

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

Guilherme Miguez Costa

RESPOSTA PATOLÓGICA PÓS
TRATAMENTO TRIMODAL DE
ADENOCARCINOMA DO RETO

Vitória – ES

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA
RESIDÊNCIA MÉDICA EM CIRURGIA GERAL

Guilherme Miguez Costa

RESPOSTA PATOLÓGICA PÓS
TRATAMENTO TRIMODAL DE
ADENOCARCINOMA DO RETO

Monografia apresentada Universidade
Federal do Espírito Santo – UFES como
requisito parcial para obtenção do título
Especialista - Residência de Cirurgia Geral

Orientação: Dr Giovanni Gama Zucolotto
Co Orientação: Dra Ana Luiza Miranda Cardona
Coordenação: Dr José Alberto Motta Correia

Vitória – ES

2017

RESUMO

Introdução: Estima-se para o Brasil 34.280 novos casos de câncer de reto em 2016. Em 2013, foram causa de 15.415 óbito. Com a equipe multidisciplinar, os resultados são otimizados e segue-se o padrão ouro de tratamento no mundo todo. Tem-se observado redução na mortalidade. Cirurgia permanece como o principal tratamento curativo, mas a abordagem trimodal com quimiorradioterapia é o mais preconizado hoje, tendo como benefícios reduzir as complicações relacionadas a cirurgia, a recidiva locoregional e as taxas de amputação do reto. O manejo não cirúrgico é emergente no tratamento do câncer retal, estando em estudo em todo mundo. Este estudo traz o perfil epidemiológico dos pacientes com neoplasia de reto médio e inferior submetidos ao tratamento em um hospital de referência, tendo a relevância de avaliar o tipo de tratamento empregado e a taxa de resposta patológica nos pacientes tratados com radioterapia neoadjuvante.

Objetivos: Primário: Taxa de resposta patológica completa pós quimiorradioterapia neoadjuvante dos pacientes com neoplasia de reto médio e inferior que receberam tratamento com intenção curativa. Secundários: Avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com neoplasia de reto, tipo de tratamento realizado, estagio patológico e taxa de óbito.

Métodos: Estudo retrospectivo observacional descritivo e analítico. Foram analisados os pacientes com adenocarcinoma de reto (CID C-20) tratados no Hospital Santa Rita de Cássia (Vitória – ES) entre janeiro de 2008 e dezembro de 2015. Dentre os pacientes submetidos ao tratamento trimodal com quimiorradioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia padrão com intenção curativa, foi avaliado a taxa de resposta patológica completa.

Resultados e discussão: Foram analisados prontuários de 573 pacientes com neoplasia de reto que receberam tratamento na instituição, sendo 50,61% homens e 49,39% mulheres. A idade média foi de 61 anos (15-93). 60,56% dos pacientes estão vivos até a data do estudo, sendo os óbitos até esta data de 25,83%. 190 pacientes foram submetidos a tratamento com radioterapia neoadjuvante (isolada ou combinada) seguidos de quimioterapia. A maior parte apresentou estadio I patológico (45 pacientes, 25,14% da amostra). O estudo sugere que ao menos 80 pacientes (46,92%) tiveram downstaging tumoral (estagio 0 e I). Houve resposta patológica completa em 35 pacientes (19,55%).

Conclusão: A radioterapia neoadjuvante em pacientes com tumores de reto tem importante favor para induzir resposta patológica, podendo ser parcial ou completa. Neste estudo, encontramos taxa de resposta patológica completa de 19,55%, o que condiz com a literatura, e ao menos 46,92% de resposta parcial, o que sugere boa taxa de downstaging tumoral.

Palavras Chave: Câncer, reto, radioterapia, neoadjuvante, resposta patológica.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	04
2.	REVISÃO DE LITERATURA.....	05
3.	OBJTIVOS.....	09
	3.1. Objetivos Primários.....	09
	3.2. Objetivos Secundários.....	09
4.	MÉTODOS.....	10
	4.1. Tipo de Estudo	10
	4.2. Local de Pesquisa.....	10
	4.3. População em Estudo.....	11
	4.4. Critérios de Inclusão.....	11
	4.5. Critérios de Exclusão.....	11
	4.6. Fonte e Coleta de Dados.....	11
	4.7. Varáveis Analisadas.....	12
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	13
	5.1. População Geral	13
	5.2. Subpopulação Específica	14
6.	CONCLUSÃO.....	16
7.	REFERÊNCIAS.....	17

1. INTRODUÇÃO:

O câncer colón-retal é considerado uma doença do “estilo de vida. A sobrevida é altamente dependente do estágio da doença. Tem-se observado redução na mortalidade, que pode ser atribuída a utilização de métodos de rastreamento mais eficazes na detecção precoce da doença e as melhores modalidades de tratamento. O tratamento cirúrgico permanece como o principal tratamento curativo, com excisão total do mesorreto e linfonodos, com ou sem preservação do esfíncter.

