

**Uso do Protocolo Watch and Wait no câncer de reto baixo****Use of the Watch and Wait Protocol in cancer of the lower rectum**

DOI:10.34119/bjhrv5n2-064

Recebimento dos originais: 15/02/2022

Aceitação para publicação: 22/03/2022

**Luiza Bastos Martins**

Ensino Superior Incompleto

Instituição: Universidade Federal do Sul da Bahia (UFSB)

Endereço: Rodovia de Acesso para Itabuna, km 39 - Ferradas, Itabuna - BA

E-mail: luizabmartins\_@hotmail.com

**Leonardo Freitas Batista**

Ensino Superior Incompleto

Instituição: Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC)

Endereço: Av. Fioravante Rossi, 2930 - Martineli, Colatina – ES

E-mail: leonardofb21@gmail.com

**Murilo Rocha Barcellos**

Ensino Superior Incompleto

Instituição: Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC)

Endereço: Av. Fioravante Rossi, 2930 - Martineli, Colatina – ES

E-mail: murilorochabarcellos10@hotmail.com

**Saimon Grifo Toledo**

Ensino Superior Incompleto

Instituição: Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC)

Endereço: Av. Fioravante Rossi, 2930 - Martineli, Colatina – ES

E-mail: saimongrifo@outlook.com

**Wagner Barros Daher Ferro**

Ensino Superior Incompleto

Instituição: Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC)

Endereço: Av. Fioravante Rossi, 2930 - Martineli, Colatina – ES

E-mail: wagnerbaaros@gmail.com

**Wendel Carlos Botelho**

Ensino Superior Incompleto

Instituição: Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC)

Endereço: Av. Fioravante Rossi, 2930 - Martineli, Colatina – ES

E-mail: wendelbotelho10@hotmail.com

**Mônica Isaura Corrêa**

Médica

Instituição: Faculdade de Medicina do Vale do Aço (FAMEVAÇO)

Endereço: De Araújo - R. João Patrício Araújo, 179 - Veneza, Ipatinga – MG

E-mail: monicaicorrea@hotmail.com

## RESUMO

Esse artigo buscou discutir o emprego do protocolo Watch and Wait (W&W) no tratamento do câncer colorretal (CCR), uma patologia muito prevalente no mundo, que traz consigo uma alta morbimortalidade. Seu tratamento é dividido em três fases: estadiamento, terapia neoadjuvante e a cirúrgica, com a remoção total do mesorreto. Levando em conta as possíveis complicações ao paciente, inerentes ao procedimento cirúrgico e pós-operatórias, como infecção, disfunção esfíncteriana, sexual e urinária, o W&W surge como uma alternativa conservadora, dependente de uma série de exames laboratoriais, físicos e de imagem, além de requerer uma equipe multiprofissional capacitada, para que seu objetivo seja alcançado. Outrossim, em pacientes cuja abordagem não obtém sucesso ou exista recrescimento da lesão, não há piora nos resultados oncológicos.

**Palavras-chave:** neoplasias retais, terapia neoadjuvante, protocolos.

## ABSTRACT

This article sought to discuss the use of the Watch and Wait (W&W) protocol in the treatment of colorectal cancer (CCR), a disease very prevalent in the world, which brings with it a high morbidity and mortality. Its treatment is divided into three phases: staging, neoadjuvant therapy and surgery, with total removal of the mesorectum. Taking into account the possible complications for the patient, inherent to the surgical and postoperative procedures, such as infection, sphincter, sexual and urinary dysfunction, the W&W emerges as a conservative alternative, depending on a series of laboratory, physical and imaging tests, in addition to of requiring a qualified multidisciplinary team, so that its objective is achieved. Furthermore, in patients whose approach is not successful or there is lesion regrowth, there is no worsening in oncological results.

