de gânglios ressecados é um fator de prognóstico independente para a sobrevivência global⁽⁶⁰⁻⁶²⁾ e RL.⁽⁶³⁾ Uma amostra adequada é essencial para o correto estadiamento, tendo impacto no tratamento adjuvante. Os fatores que parecem influenciar o número de gânglios examinados incluem a idade do doente, a localização do tumor, o tipo de ressecção

cirúrgica, o cirurgião e o patologista. Alguns deles são difíceis de modificar.⁽⁶⁰⁾

Existem menos gânglios linfáticos no reto do que no restante cólon e tem sido demonstrado que a RT neoadjuvante pode reduzir ainda mais o seu número,^(45,59,61,62) contudo, isto parece não resultar num subestadiamento significativo.⁽⁶²⁾

O National Cancer Institute (NCI), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology e College of American Pathologists recomendam resseção de pelo menos 12 gânglios linfáticos. No entanto, ainda não existe consenso absoluto sobre um número ideal.^(8,60,61)

Importância do gânglio sentinela

O gânglio sentinela é o primeiro local envolvido na doença metastática e perante gânglios não clinicamente suspeitos pode ser o único atingido.⁽⁶⁴⁾

Para melhorar o estadiamento e limitar o número de gânglios linfáticos necessários para avaliação patológica, surgiu a técnica do gânglio sentinela descrita por Morton no melanoma maligno e, posteriormente, no cancro da mama, com resultados confirmados. No reto tem importância sobretudo nos casos em que o mínimo de 12 gânglios retirados não é alcançado. Embora não altere o procedimento cirúrgico, ajuda a melhorar o estadiamento,

podendo reduzir também o tempo do exame patológico.⁽⁶⁵⁾

Tem baixa sensibilidade e alta taxa de falsos negativos não tendo, por enquanto, implicações na abordagem terapêutica.^(64,65) São precisos mais estudos que confirmem a sua validade,⁽⁶⁵⁾ sendo que aparenta estar mais direcionada para os tumores em estadio inicial, uma vez que a doença mais avançada tem já critérios para terapia adjuvante.⁽⁶⁴⁾

MARGEM DE RESSEÇÃO SEGURA

A definição de margem de resseção distal (MRD) "adequada" no tratamento cirúrgico do cancro do reto permanece pouco consensual.^(57,66)

Embora a disseminação linfática regional seja o principal modo de propagação, tem sido observada uma extensão intramural tanto em direção proximal como distal.⁽⁶⁶⁾

Até 1960, era recomendada uma MRD de 5 cm. A par do esforço crescente para preservação do esfíncter foi sugerida uma MRD de 2,5 cm para lesões bem diferenciadas. Vários estudos demonstraram não haver uma diferença significativa na RL ou na sobrevivência se a MRD for de 2 cm.^(66,67)

Após a introdução da EMT, o foco de atenção tornou-se a disseminação radial, surgindo a MRC como fator de prognóstico importante. Desde então, uma redução na MRD foi amplamente aceite.^(20,57,67)

A MRC, frequentemente medida em milímetros, quando positiva acarreta um grande risco de recorrência local^(20,68) e à distância, bem como uma diminuição da sobrevivência global.⁽²⁰⁾

Ultimamente, com a maior utilização da terapêutica neoadjuvante, alguns autores sugerem que uma MRD ≤ 2 cm pode ser adequada.^(66,67) Há evidências de que a RT neoadjuvante está associada a menor propagação distal, tendo sido postulado que a regressão tumoral após radiação pré-operatória pode reduzir a disseminação intramural distal para <10 mm. Foi também recentemente postulada uma MRD <5 mm sem compromisso da segurança oncológica em doentes submetidos a RT neoadjuvante, sendo que nos restantes (não submetidos a terapia neoadjuvante) pode resultar numa taxa de insucesso local inaceitável.⁽⁶⁹⁾

QUALIDADE DE VIDA APÓS A CIRURGIA

A Cirurgia e a radioterapia do reto acompanham-se de alterações a nível gastrointestinal, sexual e genito-urinário.⁽³⁰⁾

A RAP implica uma colostomia, levando a alterações miccionais, disfunção erétil e dispareunia. As técnicas preservadoras do esfíncter podem evitar a colostomia, mas têm resultados funcionais insatisfatórios caracterizados por urgência, evacuações frequentes e incontinência fecal.^(30,70,71)

Outros sintomas gastrointestinais incluem diarreia, hemorragias, dor abdominal e obstrução por estenose ou aderências e, mais raramente, má absorção, necrose, perfuração e formação de fístulas.⁽³⁰⁾ A criação de um estoma não permite que o doente controle a defecação, altera a sua imagem corporal e influencia significativamente o estado de saúde geral, em particular o seu processo de adaptação psicossocial após a cirurgia.⁽⁷²⁾

A disfunção urogenital engloba, incontinência urinária, retenção, disúria, frequência e urgência.