No câncer do reto médio e baixo localmente avançado, o tratamento de quimiorradiação neoadjuvante é útil para promover redução tumoral, controle local e sobrevida livre de doença, tendo menor toxicidade e recaída locorregional e aumentando as taxas de preservação cirúrgica do esfíncter.

O manejo não cirúrgico é emergente no tratamento do câncer retal, tendo como benefícios reduzir ou evitar as complicações relacionadas a cirurgia. Estudos modernos com rigorosa avaliação pós-quimiorradioterapia demonstraram que é factível a identificação acurada dos pacientes com resposta clínica completa e evitar ou atrasar a cirurgia. É necessário um intenso regime de acompanhamento para ter certeza da ausência de progressão clínica. Apesar do avanço significativo nesta área, ainda são necessários maiores estudos para permitir inclusão de mais pacientes com RCC na abordagem expectante (“wait-and-see approach”), evitando supertratamento destes pacientes.

Este estudo tem objetivos de traçar o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos ao tratamento de câncer de reto num hospital de referência do estado do Espírito Santo, tendo a relevância de avaliar o tipo de tratamento empregado e a taxa de resposta patológica nos pacientes tratados com quimiorradioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia radical com intenção curativa.

2. REVISÃO DE LITERATURA:

Estimam-se para 2016, no Brasil, 16.660 casos novos de câncer de cólon e reto em homens e de 17.620 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 16,84 casos novos a cada 100 mil homens e 17,10 para cada 100 mil mulheres. Em 2012, a estimativa mundial apontou o câncer de cólon e reto como o terceiro tipo de câncer mais comum entre os homens, com 746 mil casos novos (10% do total dos cânceres), e o segundo nas mulheres, com 614 mil casos novos (9,2% do total dos cânceres)¹. Em 2013, foram causa de 15.415 óbitos no Brasil.²

O câncer de cólon e reto é considerado uma doença do “estilo de vida”, em que a incidência é maior em países com hábito alimentar rico em consumo de carnes vermelhas e carnes processadas, pouca ingestão de frutas, legumes e verduras, alta prevalência de obesidade e sobrepeso, inatividade física, consumo de álcool e tabagismo. Estudos apontam que o consumo de alimentos ricos em fibras, como frutas, hortaliças, cereais integrais, feijões e sementes, assim como a prática regular de atividade física são considerados fatores protetores contra a doença.¹ Apesar de 80% dos casos se apresentarem na forma esporádica, em torno de 20% dos casos, estão ligados a componentes genéticos hereditários. A síndrome de câncer colorretal hereditário subdivide-se em polipose, que compreende a polipose adenomatosa familiar (PAF), a polipose familiar juvenil e a síndrome de Peutz-Jegher; e não polipose, representado pelo câncer colorretal hereditário não polipose (HNPCC) ou síndrome de Lynch.³

A sobrevida do câncer de colón e reto é altamente dependente do estágio da doença. Em geral, quanto mais cedo diagnosticada a doença, maior a sobrevida. Países com alta expectativa de vida e com bom acesso aos serviços de saúde apresentam melhores taxas de sobrevida. A sobrevida média global em cinco anos aumentou em 22 países, e ficou em torno de 60% na maioria dos países desenvolvidos durante o período de 2005 a 2009.²

Tem-se observado redução na mortalidade de câncer de reto de mais de 35% no período de 1990 a 2007⁴, que pode ser atribuída a utilização de métodos de rastreamento mais eficazes na detecção precoce da doença e as melhores modalidades de tratamento.⁵

O tratamento cirúrgico permanece como o principal tratamento curativo⁶, com excisão total do mesorreto e linfonodos com preservação dos nevos hipogástricos com ou sem preservação do esfíncter, a depender da extensão e localização tumoral distal.⁷

