

RESPOSTA COMPLETA APÓS TRATAMENTO QUÍMICO E RADIOTERÁPICO EM TUMOR DE RETO-SIGMOIDE: UM RELATO DE CASO

SHIMABUKURO, Taíla Hissano¹
BONATTO, Mauro Willemann²
KURACHI, Gustavo³

RESUMO

O câncer colorretal é o segundo câncer mais comum e possui aproximadamente 2,4 milhões de pessoas diagnosticadas no mundo. Destes casos, 27% são neoplasias retais. Devido à alta incidência do câncer retal (CR), os estudos são cada vez mais discutidos e, em especial, durante a última década, foi observado grande mudança em relação aos conceitos do tratamento. Atualmente, o tratamento neoadjuvante com radioterapia e quimioterapia é o esquema preferencial para câncer de reto localmente avançado, com o intuito de aumentar a ressecabilidade cirúrgica e diminuir a recidiva local. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de tumor retal (T3N0M0), com resposta completa à terapia neoadjuvante e correlacionar possíveis riscos e benefícios da estratégia watch and wait. Para tanto, foi realizada coleta de informações do caso, por meio da avaliação do prontuário do paciente (anamnese, exame físico, exames laboratoriais, radiológicos e tratamento utilizado) e dados disponíveis na literatura. O diagnóstico foi realizado após exames de imagem e biópsia que complementaram o quadro de hematoquezia e dores intestinais. O seguimento ocorreu com remissão clínica completa confirmada através de exames clínico, laboratoriais e imaginológicos.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasia Retal. Tratamento Neoadjuvante. Watch and Wait.

COMPLETE RESPONSE AFTER CHEMO AND RADIOTHERAPY IN RECTOSIGMOID TUMOR: CASE REPORT

ABSTRACT

Colorectal cancer is the second most common neoplasm and has approximately 2.4 million people diagnosed. Of these cases, 27% are rectal cancer. Due to the high incidence of rectal cancer (CR), studies are increasingly discussed and over the last decade, it was observed major change in the concept of treatment. Currently, the treatment with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy is the preferred scheme for locally advanced rectal cancer, increasing the resectability and reduce local recurrence. The objective of this study was to report a case of rectal tumor (T3N0M0), with complete response to neoadjuvant therapy and to correlate possible risks and benefits of watch and wait strategy. Collect case information was carried out by assessing the patient's record (history, physical examination, laboratory tests, radiological and treatment used) and data available in the literature. The diagnosis was made after imaging and biopsy that complemented the hematochezia frame and intestinal pain. Follow-up occurred with complete remission confirmed by clinical, laboratory and imaging tests.

KEYWORDS: Rectal cancer. Neoadjuvant Treatment. Watch and Wait.

1. INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é a neoplasia maligna mais comum do tubo digestivo e sua incidência, essencialmente nos países em desenvolvimento, pode estar relacionada ao envelhecimento da

¹ Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz (FAG). E-mail: tailashima@hotmail.com

² Doutor pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná e professor do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz (FAG).

³ Especialista pela Universidade Federal de Goiás e professor do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz (FAG). E-mail: maurobonatto@gastroclinica.com.br

população, sedentarismo, e processo rumo à industrialização (BUZAID et al., 2011; CASTRO et al., 2012).

A porcentagem de diagnóstico em fases mais precoces ainda é muito baixa, principalmente devido à ausência de sintomas nessa fase, o que resulta em um aumento no número de diagnósticos nos estágios mais avançados, comprometendo o prognóstico.

Com isso, embora de forma geral o tratamento curativo do cancro do reto envolva tratamento neoadjuvante e/ou cirurgia e tratamento adjuvante, novas alternativas menos invasivas tem ganhado destaque, especialmente nos casos de tumores no reto baixo (BIN et al., 2013).