As alterações na função sexual surgem mais após RT adjuvante do que neoadjuvante. Nos homens, há deterioração a longo prazo da função ejaculatória e erétil devido a danos da RT sobre as vesículas seminais e pequenos vasos. Nas mulheres, surge secura vaginal.⁽³⁰⁾

A avaliação das disfunções e impacto na qualidade de vida devem entrar rotineiramente na prática clínica e influenciar as decisões terapêuticas.⁽⁷¹⁾

CIRURGIA POR VIA LAPAROSCÓPICA

A cirurgia laparoscópica, embora tecnicamente exigente, oferece uma visão melhor e mais ampla das estruturas pélvicas comparativamente à cirurgia aberta.^(73,74)

Está aceite no cancro do cólon, mas no reto não está ainda comprovado o seu papel pelas dificuldades de exposição, disseção

pélvica com preservação dos nervos e esfíncteres, e anastomose.^(48,75-78)

Muitos estudos têm mostrado estar associada a menor perda de sangue e necessidade de opióides, recuperação mais precoce da função intestinal e menor permanência hospitalar.^(73,76,78) Quando realizada após QRT neoadjuvante parece segura, sem compromisso dos resultados oncológicos,^(48,73,75,77) contudo, o impacto na sobrevivência é desconhecido. Mais estudos são necessários para a validação científica desta técnica nos tumores do reto, estando a sua aplicação de momento restrita a ensaios clínicos.^(8,73,76,77)

RADIOTERAPIA INTRAOPERATÓRIA (IORT)

O controlo local relaciona-se com a dose de radiação usada. Pela toxicidade para órgãos sensíveis como o intestino delgado e a bexiga, a dose de radiação externa não deve exceder os 60 Gy. A combinação de radioterapia externa e intraoperatória (IORT) permite o uso de doses mais elevadas. A IORT é utilizada quando há envolvimento das margens de ressecção, podendo ser aplicada a uma área em risco de forma muito específica, sob controlo visual direto, permitindo a proteção das estruturas circundantes. Uma dose de IORT tem uma eficácia biológica correspondente a 2-3 vezes a dose equivalente de RT fracionada. Parece promissora sobretudo para o tratamento da

doença localmente avançada, permitindo um melhor controlo local e sobrevida global sem aumento da toxicidade.⁽⁷⁹⁻⁸³⁾

A IORT integra um tratamento combinado e, por isso, a avaliação dos seus resultados torna-se mais difícil.⁽⁸²⁾

TRATAMENTO ADJUVANTE

O papel da QT adjuvante no cancro do reto é ainda objeto de debate e pesquisa em vários centros.⁽⁸⁴⁾ Não há evidência suficiente acerca do seu benefício após QRT neoadjuvante,^(8,30,85) nem sobre os ganhos na sobrevida livre de doença ou global, ao contrário do que ocorre nos tumores do cólon.^(59,86)

O envolvimento dos gânglios regionais constitui uma das principais indicações para QT adjuvante.⁽⁶⁴⁾

Segundo a NCCN, todos os doentes com tumores em estadio II/III deverão receber QT adjuvante após QRT neoadjuvante/cirurgia, independentemente dos resultados patológicos.^(8,30) Para doentes com MRC negativa é o envolvimento dos gânglios regionais que indica a necessidade de QT adjuvante. Contudo, é discutível a utilização de regimes baseados no 5-FU para lesões que demonstraram resistência à QRT neoadjuvante.^(30,59)

O benefício da QT adjuvante em tumores T3 sujeitos a tratamento neoadjuvante foi analisado em dois estudos randomizados da EORTC e FFCD.⁽¹⁶⁾ Ambos

confirmaram não existir benefício em termos de sobrevivência livre de doença e global, mesmo havendo envolvimento ganglionar.^(16,30)