O câncer de reto superior pode ser considerado e tratado como parte do câncer do cólon, com comportamento biológico semelhante e mesma estratégia terapêutica (cirurgia no momento do diagnóstico), pois a recorrência locorregional é mais rara. O câncer de reto médio e baixo inclui a porção extra peritoneal do reto, e recorre no local da lesão primária em 5% dos casos em até 5 anos com a excisão total do mesorreto⁸, caindo para 1% em 3 anos se antecedida de quimiorradioterapia pré-operatória.⁹ O câncer de reto médio e baixo com tamanho tumoral T3 ou T4 ou linfonodo positivo é definido como localmente avançado e o tratamento de quimioirradiação neoadjuvante é útil para promover a redução tumoral.¹⁰

No câncer de reto a quimioirradiação inicialmente era realizado no pós-operatório. Um estudo do Grupo German Rectal Cancer Study⁶ comparou os efeitos da quimioirradiação neoadjuvante no câncer de reto estadio II e III. Foram randomizados 421 pacientes para tratamento neoadjuvante e 402 para tratamento adjuvante. O tratamento neoadjuvante consistia em radioterapia 504cGy em frações diárias de 180cGy e quimioterapia Infusional com Fluoracil por 120 horas na dose de 1000mg/m² de superfície corporal durante a primeira e quinta semanas de radioterapia, seguido de cirurgia 6 semanas após este tratamento. O tratamento pós-operatório recebeu quimioirradiação idêntica, com exceção de boost de 540cGy. Dos pacientes avaliados antes da neoadjuvância que eram candidatos a amputação do reto e canal anal, a taxa de preservação de esfíncter foi o dobro após a quimioirradiação dos tumores de reto baixo (39% x19%). Apesar de não ter encontrado diferença de sobrevida e de recidiva á distancia, a recorrência local foi significativamente menor no grupo com tratamento pré-operatório (6% x13%). A toxicidade grau 3 e 4 ocorreu em 27% dos pacientes submetidos a neoadjuvância e 40% dos pacientes do grupo pós-operatório. Os resultados favoreceram o tratamento neoadjuvante no câncer de reto, com menor toxicidade, maior índice de preservação do esfíncter e melhor controle local.

Este e outros estudos corroboram que a quimiorradiação neoadjuvante apresenta papel bem estabelecido em comparação com o mesmo tratamento adjuvante, pois aumenta o controle local e a sobrevida livre de doença tendo menor toxicidade.

O “downsizing” ou “downstaging” tumoral após quimiorradiação é frequente e ocorre em mais de 70% dos casos. Resposta patológica completa é mais rara, mas não tão incomum, ocorrendo em aproximadamente 20 a 25% dos pacientes.^{11,12} Deve ser avaliada em torno da 7ª semana após o término da neoadjuvância, não tendo aumento na taxa de resposta patológica completa aguardando mais que este período e podendo este atraso estar associado com maior morbidade e dificultar a ressecção cirúrgica.^{13,14} A resposta patológica completa é associada com excelente prognóstico e sobrevida global de 90%.¹⁵

A resposta à quimiorradiação neoadjuvante não é uniforme.¹⁶ Atualmente, a regressão clínica tumoral pode se desenvolver com ausência de células cancerígenas na análise histopatológica pós cirurgia radical.^{17,18} Estes pacientes com resposta patológica completa (RPC) são associados com melhor desfecho oncológico. A identificação destes pacientes pode poupá-los de uma proctocolectomia radical e sua considerável morbi-mortalidade, além de distúrbios urinário, fecal e sexual¹⁹, sendo excisão superficial e observação isoladas sem cirurgia imediata alternativas sugeridas e aceitáveis para preservação do órgão.^{20,21,22} Os regimes de tratamento atuais, com incorporação do 5-Fluorouracil (5FU) à quimiorradiação standard de longo curso resultaram em elevação considerável das taxas de RPC, permitindo evitar cirurgia em grande parte dos pacientes.²³