2. METODOLOGIA

O estudo é um relato de caso e constitui-se em uma pesquisa fenomenológica e descritiva, com abordagem qualitativa e longitudinal. Foi realizada através da análise da evolução do quadro clínico de paciente portador de neoplasia retal. A pesquisa documental teve por base o prontuário clínico e exames complementares realizados pelo paciente no município de Cascavel-PR. A pesquisa bibliográfica teve como base científica livros e artigos científicos encontrados em banco de dados do PUBMED, UPTODATE, SCIELO, entre outros, dos últimos 15 anos. Foi encaminhado ao conselho de ética de protocolo CAAE: 51792715.4.0000.5219.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. TUMOR DE RETO-SIGMOIDE

3.1.1 Epidemiologia

O câncer colorretal é um importante problema de saúde populacional. A ocorrência estimada de câncer de cólon, em 2008, nos Estados Unidos foi de 108.070 casos novos que, somando aos previstos 40.740 cânceres de reto para o mesmo ano, compõem um total de 148.810 casos e classifica o adenocarcinoma colorretal em terceiro lugar dentre as neoplasias mais comuns, afetando tanto homens como mulheres (SANTOS et al., 2007).

No Brasil, a estimativa de novos casos, no ano de 2014, foi de 32.600 casos, sendo 15.070 homens e 17.530 mulheres (2014 - INCA). Já em relação a mortalidade, no ano de 2013, foram observados 15.415 casos, sendo 7.387 homens e 8.024 mulheres, de acordo com INCA, 2015.

Apesar do que se observa nos Estados Unidos, a taxa de incidência tem decaído nas últimas décadas – avaliada em 66,3/100.000 pessoas, em 1985, caiu para 48,2, em 2004. Essa diminuição acentuada ocorreu provavelmente devido às campanhas e buscas ativas, que possibilitaram as descobertas e tratamentos precoces de pólipos antes da transformação maligna. Dados semelhantes têm sido observados em relação à mortalidade cuja taxa de declínio foi de 1,8 % por ano, no período compreendido entre 1985-2002, para 4,7% entre 2002 e 2004, o que reflete um avanço em relação ao tratamento, principalmente no que diz respeito a abordagem antecipada, reflexo da mais eficiente prevenção (SANTOS et al., 2007).

3.1.2 Aspectos clínicos e fatores de risco

O reto, mais especificamente, é a porção do intestino grosso delimitada inferiormente pela linha pectínea estendendo-se superiormente por cerca de 15 cm, quando a tênia desaparece, compondo a musculatura longitudinal do reto. É dividido em reto baixo (até 5 cm da borda anal), reto médio (entre 5 e 10 cm da borda anal) e reto alto (entre 10 e 15 cm da borda anal). A distância entre o limite inferior do tumor e a borda anal é importante. A determinação dessa distância nas lesões localizadas no reto baixo é decisiva na indicação de amputação do reto e colostomia definitiva. Os sintomas mais prevalentes do câncer retal (CR) estão relacionados à alteração do hábito intestinal e emagrecimento, em 75% dos casos, dor abdominal (62,5%), hematoquezia e anemia (37,5%) (BUZAID et al., 2011; CASTRO et al., 2012).

Assim como em diversos cânceres, o desenvolvimento do câncer colorretal tipicamente resulta de uma interação complexa entre influências genéticas e ambientais.

Entre os principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do câncer colorretal, algumas condições hereditárias são proeminentes, como a polipose familiar e o câncer colorretal hereditário sem polipose. Além disto, traços da história familiar merecem ser ressaltados como fatores de risco: parentes em primeiro grau com adenomas diagnosticados antes dos 60 anos de idade, história pregressa de adenomas ou câncer de mama, ovário ou endométrio, portadores de retocolite ulcerativa idiopática ou doença de Crohn. Com relação ao hábito alimentar, a prevenção do câncer retal já inclui a introdução de dieta saudável rica em fibras vegetais e pobre em gordura, além de outras recomendações, de acordo com o Programa Nacional de Controle do Tabagismo e

Outros Fatores de Riscos para Câncer, do Ministério da Saúde (2002) (HAAS et al., 2006; CRUZ et al., 2004).

3.1.3 Fatores Prognósticos

Os fatores de prognósticos mais utilizados no câncer retal são: o tamanho de tumor ou o comprometimento do tumor no órgão, extensão do envolvimento linfonodal, presença de metástase à distância, invasão vascular, invasão neural, diferenciação celular.