A maioria dos investigadores usa o mesmo regime de QT adjuvante para tumores do cólon e do reto, estando recomendados 4 meses (8 ciclos) de FOLFOX6 (5-fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatina).^(16,68)

TRATAMENTO NEOADJUVANTE VERSUS ADJUVANTE

A RT ou QRT adjuvante foi o padrão de tratamento durante muitos anos para tumores do reto em estadio II/III.⁽⁵³⁾

Os estudos existentes apresentam resultados contraditórios,⁽¹⁶⁾ mas a QRT neoadjuvante parece ser mais eficaz do que a terapia adjuvante, mesmo com o recurso à EMT, na redução da RL e minimização da toxicidade aguda e tardia.^(23,30,73,87) A terapêutica neoadjuvante permite diminuir o estadio inicial do tumor, com uma taxa superior de RPC, menor envolvimento ganglionar, venoso, perineural ou linfático. Alguns estudos apontam para uma melhoria na sobrevivência global na doença localmente avançada,⁽³⁰⁾ mas aumentos na perda de sangue e no risco de complicações na cirurgia subsequente têm também sido descritos.⁽⁷³⁾

A RT adjuvante surge, por sua vez, associada a maiores taxas de interrupção do tratamento.⁽⁸⁵⁾

A evidência existente suporta o uso de terapia neoadjuvante em favor da adjuvante, quando ambas são opções viáveis. Doentes em que, após a cirurgia, se comprova terem doença de alto risco é recomendado tratamento adjuvante.⁽⁸⁷⁾

RECORRÊNCIA LOCAL

Em contraste com os tumores do cólon, no reto as taxas de RL são elevadas.^(16,30,68,88)

As terapias combinadas permitiram reduzir a RL e atrasar o seu aparecimento.⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾ Na Era pré-EMT, a maioria da recidiva local tinha localização central, peri-anastomótica ou anterior. Com a EMT e as terapias combinadas a RL tornou-se sobretudo lateral e posterior.^(89,90) O tratamento neoadjuvante desempenha um papel importante na prevenção de recorrências anastomóticas,⁽⁹⁰⁾ que têm maior probabilidade de cura com as novas cirurgias do que as recidivas pélvicas. A sobrevida global após o diagnóstico de RL é menor tendo sido realizada terapia neoadjuvante comparativamente a cirurgia isolada.^(2,8,90) A taxa de recidiva pélvica depende do estadio do tumor, sendo mais provável em tumores primários de estadio mais avançado.⁽⁹⁰⁾

O número de gânglios linfáticos positivos, bem como uma MRC positiva influenciam tanto a RL como a sobrevivência.^(16,30,32,48,89,90) Mesmo com terapia combinada, a incidência de RL em doentes

com um destes fatores de risco atinge 20%, em comparação com valores <5% na ausência destas características. A combinação de fatores de risco é também importante em tumores T1-T2, nos quais a RL é de 1% com MRC negativa, aumentando para 12% quando esta é positiva. Em tumores T3-T4 é de 15% com MRC negativa, mas 25% com MRC positiva.⁽⁹⁰⁾ A localização do tumor influencia também a RL,^(88,90) sendo esta mais provável nos tumores do terço inferior do reto (10%-15%) do que em tumores dos terços médio (5%-10%) ou superior (2%-5%).^(48,90) A forma do tumor (exofítica *versus* não-exofítica), a presença de invasão linfática, venosa ou perineural, perfuração ou oclusão, grau de fixação, juntamente com o grau de diferenciação do tumor são outros fatores de risco para RL.^(30,90) Uma RPC ou superior a 95% após QRT aponta para bom prognóstico e baixa taxa de RL.⁽⁹⁰⁾

O tratamento da RL passa pela ressecção cirúrgica, com potencial curativo,^(91,92) seguida de QRT adjuvante ou pela QRT pré-operatória com infusão concomitante de 5-FU.^(2,8,90,93) O uso de IORT pode ser ponderado aquando da ressecção, visto que os dados disponíveis mostram um impacto positivo no controlo local e sobrevivência global.^(2,8,90) Estudos de doentes previamente tratados com RT mostram que um novo recurso à RT pode ser eficaz e com

toxicidade aceitável. Lesões não ressecáveis devem ser tratadas com QT, com ou sem RT, de acordo com a capacidade de tolerância do doente.^(2,8,89)