A definição de resposta clínica completa (RCC) deve ser baseada em rigorosos critérios clínicos, endoscópicos e radiológicos. Achados clínicos de qualquer ulceração residual superficial, nódulo ou irregularidade deve trazer alerta, podendo levar a excisão cirúrgica transanal de toda espessura da lesão ou até a ressecção radical com excisão total do mesorreto. Pacientes com RCC devem ter não mais que mero clareamento da mucosa ou teleangiectasia com integridade da mucosa para ser considerada abordagem não cirúrgica. Na presença desses achados, reavaliações regulares devem constituir uma alternativa segura para detecção precoce de doença recorrente. Pacientes sem nenhuma anormalidade considerado com resposta clínica completa são encaminhados a exame físico e exame retal digital, além de proctoscopia, biópsias e dosagem de nível sérico do antígeno carcinoembriogênico (CEA) sendo mensalmente no primeiro ano, bimensal no segundo

ano e semestral no terceiro ano. Tomografias Computadorizadas ou Ressonâncias Nuclear Magnéticas de abdômen e pelve e radiografias são realizadas semestralmente.^{20,24, 25,26}

O manejo não cirúrgico é emergente no tratamento do câncer retal, tendo como benefícios reduzir as complicações relacionadas a cirurgia. Estudos modernos com rigorosa avaliação pós-quimiorradioterapia demonstraram que a identificação acurada dos pacientes com RCC e evitar ou atrasar a cirurgia é factível. É necessário um intenso regime de acompanhamento para ter certeza da ausência de progressão clínica. Apesar do avanço significativo nesta área, ainda são necessários maiores estudos para permitir inclusão de mais pacientes com RCC na abordagem expectante (“wait-and-see approach”), evitando supertratamento destes pacientes.¹⁴

3. OBJETIVOS:

3.1. Objetivo Primário

Determinar a taxa de resposta patológica completa após tratamento neoadjuvante da subpopulação específica (composta de pacientes que realizam tratamento trimodal e operados na instituição local da pesquisa)

3.2. Objetivos Secundários

3.2.1. Determinar a taxa de resposta patológica completa após tratamento neoadjuvante da subpopulação específica

3.2.2. Verificar o perfil (idade e sexo) dos pacientes com neoplasia de reto cadastrados e/ou tratados em instituição de referência oncológica no estado do Espírito Santo (população geral)

3.2.3. Avaliar o tipo de tratamento realizado

3.2.4. Análise o estadio patológico da população em estudo

3.2.5. Taxa de óbito da população em estudo

4. MÉTODOS

4.1. Tipo De Estudo

Estudo descritivo observacional de dados secundários, que compreendendo os casos de neoplasia maligna do reto registrados no Hospital Santa Rita de Cássia, durante o período de 2008 a 2015.

4.2. Local de Pesquisa

O local de pesquisa compreendeu o Hospital Santa Rita de Cássia - Associação Feminina de Educação e Combate ao Câncer (HSRC-Afecc), o qual é referência no estado do Espírito Santo no tratamento do câncer.

4.3. População em estudo

4.3.1. Geral

Refere-se à população de Pacientes portadores de neoplasia maligna do reto, submetidos a cirurgia com intenção curativa no Hospital Santa Rita, em associação ou não a tratamentos complementares (quimioterapia ou radioterapia), de janeiro de 2008 a dezembro de 2015.

4.3.2. Específica

Refere-se á subpopulação envolvendo os pacientes operados no hospital Santa Rita de Cássia (local da pesquisa) com dados acessíveis de histopatológico, o qual foram submetidos á análise de resposta patológica

4.4. Critérios de Inclusão

4.4.1. Para avaliação do perfil epidemiológico, tratamento e óbitos, foram incluídos pacientes portadores de neoplasia maligna do reto (Classificados sob o CID-10 C20) submetidos a qualquer tratamento no Hospital Santa Rita de Cássia – Vitória/ES de janeiro de 2008 a dezembro de 2015.

4.4.2. Para avaliação da resposta patológica, estadiamento patológico e taxa de óbito, foram considerados os pacientes submetidos a radioterapia neoadjuvante seguidos de cirurgia com intenção curativa no Hospital Santa Rita de Cássia – Vitória/ES., em associação ou não a tratamentos complementares (quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante ou radioterapia adjuvante), de janeiro de 2008 a dezembro de 2015, com registro no Sistema de Informação em Saúde – Registro Hospitalar de Câncer (SIS-RHC).

4.5. Critérios de Exclusão

Pacientes que foram submetidos a tratamentos paliativos e pacientes que não foram submetidos a tratamento cirúrgico no Hospital foram excluídos da análise de resposta patológica, estadiamento patológico e taxa de óbito. Também foram excluídos pacientes cujo anatomopatológico final não concluiu como adenocarcinoma de reto ou aqueles o qual não foi possível encontrar o laudo histopatológico.