Alguns fatores prognósticos têm uma dupla função, além de exercer seu papel como fator prognóstico, tem um papel muito importante como fator preditivo permitindo assim o estabelecimento de terapias específicas para o tratamento do tumor.

A sobrevida relacionada à neoplasia dos pacientes com tumor de reto médio e distal foi de 51% em cinco anos. Observou-se uma piora significativa da recidiva tumoral e da sobrevida à medida que avançaram os estágios da doença (HAMRA, 2009; SCAPULATEMPO, 2008).

3.1.4 Estadiamento Clínico

O estadiamento da doença tem implicações prognósticas e fica a cargo do toque retal, colonoscopia, tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve, exame de imagem de tórax (raio-x ou TC), pesquisa de antígeno carcinoembrionário (CEA) e provas de função hepática (LIBUTTI, et al., 2008; NCCN 2011). As classificações mais utilizadas incluem a de DUKES modificada em 1974 (por Gunderson e Sosin) e o sistema TNM American Joint Committee on Cancer em sua última edição de 2010, podendo-se usar também a de Astler e Coller (Quadros 1, 2 e 3).

Quadro 1 - Estadiamento patológico de Dukes modificado por Gunderson e Sosin (1974).

A	Tumor limitado à mucosa, linfonodo negativo
B1	Tumor além da mucosa, mas limitado à parede intestinal, linfonodo negativo
B2	Tumor além da parede intestinal, linfonodo negativo; <i>B2m:</i> extensão microscópica
B3	Tumor aderindo ou invadindo órgãos adjacentes, linfonodo positivo
C1	B1 com linfonodo positivo
C2	B2 com linfonodo positivo; <i>C2m:</i> B2m com linfonodo positivo
C3	B3 com linfonodo positivo
D	Metástase à distância

Quadro 2 - Classificação TNM.

Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intra-epitelial ou invasão da lâmina própria*
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade além da muscular própria, sem ultrapassar a subserosa ou os tecidos desperfurados pericôlicos ou perirretais
T4	Tumor invade diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou perfura o peritônio visceral** ***
Linfonodos regionais (N)	
NX	N não pode ser avaliado
N0	Ausência de metástase linfonodal
N1	Metástase para 1 – 3 linfonodos
N2	Metástase para mais de 4 linfonodos
Metástase (M)	
MX	M não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase
M1	Presença de metástase

Quadro 3 - Estadiamento TNM.

Estadios					
Estadio	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4	N0	M0	B	B3
IIIA	T1 – T2	N1	M0	C	C1
IIIB	T3 – T4	N1	M0	C	C2/C3
IIIC	Qualquer T	N2	M0	C	C1/C2/C3
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	D	D

* Tis inclui tumores confinados dentro da membrana basal glandular (intra-epitelial) ou lámina própria (intramucoso) sem extensão através da muscular da mucosa.

** Invasão direta em T4 inclui invasão de outros segmentos colorretais através da serosa, por exemplo: invasão do cólon sigmóide por um carcinoma de ceco.

*** Tumor aderido a outros órgãos ou estruturas é classificado como T4 se a análise histopatológica confirmar aderência neoplásica. As letras V e L devem ser utilizadas para identificar a presença de invasão vascular e linfática, respectivamente.

Nota: Os prefixos y e r devem ser utilizados para o estadiamento após tratamento neo-adjuvante e recidiva, respectivamente.

3.1.5 Diagnóstico

Basicamente o diagnóstico do CR é baseado no exame clínico (subjetivo ou sintomatologia e exame físico ou sinais), exame proctológico e exame histopatológico de biópsias colhidas durante o exame proctológico. O enema opaco e a colonoscopia, não só de corroboram com diagnóstico feito pelo exame proctológico, mas também têm como finalidade diagnosticar outras doenças associadas do intestino grosso, normalmente cânceres colorretais e pólipos colorretais sincrônicos, além de outras doenças concomitantes (CRUZ et al., 2004).