**Keywords:** rectal neoplasms, neoadjuvant therapy, protocols.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal clássico surge, na maioria das vezes, a partir de criptas aberrantes que dão origem a um pólip. Em seguida, ocorre a evolução para um adenoma precoce (menor que 1 centímetro), o qual possui histologia tubular ou túbulo-vilosa. O adenoma precoce progride posteriormente para um adenoma avançado (maior que 1 centímetro), sendo este com histologia vilosa. Por fim, há a transformação para câncer colorretal. O acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas, além da inativação de genes supressores de tumor, é o que conduz esse processo e leva de 10 a 15 anos para ocorrer (KUIPERS et al., 2015).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer do Brasil (2021), a estimativa é de 40.990 novos casos de câncer colorretal no país em 2020, sendo 20.520 homens e 20.470 mulheres. Entretanto, o número de mortes em 2018 relatado pelo Atlas de Mortalidade do Câncer foi de 19.603, sendo 9.608 homens e 9.995 mulheres. Os principais fatores relacionados ao maior risco de desenvolver câncer do intestino são: idade igual ou acima de 50 anos, excesso de peso corporal e alimentação não saudável, ou seja, pobre em frutas, vegetais e outros alimentos que

contenham fibras. O consumo de carnes processadas e a ingestão excessiva de carne vermelha, acima de 500 gramas de carne cozida por semana, também aumentam o risco para este tipo de câncer (INCA, 2021).

Atualmente, os tratamentos para câncer retal médio e inferior constituem fases. A primeira fase consiste em identificar o estadiamento do tumor com exames como ressonância magnética, colonoscopia e tomografia computadorizada. Já a segunda fase é constituída por terapia neoadjuvante com quimioterapia e depois radioterapia, ou então quimioterapia e radioterapia simultâneos (nCRT). Por fim, a terceira fase é a cirúrgica, com a remoção total do mesorreto (KOBAYASHI et al., 2019).

O protocolo Watch and Wait (W&W), apresentado pelo grupo da Dra. Habr-Gama, consiste em um manejo não operatório de pacientes que possuem resposta clínica completa ao tratamento neoadjuvante para câncer de reto. Este novo protocolo tem ganhado destaque no meio médico, já que o tratamento não cirúrgico pode evitar as complicações de uma operação de grande porte, além de apresentar resultados semelhantes aos de pacientes submetidos à terapia neoadjuvante e à cirurgia (ROSSI; LORETO; ABBUD, 2018; NASIR et al., 2019).

O tratamento cirúrgico em indivíduos com neoplasia retal está relacionado com disfunções anorretais e urogenitais. Além disso, pacientes idosos possuem risco aumentado de sofrerem com complicações pós-operatórias, dispendo de maior morbidade, mortalidade e perda da independência. Portanto, o protocolo W&W é uma opção interessante para pacientes mais idosos, além de evitar consequências funcionais (HAAK et al., 2020).

Desse modo, diante da perspectiva de perda da qualidade de vida e de riscos da abordagem cirúrgica, o respectivo artigo tem como objetivo explorar, por meio de uma revisão narrativa, a eficácia do protocolo W&W em pacientes com resposta clínica completa ao tratamento neoadjuvante, em comparação com aqueles que foram submetidos ao tratamento cirúrgico.

## **2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 CONCEITO DO CÂNCER COLORRETAL**

O câncer colorretal (CCR) é uma doença comum e letal, que se refere aos tumores malignos que causam danos no intestino grosso (cólon) e o reto. O risco de se desenvolver o CCR é influenciado por fatores ambientais e genéticos. É de potencial cura quando ocorre o diagnóstico precoce, porém pode se tornar letal caso haja atraso no diagnóstico e/ou tratamento (SBC, 2009; MACRAE, 2021).

## 2.2 FISIOPATOLOGIA DO CCR

A maioria dos CCR se originam de adenomas, lesões polipóides que costumam aumentar de tamanho de forma progressiva e manifestam características displásicas, capazes de evoluir para lesões malignas. Existem dois preditores importantes que demonstram a maior chance de um pólipso adenomatoso se malignizar: o tamanho do pólipso (para pólipso < 1cm, o risco de carcinoma tem variação entre 1 e 3%; para pólipso > 1 e < 2 cm, esse risco aumenta para 10%; e para maiores de 2 cm, esta taxa é superior a 40%); e o segundo preditor, se relaciona com o seu grau de displasia (um alto grau de displasia está associado a 27% de chance de transformação em carcinoma) (MITCHELL; HABOUBI, 2008).