SEGUIMENTO

Permite identificar e tratar possíveis complicações terapêuticas, assim como recorrências ou um segundo tumor colorretal, com tratamento potencialmente curativo ou paliativo.^(2,8) Não há evidência clara de que o acompanhamento regular após tratamento potencialmente curativo melhore o prognóstico, existindo algumas controvérsias em relação à melhor estratégia de acompanhamento após cirurgia curativa.⁽⁸⁾

A recomendação atual passa pela história clínica e exame físico com retossigmoidoscopia a cada 3 a 6 meses, durante 2 anos;^(2,8) colonoscopia no primeiro ano se não realizada no diagnóstico^(2,8) e repetição aos 3 anos⁽⁸⁾ e depois a cada 5 anos,⁽²⁾ permitindo detetar tumores metácronos e recorrências anastomóticas.⁽⁹⁴⁾ Os exames clínicos, laboratoriais e radiológicos não têm valor provado.⁽²⁾ A TC torácica, abdominal e pélvica é recomendada anualmente, durante os primeiros 3-5 anos nos tumores em estadios II e III, assim como o doseamento do CEA a cada 3 a 6 meses, durante 2 anos, nos doentes com valor elevado no pré-operatório.^(8,41,92,94)

CONCLUSÃO

A abordagem do cancro do reto tem sofrido grandes avanços em todos os seus componentes (cirurgia, radioterapia e quimioterapia), permitindo melhorar significativamente os resultados obtidos. A cirurgia mantém-se a pedra angular do tratamento destes tumores, tendo o aparecimento da EMT impulsionado a otimização do sucesso terapêutico, ainda mais evidente quando combinada com quimiorradioterapia, esta melhor tolerada e com menor toxicidade aguda e tardia se administrada na forma neoadjuvante. Melhorias na RL e na preservação do esfíncter conduzem também a uma melhor qualidade de vida.

Existem, contudo, muitas questões relativas à abordagem do cancro do reto

localizado que permanecem sem resposta. Alguns dados existentes são discordantes, como explorado ao longo desta revisão, e impedem uma orientação linear para todos os doentes.

É necessário incentivar a cooperação da comunidade científica, clínicos e doentes no sentido de compreender as dúvidas e lacunas da evidência existente atualmente, para assim projetar e implementar novas investigações randomizadas geradoras de conhecimento cada vez melhor e mais completo.

AGRADECIMENTO

Obrigado ao Dr. Franklim Marques por todo o empenho, disponibilidade e dedicação.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer.* 2010; 127: p. 2893-2917.
2. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010; 21 (Suppl 5): p. v82-v86.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: p. 69-90.
4. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: p. 583-596.
5. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001; 345: p.

- 638-646.
6. Schoellhammer HF, Gregorian AC, Sarkisyan GG, Petrie BA. How important is rigid proctosigmoidoscopy in localizing rectal cancer? *Am J Surg.* 2008; 196: p. 904-908.
 7. Cârțână ET, Pârvu D, Săftoiu A. Endoscopic ultrasound: Current Role and Future Perspectives in managing Rectal Cancer Patients. *J Gastrointest Liver Dis.* 2011 December; 20: p. 407-413.
 8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer [http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf].; 2012 [cited 2012 February].
 9. Evans J, Patel U, Brown G. Rectal Cancer: Primary Staging and Assessment After Chemoradiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* ; 21: p. 169-170.
 10. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmocker S, et al. Diagnostic Accuracy of MRI for Assessment of T Category, Lymph Node Metastases, and Circumferential Resection Margin Involvement in Patients with Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012 January.
 11. Faus C, Roda D, Frasson M, Roselló S, García-Granero E, Flor-Lorente B, et al. The role of the pathologist in rectal cancer diagnosis and staging and surgical quality assessment. *Clin Transl Oncol.* 2010; 12: p. 339-345.
 12. Fleming FJ, Pählman L, Monson JR. Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2011; 54: p. 901-912.
 13. Bipat S, Glas AS, Slors FJM, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Stoker J. Rectal Cancer: Local Staging and Assessment of Lymph Node Involvement with Endoluminal US, CT, and MR Imaging - A Meta-Analysis. *Radiology.* 2004; 232: p. 773-783.
 14. Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol.* 2007; 17: p. 379-389.
 15. Lahaye MJ, Engelen SME, Nelemans PJ, Beets GL, van de Velde CJH, van Engelshoven JMA, 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 MRI.* 2005; 26: p. 259-268.
 16. Minsky BD. Unique Considerations in the Patient With Rectal Cancer. *Semin Oncol.* 2011; 38: p. 542-551.
 17. Inoue Y, Kusunoki M. Resection of Rectal Cancer: A Historical Review. *Surg Today.* 2010; 40: p. 501-506.
 18. Artioukh DY. Controversial aspects of rectal cancer surgery following