3.1.6 Tratamento

O tratamento moderno da doença oncológica é multidisciplinar, e o carcinoma retal não é uma exceção. No que diz respeito ao tratamento cirúrgico de adenocarcinomas retais, existe um consenso aprovado, que uma excisão total do mesorreto (ETM) deve ser executada. A escolha de uma abordagem cirúrgica é baseada em alguns fatores como localização do tumor, estádio local, presença suspeita de nódulos linfáticos, a presença de metástases distantes, condição geral do

paciente e o risco anestésico. A abordagem ideal, a respeito dos resultados pós-cirúrgicos e da qualidade de vida, é uma ressecção anterior do reto. Uma alternativa é a excisão abdominoperineais total, sendo acompanhado de um estoma definitivo (PENCHEV et al., 2015; AUGESTAD et al., 2011).

No entanto, o tratamento do tumor de colorretal avançado e, mais especificamente do câncer retal, evoluiu significativamente com a introdução de quimiorradioterapia neoadjuvante tanto que, junto com regimes de quimioterapia mais eficazes, a cirurgia foi considerada desnecessária entre algumas instituições para pacientes selecionados (WALKER et al, 2014).

A quimiorradioterapia neoadjuvante (QRTN) é indicada mais especificamente nos tumores localmente avançados (T3, T4, TxN+) localizados no reto médio ou baixo, cuja finalidade é evitar a obstrução e a amputação do esfíncter anal, além de ser uma oportunidade de avaliar a resposta à quimioterapia *in vivo*. Em alguns casos, portanto, cuja taxa de incidência varia de 9 a 30%, ocorre a remissão tumoral completa (BIN et al., 2013)

A resposta do tumor para estes tratamentos também melhorou e, finalmente, tem sido demonstrado que têm um efeito direto sobre o prognóstico. No entanto, a melhor maneira de monitorar essa resposta, seja clínico, radiológico, ou com achados laboratoriais, permanece controverso (WALKER et al, 2014)

Habr Gama e colaboradores (2013) definiram uma resposta clínica completa (RCC) como a ausência de tumor residual no contexto de múltiplas avaliações clínicas incluindo retoscopia rígida, toque retal, a presença de uma úlcera no local da lesão, ou qualquer lesão ou calcificação residual no local das metástases inicialmente detectados em todas as modalidades imaginológicas. A padronização da definição da RCC e resposta patológica completa (RPC) é fundamental para o desenvolvimento e compreensão de avaliação da resposta na gestão do câncer retal.

Para estes casos em que RCC pode ser observada, e apesar das dificuldades acima citadas, a terapia *watch and wait* parece ser uma alternativa à abordagem cirúrgica, cujo intuito é evitar, principalmente, a morbidade adjunta ao procedimento para incluir um estoma temporário/permanente, e as consequências como disfunção sexual e incontinência fecal.

4. APRESENTAÇÃO DO CASO E DISCUSSÃO

O presente relato de caso remete a uma paciente do gênero feminino, branca, 49 anos, do lar, natural e residente em Cascavel. Previamente hígida, negando quaisquer patologias em sua história pregressa. Após quadro inicial, clínico e laboratorial, de tumor retal realizou exames

imaginológicos e histopatológicos compatíveis com adenocarcinoma retal de estadiamento T3N0M0. A maioria dos pacientes portadores de neoplasia retal são assintomáticos, principalmente nos estágios mais precoces da doença, sendo o diagnóstico, na grande parte dos casos realizado após o início dos sintomas (KIM et al., 2008). Estes ocorrem principalmente devido ao crescimento do tumor no lúmen e estruturas adjacentes, sendo responsáveis por episódios de hematoquezia, melena, dor abdominal, anemia ferropriva inexplicável e/ou mudança nos hábitos intestinais. Em alguns casos, pode haver distensão abdominal, náuseas e vômitos, os quais sugerem quadros obstrutivos (FLETCHER et al., 2000). Neste caso, a paciente apresentou-se em seu primeiro episódio dor em hipogástrico, em cólica, e hematêmese.