As alterações neoplásicas se originam a partir de acúmulo de mutações genéticas e epigenéticas nas vias de regulação, proliferação, angiogênese e apoptose celular. As mutações do gene homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato Kirsten (KRAS), dos genes NRAS e BRAF são importantes marcadores do CCR, sendo que as mutações de KRAS e NRAS conferem um pior prognóstico e resistência a alguns anticorpos que são utilizados como terapia-alvo. Embora menos ocasional, o BRAF confere um prognóstico ruim (TEIXEIRA, et al., 2018).

Dois terços das lesões precursoras do CCR são pólipso adenomatosos, tendo em vista que os adenomas possuem as seguintes características: são os pólipso neoplásicos mais frequentes no cólon (a maioria é assintomática); 30 a 50% dos cólons com um adenoma conterá outra lesão sincrônica (que ocorre ao mesmo tempo); idade avançada, entre outros (TEIXEIRA, et al., 2018).

Os fatores ambientais e genéticos responsáveis pelo câncer colorretal são determinantes nos comportamentos que são marcantes do câncer nas células epiteliais do cólon. Essas características marcantes do câncer podem ser obtidas por meio do acúmulo progressivo de alterações genéticas e epigenéticas que ativam oncogenes e inativam genes supressores de tumor. A perda de estabilidade genômica e epigenômica acelera o acúmulo de mutações e alterações epigenéticas em genes supressores de tumor e oncogenes, que conduzem à transformação maligna das células do cólon (TEIXEIRA, et al., 2018).

Na formação do câncer colorretal “clássico”, a maioria dos cânceres originam-se de um pólipso iniciado com uma cripta aberrante, que evolui para um adenoma inicial. O adenoma progride para um adenoma avançado, antes de se tornar um câncer colorretal. Embora a histologia dos adenomas tubulares convencionais seja bastante homogênea, a biologia molecular desses pólipso é heterogênea, o que pode explicar por que alguns adenomas progridem para câncer colorretal e outros não (MONREAL-ROBLES et al., 2021).

Alguns cânceres colorretais evoluem de um subconjunto de pólipos (pólipos serrilhados sésseis), que surgem por eventos moleculares e histológicos diferentes dos adenomas tubulares, classificado em três categorias: pólipos hiperplásicos, adenomas serrilhados sésseis e adenomas serrilhados tradicionais, sendo que os pólipos serrilhados sésseis têm potencial de evoluir em cânceres colorretais por meio da seguinte sequência: pólipo hiperplásico, pólipo serrilhado sésil e adenocarcinoma. Cabe ressaltar que as frequências de muitas dessas características moleculares podem variar a depender da localização do tumor no intestino (do cólon ascendente ao reto). Assim, pode-se afirmar a respeito da patogênese do câncer colorretal, que a doença resulta do acúmulo de alterações em genes que levam a formação do tumor no contexto de fatores promotores de tumor derivados do tecido adjacente (MONREAL-ROBLES et al., 2021).

### 2.3 EPIDEMIOLOGIA DO CCR

O câncer colorretal é o terceiro tipo principal de câncer no mundo, sendo responsável por cerca de 1.200.000 novos casos e 600.000 mortes anualmente, sendo que 25% das ocorrências de câncer colorretal estão localizadas no reto (KOBAYASHI et al., 2019).

Fatores genéticos e ambientais favorecem o aparecimento do câncer colorretal, em destaque uma dieta pobre em fibras e rica em gorduras saturadas e carne vermelha. Outros fatores como a idade, história familiar, doença inflamatória intestinal, síndromes genéticas hereditárias, sendo elas, polipose colônica familiar e câncer colorretal hereditário não associado a polipose, história pessoal de câncer colorretal prévio e presença de pólipos adenomatosos também são fatores de risco associados. Em contraponto, estudos indicam que mais de 75% dos casos de câncer colorretal ocorrem em indivíduos que não apresentam estes fatores (DINIZ et al., 2003).

### 2.4 TRATAMENTO DO CCR

No câncer retal extra-peritoneal, o tratamento preferencial tem sido a realização de uma abordagem multimodal que inclui quimiorradioterapia seguida por excisão mesorretal total (EMT). Porém, mesmo o tratamento cirúrgico pode apresentar alta morbimortalidade, a taxa de mortalidade na EMT é de aproximadamente 4%, com um aumento diretamente proporcional na idade, chegando a 11,8% em pacientes octogenários. Estudos comparando terapia neoadjuvante (com radioterapia e quimioterapia) e radioterapia sozinha antes da cirurgia, ou ainda, com rádio e quimioterapia pós-operatório, mostrou que estes resultados são piores à terapia neoadjuvante, cujo benefício tem associação às baixas taxas de recorrência de tumor pélvico após a cirurgia, e a terapia adjuvante é reservada apenas para pacientes após tratamento cirúrgico que

mostraram doença em gânglios linfáticos na amostra cirúrgica (ANDRADE et al., 2016; LIMA et al., 2018; JIA et al., 2019).