- preoperative chemoradiation. *Colorectal Disease*. 2010; 12 (Suppl. 2): p. 25-29.
19. Hompes R, Cunningham C. Extending the role of Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) in rectal cancer. *Colorectal Disease*. ; 13 (Suppl. 7): p. 32-36.
 20. Ludwig K, Kosinski L. How Low is Low? Evolving Approaches to Sphincter-Sparing Resection Techniques. *Semin Radiat Oncol*. 2011; 21: p. 185-195.
 21. Hawkes EA, Cunningham D, Tait D, Brown G, Chau I. Neoadjuvant Chemotherapy Alone for Early-Stage Rectal Cancer: An Evolving Paradigm? *Semin Radiat Oncol*. 2011; 21: p. 196-202.
 22. Curvo-Semedo L, Portilha MA, Ruivo C, Borrego M, Leite JS, Caseiro-Alves F. Usefulness of Perfusion CT to Assess Response to Neoadjuvant Combined Chemoradiotherapy in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Acad Radiol*. 2012; 19: p. 203-213.
 23. Czito BG, Willett CG. Beyond 5-Fluorouracil: The Emerging Role of Newer Chemotherapeutics and Targeted Agents with Radiation Therapy. *Semin Radiat Oncol*. 2011; 21: p. 203-211.
 24. Meyer J, Balch G, Willett C, Czito B. Update on Treatment Advances in Combined-Modality Therapy for Anal and Rectal Carcinomas. *Curr Oncol Rep*. 2011; 13: p. 177-185.
 25. Chen CF, Iluang MY, Iluang CJ, Wu CH, Yeh YS, Tsai HL, et al. A observational study of the efficacy and safety of capecitabine versus bolus infusional 5-fluorouracil in pre-operative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2012 January.
 26. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, et al. Primary Tumor Response to Preoperative Chemoradiation With or Without Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: Pathologic Results of the STAR-01 Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29: p. 2773-2780.
 27. Huerta S, Hrom J. Oxaliplatin as a radiosensitizing agent in rectal cancer. *Anti-Cancer Drugs*. 2011; 22: p. 317-323.
 28. Gollins S, Myint AS, Haylock B, Wise M, Saunders M, Neupane R, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Using Concurrent Capecitabine and Irinotecan in Magnetic Resonance Imaging-Defined Locally Advanced Rectal Cancer: Impact on Long-Term Clinical Outcomes. *J Clin Oncol*. 2011 March; 29: p. 1042-1049.
 29. Mohiuddin M, Mohiuddin MM. Neoadjuvant Chemoradiation in Rectal Cancer: Time to Start in a New Direction. *J Clin Oncol*. 2011 April; 29: p. e350-e351.
 30. Garajová I, Girolamo SD, Rosa Fd,