Em relação ao diagnóstico de câncer colorretal (CRC) este pode ser suspeitado na presença de um ou mais dos sintomas e sinais, ou, nos casos assintomáticos, descoberto por rastreio de rotina nos indivíduos de médio/alto risco. Uma vez que se suspeita de um CRC, pode-se lançar mão de testes como a colonoscopia, enema opaco ou tomografia computadorizada. No entanto, a biópsia confirmatória através da análise do tecido é necessária para estabelecer o diagnóstico, geralmente realizado pela colonoscopia (WINAWER et al., 2003). Aos achados de imagem da paciente foi evidenciado no reto inferior, aproximadamente 6-7 cm da margem anal, imagem de ecogenicidade mista, no hemiquadrante posterior direito, envolvendo aproximadamente 40 % da circunferência retal, invadindo as camadas do reto e gordura perirretal. A lesão neoplásica apresenta área de descontinuidade na sua superfície sugerindo área de ulceração. Não foi evidenciado imagens arredondadas, sugestivas de linfonodos. À microscopia, os achados foram compatíveis com adenocarcinoma infiltrativo, com grau de diferenciação moderada (baixo grau), infiltrativo de lâmina própria e ausência de infiltrado linfocitário intra-neoplásico.

Após o diagnóstico e estadiamento da lesão, a quimioradioterapia, adotada neste caso, foi descrita na literatura como pilar do tratamento de tumores retais localmente avançados. Os agentes quimioterápicos utilizados foram 5-fluorouracil e ácido folínico, associados a radioterapia em um período de 2 meses. A finalidade deste tratamento é baseada na diminuição do diâmetro tumoral, incluindo mais remissões patológicas completas (RPC), aumento da ressecabilidade, preservação da função intestinal e esfíncteriana em casos de tumores distais, na redução do risco de recidiva local, além de prolongar a sobrevida (BARBOSA et al., 2014).

O esquema padrão usado, atualmente, para o tratamento do câncer retal em estadio II e III é composto por quimioradioterapia neoadjuvante por 5 semanas, ressecção cirúrgica com excisão total do mesorreto 10 a 12 semanas após o fim do tratamento neoadjuvante, seguida de quimioradioterapia adjuvante (SCHMOLL et al., 2012).

O tratamento cirúrgico do câncer de reto inclui a excisão total do mesorreto (ETM), retirado em bloco, juntamente com os gânglios linfáticos envolventes, sendo a opção para os tumores do terço médio e inferior do reto. Para os tumores do terço superior que distam cerca de 10-15 centímetros da margem anal, a excisão parcial do mesorreto com dissecção 5 centímetros abaixo do tumor é indicado (KIM et al., 2014).

No entanto, remissão clínica completa (RCC) após o tratamento quimioradioterápico, foi observada no presente caso e em aproximadamente 30% dos casos de tumores retais, segundo estudos (GLYNNE et al., 2012). A RCC é caracterizada pela ausência de doença residual clinicamente detectável através de múltiplas avaliações clínicas, incluindo retoscopia rígida, toque retal, ausência de úlcera no local da lesão ou qualquer lesão ou calcificação residual no local, sendo avaliados em todas as modalidades imaginológicas (HABR-GAMA et al., 2013). Em estudo realizado pela análise da peça cirúrgica após quimioradioterapia, foi evidenciada a ausência de células tumorais viáveis, salientado a presença uma resposta patológica completa em determinados pacientes (LUNA-PÉREZ et al., 2001). No caso relatado, foi realizada biópsia cuja microscopia revelou-se negativa para células malignas nas amostras, bem como ausência de agentes infecciosos, granulomas epitelioides, sinais de retite linfocitária/linfocítica, retite colagênica, RCUI, doença de Crohn, eosinófilos e de ovos parasitários. A mucosa retal foi caracterizada com aspectos regenerativos. Demais exames clínicos realizados sugeriram o mesmo resultado.

Através da análise de dados literários e dos resultados obtidos na paciente, parece razoável questionar a necessidade de uma intervenção cirúrgica nos doentes que atingem RCC após quimioradioterapia neoadjuvante.

A estratégia *watch and wait* foi descrita na literatura como alternativa à terapêutica cirúrgica, tendo como vantagens a menor morbidade, menor necessidade de colostomias, implicando em uma manutenção significativa da qualidade de vida e, principalmente, menor mortalidade relacionada à cirurgia (SINGH-RANGER et al., 2011).