## 2.5 PROTOCOLO W&W

Angelita Habr-Gama, da Universidade de São Paulo, foi a pioneira na estratégia de “Watch and Wait” (W&W) para o câncer retal há cerca de 20 anos. A brasileira Habr-Gama observou que, quando os pacientes com câncer retal baixo eram irradiados para diminuir o tumor (terapia de quimiorradiação pré-operatória) e ser realizada a cirurgia, a amostra histológica da biópsia do tumor removido durante a cirurgia não apresentava nenhum vestígio de células tumorais. A médica questionou então se a cirurgia, com o seu elevado número de potenciais complicações e o seu impacto permanente na qualidade de vida dos pacientes, tinha realmente sido necessária nestes casos. Começou, então, a testar a estratégia W&W. Em meados dos anos 2000, nos Países-Baixos, Geerard Beets e a sua equipe começaram a propor um protocolo semelhante a todos os doentes elegíveis. Em 2013, o Centro Clínico Champalimaud e a Universidade de Manchester, no Reino Unido, foram as primeiras instituições no mundo a seguir o exemplo (HABR-GAMA et al., 2004).

O regime da terapia de quimiorradiação pré-operatória constitui-se em isodoses de quimioterápicos administradas por 5 dias por semana, por 6 semanas consecutivas, usando um acelerador linear de 6 mV a 18 mV. Ao mesmo tempo, os pacientes recebem 5-fluoracil (425 mg/m<sup>2</sup>/d), o qual é um medicamento antineoplásico, que age impedindo a disseminação e auxiliando no tratamento de células cancerígenas, e o ácido folínico (20 mg/m<sup>2</sup>/d) administrados por via intravenosa por 3 dias consecutivos, nos 3 primeiros e nos 3 últimos dias de radioterapia. (HABR-GAMA et al., 2004).

O novo protocolo consiste em realizar, oito a dez semanas após o fim da radio-quimioterapia, uma série de testes diagnósticos antes de decidir se é preciso avançar logo com a cirurgia. São necessários três exames: um toque retal, uma endoscopia (proctoscopia) e uma ressonância magnética. Se a resposta do doente for “completa”, isto é, se o tumor não for detectável em nenhum destes exames, o paciente tem então a possibilidade de integrar o protocolo de W&W (HABR-GAMA et al., 2004).

Antes da tomada de decisão, é explicado aos pacientes que, se em qualquer momento ao longo dos 24 meses seguintes, houver qualquer sinal de reaparecimento do tumor, isso implicará uma cirurgia imediata para remover o tumor, a mesma cirurgia que havia sido inicialmente programada (HABR-GAMA et al., 2004).

Os níveis séricos de CEA (antígeno carcinoembrionário), as tomografias de tórax e as tomografias abdominais e pélvicas são repetidas a cada 6 meses durante o primeiro ano após o tratamento, durante o segundo e o terceiro ano os pacientes devem comparecer a consultas de acompanhamento a cada 2 meses e 6 meses, respectivamente. Finalizando esse período, se ainda não houver recrescimento, os exames passarão a ser anuais (HABR-GAMA et al., 2004).

## 2.6 VANTAGENS E DESVANTAGENS DO PROTOCOLO W&W

O protocolo W&W apresentou-se como um método que traz uma segurança oncológica, ausência de morbimortalidade trazidas pelo processo cirúrgico, além de complicações e o impacto permanente gerado na vida do indivíduo. É importante que os pacientes entendam sobre a necessidade de vigilância, de modo a identificar mais precocemente uma recidiva. Mesmo os pacientes que necessitam de um processo excisional pelo recrescimento da lesão, não houve piora nos resultados oncológicos (VALK et al., 2018; FIGUEIREDO et al., 2018).