4.6. Coleta de Dados

Os dados foram coletados a partir da Ficha de Registro de Tumor e pelo sistema SIS-RHC do HSRC/Afecc. Para a identificação da população do estudo foi utilizado o SIS-RHC do HSRC/Afecc, o qual é alimentado através da Ficha de Registro de Tumor.

4.7. Variáveis Analisadas

4.7.1. Variáveis sociodemográficas (toda a amostra)

4.7.1.1. Idade

4.7.1.2. Sexo

4.7.2. Variáveis Clínicas – População Geral

4.7.2.1. Tipo de tratamento

4.7.2.2. Óbitos

4.7.3. Variáveis clínicas (Subpopulação Específica)

4.7.3.1. Estadiamento patológico

4.7.3.2. Resposta patológica

4.7.3.3. Resposta patológica completa

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

5.1. População Geral

Foram analisados 573 pacientes com neoplasia de reto que receberam tratamento na instituição. A divisão por sexo foi homogênea, sendo 50,61% homens e 49,39% mulheres. A média de idade foi 61 anos variando de 15 até 93 anos. Dentre os pacientes submetidos ao tratamento trimodal com intenção curativa, 60,56% estavam vivos até a coleta de dados em agosto de 2016, sendo os óbitos por câncer até esta data de 25,83%. Não foi possível identificar se 13,09% dos pacientes permaneciam vivos, seja por abandono do seguimento, má qualidade de informações no prontuário em questão ou registro incompleto do sistema de verificação de óbitos.

Da amostra total de 573 pacientes, 258 não foram operados no serviço em estudo. O Hospital Santa Rita de Cássia é o serviço de referência do Sistema Único de Saúde (SUS) no Espírito Santo, sendo no período estudado o único credenciado com serviço de radioterapia. Desta forma, a grande maioria dos pacientes com indicação de radioterapia passaram pelo serviço, mas não necessariamente foram operados nele.

Tabela 1: Tratamento recebido pelos pacientes

TRATAMENTO	N	% Total	% Cirúrgicos
NEO + CX + ADJUVANTE	128	22,34%	49,23%
NEO + CIRURGIA SEM ADJUVANCIA	62	10,82%	23,85%
CIRURGIA + ADJUVANTE ISOLADO	28	4,89%	10,77%
CIRURGIA ISOLADA	42	7,33%	16,15%
OPERADOS EM OUTRO SERVIÇO + NÃO OPERADOS	258	45,03%	
OUTROS	0	0,00%	
NÃO INFORMADO / INDETERMINADO	55	9,60%	
TOTAL	573	100,00%	100%

Dos 260 pacientes operados, 190 (73,08%) foram submetidos a tratamento com radioterapia neoadjuvante (isolada ou combinada) seguidos ou não de tratamento adjuvante. 70 pacientes foram submetidos a cirurgia sem neoadjuvância (grande parte provavelmente por ser tumor de reto superior) sendo que em 42 a cirurgia foi tratamento isolado e em 28 houve tratamento adjuvante (tabela 1).

5.2. Subpopulação específica

Do total de 573 pacientes, 190 pacientes foram submetidos ao tratamento com neoadjuvância seguido de cirurgia no Hospital Santa Rita de Cássia, sendo esta a subpopulação avaliada quanto á resposta patológica pós tratamento trimodal. Destes 190 pacientes, 6 foram excluídos da análise de resposta patológica por perda de dados sobre o histopatológico, 3 por se constatar no anatomopatológico da peça que se tratava de Carcinoma Espinocelular (CEC), 1 por se tratar de um tumor in situ volumoso e 1 por ser adenocarcinoma uterino com invasão de reto.

A tabela 2 demonstra o estadiamento patológico dos 179 pacientes restantes, sendo 45 (25,14%) pacientes classificados com o estadio patológico I, 38 pacientes (21,23%) estadio IIA, 11 pacientes (6,15%) estadio IIC, 9 pacientes (5,03%) estadio IIIA, 23 pacientes (12,85%) estadio IIIB, 7 pacientes (3,91%) estadio IIIC. 7 pacientes (3,91%) tiveram achados metastáticos durante a cirurgia, sendo classificados como estadio patológico IV após confirmação histológica. Como o reto não possui serosa (T4), não há pacientes classificados no estadio IIB.