Para ultrapassar as complicações pós-operatórias da ETM, sem prejuízo do controle oncológico, os doentes com RCC devem ser observados a cada 1 a 2 meses, com realização de toque retal e proctoscopia rígida. Os níveis de antígeno carcinogênico embrionário (CEA) devem ser determinados com uma frequência de 2 a 3 meses. Após o primeiro ano, os doentes devem ser avaliados de forma semelhante em intervalos de 3 meses até que completem 3 anos de seguimento, tempo em que o intervalo entre as observações aumenta para 6 meses. Um método de imagem (TAC, RM e/ou ecoendoscopia) deve ser realizado a cada 6 meses para pesquisa de doença no mesorreto ou sistêmica. Um doente é considerado em RCC após pelo menos um ano de seguimento sem evidência de doença residual (HINGORANI et al., 2013; HABR-GAMA et al., 2014). O risco

de recidiva local, principalmente nos primeiros 12 meses após o tratamento quimioradioterápico se deve à falha clínica e imaginológica na detecção de doença residual (MAAS et al., 2011).

Em estudo comparativo realizado por Habr-Gama, 93% dos pacientes elegíveis para terapia de resgate devido à recidiva, em 89% foi possível a realização de cirurgia de ressecção radical com intenção curativa. Ainda, apenas 6% dos pacientes analisados desenvolveram recidiva local após terapia de resgate, alcançando-se uma taxa de sobrevida livre de recidiva local na presença de tumor não ressecado de 94%. Estes resultados recentes são comparáveis aos obtidos após cirurgia de ressecção em que foi atingida RPC (97%) (HABR-GAMA et al., 2014; GLYNNE-JONES et al., 2012)

A análise de dados aponta, portanto, para a segurança da estratégia watch and wait em doentes que atingem RCC após quimioradioterapia neoadjuvante e, ao mesmo tempo, confirma a necessidade de um acompanhamento frequente e regular que permita o reconhecimento precoce de recidivas locais e necessidade de tratamento de resgate.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo trata de uma resposta completa após quimio e radioterapia em tumor retal estádio II. Estes casos, em especial, evidenciam a necessidade de atentar para alternativas não cirúrgicas, como propõe a estratégia watch and wait, cujos objetivos baseiam-se na menor morbidade relacionada a cirurgia, menor necessidade de colostomias e maior qualidade de vida. Tal estratégia tem-se demonstrado uma opção plausível para pacientes selecionados, de acordo com estudos descritos na literatura. Ainda, um seguimento adequado acerca da detecção precoce de recidivas locais é necessária neste contexto, sendo indispensável o acompanhamento periódico do paciente, através de exames clínicos, laboratoriais e imaginológicos.

REFERÊNCIAS

AUGESTAD, Knut M. et al. International trends in surgical treatment of rectal cancer. *The American Journal of Surgery*, v. 201, n. 3, p. 353-358, 2011.

BARBOSA, Arsenio. **O que há de novo no tratamento do Cancro do Reto.** 2014.

BIN, Chia. **Existem benefícios com a cirurgia retardada após radioterapia e quimioterapia neoadjuvante no câncer de reto localmente avançado?** 2013.

BUZAID, Antonio Carlos; MALUF, Antonio Cotait; LIMA, Caio M. Rocha. MOC: Manual de oncologia clínica do Brasil. In: **MOC: Manual de oncologia clínica do Brasil**. Dendrix, 2011

CASTRO, Rafael Amaral de. **Avaliação da resposta à quimiorradioterapia neoadjuvante em pacientes com adenocarcinomas retais**. 2012. Disponível em: <<http://repositorio.unesp.br/handle/11449/88140>> Acesso em: 29 nov.2015

CRUZ, Geraldo Magela Gomes da; FERREIRA, Renata Magali Ribeiro Silluzio; NEVES, Peterson Martins. Cancer Retal: Estudo demográfico, diagnóstico e estadiamento de 380 pacientes acompanhados ao longo de quatro décadas. **Rev. bras. colo-proctol**, v. 24, n. 3, p. 208-224, 2004.