- Corbelli J, Agostini V, Biasco G, et al. Neoadjuvant Treatment in Rectal Cancer: Actual Status. *Chemotherapy Research and Practice*. 2011;; p. 1-12.
31. Wo JY, Mamon HJ, Ryan DP, Hong TS. T3N0 Rectal Cancer: Radiation for All? *Semin Radiat Oncol*. 2011; 21: p. 212-219.
 32. Minsky BD. Counterpoint: Long-Course Chemoradiation Is Preferable in the Neoadjuvant Treatment of Rectal Cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2011; 21: p. 228-233.
 33. Tiefenthal M, Nilsson PJ, Johansson R, Glimelius B, Pahlman L. The Effects of Short-Course Preoperative Irradiation on Local Recurrence Rate and Survival in Rectal Cancer: A Population-Based Nationwide Study. *Dis Colon Rectum*. 2011; 54: p. 672-680.
 34. Ippolito D, Monguzzi L, Guerra L, Deponti E, Gardani G, Messa C, et al. Response to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: assessment with diffusion-weighted MR imaging and 18FDG PET/CT. *Abdom Imaging*. 2012;; p. 1-9.
 35. Huebner M, Wolff BG, Smyrk TC, Aakre J, Larson DW. Partial Pathologic Response and Nodal Status as Most Significant Prognostic Factors for Advanced Rectal Cancer Treated With Preoperative Chemoradiotherapy. *World J Surg*. 2012;; p. 1-9.
 36. Jung SH, Heo SH, Kim JW, Jeong YY, Shin SS, Soung MG, et al. Predicting Response to Neoadjuvant Chemoradiation Therapy in Locally Advanced rectal Cancer: Diffusion-Weighted 3 Tesla MR Imaging. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2012; 35: p. 110-116.
 37. Pastor C, Subtil JC, Sola J, Baixauli J, Beorlegui C, Arbea L, et al. Accuracy of Endoscopic Ultrasound to Assess Tumor Response After Neoadjuvant Treatment in Rectal Cancer: Can We Trust Findings? *Dis Colon Rectum*. 2011; 54: p. 1141-1146.
 38. Franklin JM, Anderson EM, Gleeson FV. MRI features of the complete histopathological response of locally advanced rectal cancer to neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clin Radiol*. 2012;; p. 1-7.
 39. Curvo-Semedo L, Lambregts DM, Maas M, Beets GL, Caseiro-Alves F, Beets-Tan RG. Diffusion-Weighted MRI in Rectal Cancer: Apparent Diffusion Coefficient as a Potential Noninvasive Marker of Tumor Aggressiveness. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2012;; p. 1-7.
 40. Farkas R, Pozsgai E, Schally AV, Szigeti A, Szigeti E, Laszlo Z, et al. Possible predictors of histopathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012; 138: p. 387-395.

41. Jang NY, Kang SB, Kim DW, Kim JH, Lee KW, Kim IA, et al. The Role of Carcinoembryonic Antigen After Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients With Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2011; 54: p. 245-252.
42. Topova L, Hellmich G, Puffer E, Schubert C, Christen N, Boldt T, et al. Prognostic Value of Tumor Response to Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2011; 54: p. 401-411.
43. Chua YJ. Pathological complete response: still a relevant endpoint in rectal cancer? *Lancet Oncol*. 2010; 11: p. 807-808.
44. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010; 11: p. 835-844.
45. Habr-Gama A, Perez RO, Julião GPS, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. Nonoperative Approaches to Rectal Cancer: A Critical Evaluation. *Semin Radiat Oncol*. 2011; 21: p. 234-239.
46. Habr-Gama A, Perez RO. Non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Br J Surg*. 2009; 96: p. 125-127.
47. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Santos RMNd, Kiss D, Gama-Rodrigues J, et al. Interval Between Surgery and Neoadjuvant Chemoradiation Therapy for Distal Rectal Cancer: Does Delayed Surgery Have an Impact on Outcome? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 2008; 71: p. 1181-1188.
48. Ooi K, Gibbst P, Faragher I. Surgical oncology issues in locally advanced rectal cancer. *ANZ J Surg*. 2011; 81: p. 790-796.
49. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, et al. Wait-and-See Policy for Clinical Complete Responders After Chemoradiation for Rectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29: p. 1-10.
50. Tepper JE, O'Neil BH. Minimizing Therapy and Maximizing Outcomes in Rectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29: p. 4604-4606.
51. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, Bergsland EK, Chu P, Krieg RM. Optimal Timing of Surgery After Chemoradiation for Advanced Rectal Cancer: Preliminary Results of a Multicenter, Nonrandomized Phase II Prospective Trial. *Ann Surg*. 2011; 254: p. 97-102.
52. Kerr SF, Norton S, Glynne-Jones R. Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer may reduce postoperative morbidity without compromising prognosis. *Br J Surg*. 2008; 95: p. 1534-1540.