Contudo, da mesma forma que no tratamento de câncer retal, é necessária uma equipe multidisciplinar especializada e treinada. O protocolo deve ser realizado em centros que possibilitem todo o acesso necessário para tal. O uso irresponsável e indiscriminado do W&W pode causar danos aos pacientes (TEKKIS et al., 2018; BABBERICH et al., 2018).

## 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Levando em consideração as altas chances de uma possível complicação no tratamento do CCR, realizado atualmente em três fases, tendo como fase final a cirurgia de remoção total do mesorreto, essa abordagem pode gerar grandes riscos para o paciente. O protocolo W&W surge como uma intervenção não cirúrgica, utilizando de radio-quimioterapia e realizando testes diagnósticos para análise cautelosa, entretanto, apesar da segurança oncológica e a extinção do risco proveniente de um processo cirúrgico, o protocolo W&W deve ser realizado com cautela e responsabilidade por uma equipe multiprofissional bem treinada.

## REFERÊNCIAS

1. ANDRADE, V.A. et al. Neoadjuvant therapy and surgery for rectal cancer. Comparative study between partial and complete pathological response. **Arq Gastroenterol.** v.53, n.3, p.1-7, 2016.
2. BABBERICH, M.P.M.N.T. et al. Laparoscopic conversion in colorectal cancer surgery; is there any improvement over time at a population level? **Surg Endosc.** v.32, n.7, p.3234-3246, 2018.
3. DINIZ, B. S. O.; LACERDA-FILHO, A. Prevenção secundária do câncer colorretal em indivíduos assintomáticos de baixo risco. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 14, n. 1, p. 46-52, 2004.
4. FIGUEIREDO, N. et al. Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer has no influence in surgical approach or short-term clinical outcomes. **Eur J Surg Oncol.**v.44, n.4, p.484-489, 2018.
5. HAAK, H.E. et al. Is watch and wait safe and effective way to treat rectal cancer in older patients? **European Journal of Surgical Oncology.** v.46, n.3: p.158-362, 2020.
6. HABR-GAMA, A. et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. **Ann Surg.** v.240, p.711-717, 2004.
7. INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Câncer do intestino.** 2021.
8. JIA, A.Y. et al. Sequential short-course radiation therapy and chemotherapy in the neoadjuvant treatment of rectal adenocarcinoma. **Radiation Oncology.** v.14, p: 147, 2019.
9. KOBAYASHI, S.T. et al. Integrated care pathway for rectal cancer treatment: cross-sectional post-implementation study using a logic model framework. **São Paulo Medical Journal.** v.137, n.5: p.438-445, 2019.
10. KUIPERS, E.J. et al. Colorectal Cancer. **Nature Reviews Disease Primers.** v.1, p:1-25, 2015.
11. LIMA, M.A. et al. Assessment of the non-surgical treatment of patients with rectal cancer who underwent neoadjuvant treatment with chemotherapy and radiotherapy at the oncology department. **Journal of Coloproctology.** v.39, n.2, p:127-131, 2019.
12. MACRAE, F.A. et al. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal câncer. **UpToDate,** 2021.
13. MITCHELL, P.J.; HABOUBI, N.Y. The malignant adenoma: when to operate and when to watch. **Surg Endosc.** v. 22. p. 1563–1569, 2008.
14. NASIR, I. et al. Salvage surgery for local regrowths in watch & wait: are we harming our patients by deferring the surgery? **European Journal of Surgical Oncology.** v.45, n.9: p.1559-1566, 2019.



15. ROSSI, C.B. et al. Manejo no operatorio del cáncer de recto con respuesta clínica completa luego de quimiorradioterapia neoadyuvante, experiencia en 8 casos. **Revista Argentina de Coloproctología**. v.29, n.1: p.1-6, 2018.
16. SBC. **Sociedade Brasileira de Coloproctologia**. 2021.
17. TEKKIS, P. et al. Is organ preservation in rectal cancer ready for prime time? **The Lancet**. v.391, p. 2480-2482, 2018.
18. VALK, V.D. et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. **The Lancet**. v.391, n.10139, p.2537-2545, 2018.
19. MONREAL-ROBLES, R. et al. Serrated polyps of the colon and rectum: a concise review. **Revista de Gastroenterología de México (English Edition)**, 2021.