Os 4 pacientes (2,23%) com anatomopatológico *ypT0N1M0* não foram classificados no estadiamento TNM patológico por não se enquadrarem neste (resposta tumoral completa mas com linfonodos positivos na peça cirúrgica). Em 35 pacientes (19,55%), houve ausência de doença residual ao histopatológico, com resposta patológica completa na peça. Esta taxa é compatível com a demonstrada na literatura mundial.^{11,12}

Todos 4 pacientes com anatomopatológico *ypT0N1M0* foram submetidos á terapia adjuvante, semelhante ao estadio III de pacientes com linfonodos positivos.

Tabela 2: Estadiamento patológico dos pacientes submetidos a neoadjuvância seguido de cirurgia com intenção curativa.

ESTADIAMENTO	N	%
0	35	19,55%
I	45	25,14%
IIA	38	21,23%
IIB	0	0,00%
IIC	11	6,15%
IIIA	9	5,03%
IIIB	23	12,85%
IIIC	7	3,91%
IVA	7	3,91%
IVB	0	0,00%
Não Classificáveis (ypT0N1M0)	4	2,23%
EXCLUIDOS	11	4,21%
Total	190	100,00%

No serviço em questão, somente pacientes com estadio clínico II ou III são encaminhados ao tratamento neoadjuvante com quimiorradioterapia ou radioterapia isolada. Nosso estudo evidenciou que 84 dos 179 pacientes analisados (46,92%) tinham estádios patológicos 0, ypT0N1 ou I, inferiores ao estadio clínico mínimo para encaminhamento a neoadjuvância. Isto sugere que ao menos este percentual de pacientes tiveram down-staging tumoral, sendo evidente neste estudo que o tratamento tem considerável taxa de resposta. Um estudo futuro com revisão criteriosa de prontuário poderá avaliar individualmente o estadio clínico inicial e patológico pós neoadjuvância pra avaliar com precisão a taxa de resposta patológica encontrada.

6. CONCLUSÃO

O câncer de reto acomete homogeneamente homens e mulheres de meia idade no estado do Espírito Santo. A maioria permanece viva ao final da análise, sugerindo bons índices de sobrevida global.

Dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico com intenção curativa, a grande maioria é exposta ao tratamento neoadjuvante com radioterapia, com elevada taxa de down-staging tumoral quando analisada a peça cirúrgica na patologia.

A radioterapia neoadjuvante em pacientes com tumores de reto tem importante papel para induzir resposta patológica, podendo ser parcial ou completa. Neste estudo, encontramos boa taxa de resposta patológica completa (19,55%) e 84 dos 179 pacientes analisados (46,92%) tinham estádios patológicos 0, pT0N1 ou I, o que sugere alta taxa de resposta.

7. REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. **GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11** [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
2. Instituto Nacional de Câncer. José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**– Rio de Janeiro: INCA, 2015. 34-35
3. Élide Livia Rafael Dantas¹, Fernando Henrique de Lima Sá¹, Sionara Melo de Figueiredo de Carvalho², Anderson Pontes Arruda³, Evelane Marques Ribeiro³, Erlane Marques Ribeiro. **Genética do Câncer Hereditário**. Revista Brasileira de Cancerologia 2009; 55(3): 263-269
4. Cheng L., Eng C. Nieman L.C., **Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005**. Am J Clin Oncol. (2011);34(6):573-80
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) **Rectal Cancer** Version 3.2012. Comprehensive Cancer Network. Disponível em:< www.nccn.org>. Acesso em: 16 mar. 2017
6. Sauer R¹, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R;. **Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer**. N Engl J Med (2004) 351:1731-1740.
7. Lindstermo RO, Joh, YG, Delanoy CP. **Surgical treatment for rectal cancer: an international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know**. World J Gastroenterol (2008) 14:3281-3289
8. MacFarlane, J.K., Ryall, R.D.H. Heald, R.J. **Mesorectal excision for rectal cancer**. The Lancet (1993): 341, (8843), 457-460.