53. O'Neill BDP, Brown G, Heald RJ, Cunningham D, Tait DM. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol.* 2007; 8: p. 625-633.
54. You YN. Local Excision: Is It an Adequate Substitute for Radical Resection in T1/T2 Patients? *Semin Radiat Oncol.* 2011; 21: p. 178-184.
55. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer. *Br J Surg.* 2012.
56. Gerard JP, Rostom Y, Gal J, Benchimol D, Ortholan C, Aschele C, et al. Can we increase the chance of sphincter saving surgery in rectal cancer with neoadjuvant treatments: Lessons from a systematic review of recent randomized trials. *Crit Rev Oncol Hemat.* 2012; 81: p. 21-28.
57. Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, Wibe A. What is a safe distal resection margin in rectal cancer patients treated by low anterior resection without preoperative radiotherapy? *Colorectal Disease.* 2011; 14: p. e48-e55.
58. Chen ZH, Song XM, Chen SC, Li MZ, Li XX, Zhan WH, et al. Risk factors for adverse outcome in low rectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2012 January; 18(1): p. 64-69.
59. Colombo PE, Patani N, Bibeau F, Assenat E, Bertrand MM, Senesse P, et al. Clinical impact of lymph node status in rectal cancer. *Surg Oncol.* 2011; 20: p. e227-e233.
60. Pan CJG, Ziogas A, Buchberg B, Raj KP, Mills SD, Stamos MJ, et al. Timing of Radiation Therapy, Lymph Node Retrieval, and Survival in Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2011; 54: p. 526-534.
61. Klos CL, Bordeianou LG, Sylla P, Chang Y, Berger DL. The Prognostic Value of Lymph Node Ratio After Neoadjuvant Chemoradiation and Rectal Cancer Surgery. *Dis Colon Rectum.* 2011; 54: p. 171-175.
62. Govindarajan A, Gönen M, Weiser MR, Shia J, Temple LK, Guillem JG, et al. Challenging the Feasibility and Clinical Significance of Current Guidelines on Lymph Node Examination in Rectal Cancer in the Era of Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 2011; 29: p. 1-6.
63. Figueiras RG, Domínguez PC, Dorrego RG, Martín AV, Caamaño AG. Factores pronósticos e imagen funcional del cáncer de recto. *Radiología.* 2012; 54: p. 45-58.
64. van der Pas MHGM, Meijer S, Hoekstra OS, Riphagen II, de Vet HCW, Knol DL, et al. Sentinel-lymph-node procedure in colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2011; 12: p. 540-550.
65. Vilcea ID, Vasile I, Mirea CS, Meşină

- C, Enache SD, Tenovici M, et al. Sentinel lymph node study in colorectal cancer using serial sectioning and Hematoxylin-Eosin staining: importance and limitations. *Rom J Morphol Embryol.* 2011; 52 (Suppl. 1): p. 379-383.
66. Pricolo VE, Abodeely A, Resnick M. Distal Margins in Radical Resections for Rectal Cancer after Chemoradiation Therapy: How Short is Long Enough? *Dig Surg.* 2010; 27: p. 185-189.
67. Park IJ, Kim JC. Adequate Length of the Distal Resection Margin in Rectal Cancer: From the Oncological Point of View. *J Gastrointest Surg.* 2010; 14: p. 1331-1337.
68. Minsky BD. Progress in the Treatment of Locally Advanced Clinically Resectable Rectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer.* 2011; 10: p. 227-237.
69. Rutkowski A, Nowacki MP, Chwalinski M, Oledzki J, Bednarczyk M, Liszka-Dalecki P, et al. Acceptance of a 5-mm distal bowel resection margin for rectal cancer: is it safe? *Colorectal Disease.* 2011; 14: p. 71-78.
70. Smith-Gagen J, Cress RD, Drake CM, Romano PS, Yost KJ, Ayanian JZ. Quality-of-Life and Surgical Treatments for Rectal Cancer-a Longitudinal Analysis Using the California Cancer Registry. *Psychooncology.* 2010; 19: p. 870-878.
71. Lupattelli M, Mascioni F, Bellavita R, Draghini L, Tarducci R, Castagnoli P, et al. Long-term anorectal function after postoperative chemoradiotherapy in high-risk rectal cancer patients. *Tumori.* 2010; 96: p. 34-41.
72. Zajac O, Spychala A, Murawa D, Wasiewicz J, Foltyn P, Polom K. Quality of life assessment in patients with a stoma due to rectal cancer. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2008; 13: p. 130-134.
73. Seshadri RA, Srinivasan A, Tapkire R, Swaminathan R. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: a matched case-control study of short-term outcomes. *Surg Endosc.* 2012; 26: p. 154-161.
74. Kang SB, Park JW, Jeong SY, Nam BH, Choi HS, Kim DW, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: p. 637-645.
75. Denost Q, Laurent C, Paumet T, Quintane L, Martenot M, Rullier E. Laparoscopic surgery for rectal cancer: preoperative radiochemotherapy versus surgery alone. *Surg Endosc.* 2012.
76. Cotti GCdC, Ribeiro-Jr U, Nahas C, Nahas S, Pollara W, Ceconelo I. Excisão Total do Mesorreto por