EV, D. et al. “**Watch and wait**” Approach in rectal cancer treatment. 2015.

FLETCHER, Robert H. et al. **Screening for colorectal cancer**: Strategies in patients at average risk. 2000. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/screening-for-colorectal-cancer-strategies-in-patients-at-average-risk?source=see_link> Acesso em: 29 nov.2015.

GLYNNE-JONES, R.; HUGHES, R. Critical appraisal of the ‘wait and see’ approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. **British Journal of Surgery**, v. 99, n. 7, p. 897-909, 2012.

HAAS, Patrícia et al. Possíveis mecanismos de ação dos grãos integrais na prevenção do câncer colorretal. **Câncer**, v. 5, n. 6, p. 7, 2006.

HABR-GAMA, Angelita et al. Is tailoring treatment of rectal cancer the only true benefit of long-course neoadjuvant chemoradiation? **Diseases of the Colon & Rectum**, v. 56, n. 2, p. 264-266, 2013.

HABR-GAMA, Angelita et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 88, n. 4, p. 822-828, 2014.

HAMRA, Maria Célia Calijuri. **Câncer colorretal localmente avançado: resultados do tratamento cirúrgico e fatores prognósticos**. 2009. Tese. Universidade de São Paulo. 2009.

HINGORANI, Mohan et al. Avoiding radical surgery after pre-operative chemoradiotherapy: a possible therapeutic option in rectal cancer? **Acta Oncologica**, v. 51, n. 3, p. 275-284, 2012.

KIM, Edward; HWANG, John M.; GARCIA-AGUILAR, Julio. Local excision for rectal carcinoma. **Clinical colorectal cancer**, v. 7, n. 6, p. 376-385, 2008.

KIM, Miranda B.; HONG, Theodore S.; WO, Jennifer Y. Treatment of Stage II–III Rectal Cancer Patients. **Current oncology reports**, v. 16, n. 1, p. 1-9, 2014.

LIBUTTI, S. K.; SALTZ, L. B.; TEPPER, J. E. Colon Cancer In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. **Cancer Principles & Practice of Oncology**. 8th. 2008.

LUNA-PÉREZ, Pedro et al. Preoperative chemoradiation therapy and anal sphincter preservation with locally advanced rectal adenocarcinoma. **World journal of surgery**, v. 25, n. 8, p. 1006-1011, 2001.

MAAS, Monique et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 35, p. 4633-4640, 2011.

PENCHEV, D. et al. “**Watch And Wait**” Approach In Rectal Cancer Treatment. 2015. Disponível em: <<http://www.scopemed.org/?jft=136&ft=136-1435485346>> Acesso em: 20 out. 2015.

SANTOS JR, Julio Cesar M. Câncer ano-reto-cólico: Aspectos atuais II-Câncer colorretal: fatores de riscos e prevenção. **Rev Bras Coloproctol**, v. 27, n. 4, p. 459-473, 2007.

SANTOS JR, J. C. Câncer ano-reto-cólico: aspectos atuais IV-câncer de colón-fatores clínicos, epidemiológicos e preventivos. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 28, p. 378-85, 2007.

SCAPULATEMPO NETO, Cristovam. Adenocarcinoma colorretal: aspectos anatomo-patológicos e imuno-histoquímicos do crescimento tumoral, do citoesqueleto e de marcadores de regulação do pH intracelular. 2008. Tese. (Doutorado em Medicina) Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Departamento de Patologia. 2008.

SCHMOLL, H. J. et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. **Annals of Oncology**, v. 23, n. 10, p. 2479-2516, 2012.

SINGH-RANGER, Gurpreet; KUMAR, Devinder. Current concepts in the non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. **Anticancer research**, v. 31, n. 5, p. 1795-1800, 2011.

WALKER, Avery S. et al. Future directions for monitoring treatment response in colorectal cancer. **Journal of Cancer**, v. 5, n. 1, p. 44, 2014.

WINAWER, Sidney et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale – update based on new evidence. **Gastroenterology**, v. 124, n. 2, p. 544-560, 2003.