9. Quirke P¹, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, O'Callaghan C, Myint AS, Bessell E, Thompson LC, Parmar M, Stephens RJ, Sebag-Montefiore D; MRC CR07/NCIC-CTG CO16 Trial Investigators; NCRI Colorectal Cancer Study Group. **Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial.** Lancet. (2009); 373(9666):821

10. Grassetto G¹, Marzola MC, Minicozzi A, Al-Nahhas A, Rubello D. **F-18 FDG PET/CT in Rectal Carcinoma Where Are We Now?** Clin Nucl Med (2011); 36: 884–888

11. DeVita, Hellman, and Rosenberg's. **Cancer: Principles and Practice of Oncology**, 9th Edition. Chapter 90 Cancer of the Rectum. Pg.1127

12. Alexander Mol Papa, ThearaCendi Fagundes, Munir Murad Júnior, Paulo Henrique da Costa Diniz, Cristina Barbosa Leite Pirfo. **O que há de novo em tratamento neoadjuvante em câncer de reto?** Revista Brasileira de Oncologia Clínica. Vol. 8, n^o 30. 2012

13. J'ér'emie H. Lefevre, Laurent Mineur, Salma Kotti, Eric Rullier, Philippe Rouanet, C'ecile de Chaisemartin, BernardMeunier, Jafari Mehrdad, Eddy Cotte, J'erome Desrame, Mehdi Karoui, St'éphane Benoist, Sylvain Kirzin, Anne Berger, Yves Panis, Guillaume Piessen, Alain Saudemont, Michel Prudhomme, Fr'ed'érique Peschaud, Anne Dubois, J'erome Loriau, Jean-Jacques Tuech, Guillaume Meurette, Renato Lupinacci, Nicolas Goasgen, Yann Parc, Tabassome Simon, and Emmanuel Tiret. **Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6).** JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. 011;34(31):3773-80

14. T. Jonathan Yang, Karyn A. Goodman. **Predicting complete response: is there a role for non-operative management of rectal cancer?** J Gastrointest Oncol 2015;6(2):241-246

15. Yeo SG, Kim DY, Kim TH, Chang HJ, Oh JH, Park W, Choi DH, Nam H, Kim JS, Cho MJ, Kim JH, Park JH, Kang MK, Koom WS, Kim JS, Nam TK, Chie EK, Kim JS, Lee KJ. **Pathologic complete response of primary tumor following preoperative chemoradiotherapy for**

- locally advanced rectal cancer: Long-term outcomes and prognostic significance of pathologic nodal status (KROG 09-01).** Ann Surg 252:998-1004, 2010
16. Gaya Spolverato, Salvatore Pucciarelli, Roberta Bertorelle, Anita De Rossi, Donato Nitti. **Predictive Factors of the Response of Rectal Cancer to Neoadjuvant Radiochemotherapy.** Cancers 2011, 3, 2176-2194;
 17. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rodel C, Kuo LJ, Calvo FA, Garcia-Aguilar J, Glynne-Jones R, Haustermans K, Mohiuddin M, Pucciarelli S, Small W, Suarez J, Theodoropoulos G, Biondo S, Beets-Tan RG, Beets GL. **Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data.** Lancet Oncology 2010; 11(9): 835-844.
 18. Sanghera P, Wong DW, McConkey CC, Geh JI, Hartley A. **Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response.** Clin Oncol (R Coll Radiol). 2008;20(2):176–83
 19. Smith FM, Waldron D, Winter DC. **Rectum-conserving surgery in the era of chemoradiotherapy.** Br J Surg. 2010;97(12):1752–64.
 20. Habr-Gama A¹, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. **Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results.** Ann Surg. 2004;240(4):711–7. discussion 7–8.
 21. Smith JD¹, Ruby JA, Goodman KA, Saltz LB, Guillem JG, Weiser MR, Temple LK, Nash GM, Paty PB. **Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy.** Ann Surg. 2012;256(6):965–72
 22. Maas M¹, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, van Dam RM, Jansen RL, Sosef M, Leijtens JW, Hulsewé KW, Buijsen J, Beets GL.. **Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer.** J Clin Oncol. 2011;29(35):4633–40

23. Habr-Gama A¹, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscurshim I, Bailão Aguilar P, Nadalin W, Perez RO. **Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management?** Dis Colon Rectum. 2013;56(10):1109–17
24. Habr-Gama A¹, Perez RO, Wynn G, Marks J, Kessler H, Gama-Rodrigues J. **Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization.** Dis Colon Rectum. 2010 Dec;53(12):1692-8.
25. Habr-Gama A¹, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. **Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome?** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:1181-8.
26. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Nahas SC, Ribeiro U Jr, Silva E Sousa AH Jr, et al. **Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival.** eJ Gastrointest Surg 2005;9:90-9; discussion 99-101.