- Laparoscopia. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2011; 24: p. 64-67.
77. Staudacher C, Vignali A. Laparoscopic surgery for rectal cancer: The state of the art. *World J Gastrointest Surg.* 2010; 2: p. 275-282.
 78. Ho VP, Lee Y, Stein SL, Temple LKF. Sexual Function After Treatment for Rectal Cancer: A Review. *Dis Colon Rectum.* 2011; 54: p. 113-125.
 79. de Wilt JHW, Vermaas M, Ferenschild FTJ, Verhoef C. Management of Locally Advanced Primary and Recurrent Rectal Cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2007; 20: p. 255-264.
 80. Ferenschild TJ, Vermaas M, Nuyttens JJME, Graveland WJ, Marinelli AWKS, van der Sijp JR, et al. Value of Intraoperative Radiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2006; 49: p. 1257-1265.
 81. Kang MK, Kim MS, Kim JH. Intraoperative Radiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *J Korean Soc Coloproctol.* 2010; 26: p. 274-278.
 82. Cantero-Muñoz P, Urién MA, Ruano-Ravina A. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: A systematic review. *Cancer Letters.* 2011; 306: p. 121-133.
 83. Dubois JB, Bussières E, Richaud P, Rouanet P, Becouarn Y, Mathoulin-Pélissier S, et al. Intra-operative radiotherapy of rectal cancer: Results of the French multi-institutional randomized study. *Radiotherapy and Oncology.* 2011; 98: p. 298-303.
 84. Kusters M, Valentini V, Calvo FA, Krempien R, Nieuwenhuijzen GA, Martijn H, et al. Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases. *Ann Oncol.* 2010; 21: p. 1279-1284.
 85. Popek S, Tsikitis VL. Neoadjuvant vs adjuvant pelvic radiotherapy for locally advanced rectal cancer: Which is superior? *World J Gastroenterol.* 2011; 17(7): p. 848-854.
 86. Glimelius B. Adjuvant chemotherapy in rectal cancer- an issue or a nonissue? *Ann Oncol.* 2010; 21(9): p. 1739-1741.
 87. Wong RKS, Berry S, Spithoff K, Simunovic M, Chan K, Agboola O, et al. Preoperative or Postoperative Therapy for Stage II or III Rectal Cancer: An Updated Practice Guideline. *Clinical Oncology.* 2010; 22: p. 265-271.
 88. Dassanayake BK, Samita S, Deen RYI, Wickramasinghe NSA, Hewavisenthi J, Deen KI. Local recurrence of rectal cancer in patients not receiving neoadjuvant therapy- the importance of resection margins. *Ceylon Medical Journal.* 2011; 56: p. 159-161.
 89. Nielsen MB, Laurberg S, Holm T. Current management of locally

- recurrent rectal cancer. *Colorectal Disease*. 2011; 13: p. 732-743.
90. Enríquez-Navascués JM, Borda N, Lizerazu A, Placer C, Elosegui JL, Ciria JP, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer after a multidisciplinary approach. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(13): p. 1674-1684.
91. Rahbari NN, Ulrich AB, Bruckner T, Münter M, Nickles A, Contin P, et al. Surgery for Locally Recurrent Rectal Cancer in the Era of Total Mesorectal Excision- Is There Still a Chance for Cure? *Ann Surg*. 2011; 253: p. 522-533.
92. Mirnezami AH, Sagar PM, Kavanagh D, Witherspoon P, Lee P, Winter D. Clinical Algorithms for the Surgical Management of Locally Recurrent Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2010; 53: p. 1248-1257.
93. Lee JH, Kim DY, Kim SY, Park JW, Choi HS, Oh JH, et al. Clinical outcomes of chemoradiotherapy for locally recurrent rectal cancer. *Radiat Oncol*. 2011; 6:51.
94. Baca B, Beart-Jr RW, Etzioni DA. Surveillance After Colorectal Cancer Resection: A Systematic Review. *Dis Colon Rectum*. 2011; 54: p. 1036-1048.