

ÍNDICE

RESUMO	2
ABSTRACT	4
INTRODUÇÃO	6
ESTADIAMENTO.....	8
ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS	14
TME.....	19
EXCISÃO LOCAL.....	20
TERAPÊUTICA NEOADJUVANTE.....	21
WATCH AND WAIT	25
REESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO DA RESPOSTA	26
AVALIAÇÃO ANATOMO-PATOLÓGICA	28
AVALIAÇÃO CLÍNICA	33
AVALIAÇÃO IMAGIOLÓGICA	35
ECOGRAFIA.....	37
RM	38
TC	45
PET	46
OUTROS MARCADORES	48
ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (CEA).....	48
OUTROS POSSÍVEIS MARCADORES	48
FATORES PREDITORES.....	50
CONCLUSÃO	52
AGRADECIMENTOS.....	54
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57

RESUMO

O carcinoma colorretal é a terceira causa mais comum de cancro em homens, e a segunda mais comum em mulheres em todo o Mundo. Uma percentagem significativa destes carcinomas localizam-se no reto, cujo tratamento *gold standard* é a resseção cirúrgica. No entanto, esta só se mostra eficaz e suficiente em tumores classificados como T1-2N0M0 (estadio I).

Nos tumores classificados como T3-4N0M0 e T1-4N1-2M0 (estadio II e III respetivamente), considerados tumores localmente avançados, torna-se imperativa uma abordagem terapêutica combinada, consistindo em radioterapia, quimioterapia e cirurgia. O recurso à terapêutica neoadjuvante, nomeadamente a radioterapia pélvica pré-operatória, tem-se mostrado vantajoso quando comparado à irradiação a título pós-operatório. A radiação ionizante, associada ou não a quimioterapia, tem o potencial de provocar a morte das células tumorais, levando a uma redução do tamanho do tumor (*downsizing*) e à regressão do estadio da doença tumoral e ganglionar (*downstaging*). Vários sistemas de classificação têm sido propostos com o objetivo de avaliar este acontecimento como um potencial fator prognóstico clinicamente útil.

A resposta tumoral à terapêutica neoadjuvante pode ser determinada no exame histopatológico da peça cirúrgica, sendo quantificada num espetro que varia entre a não resposta à terapêutica e a resposta completa. Doentes que não apresentem qualquer evidência de tumor residual no reto ou nos gânglios linfáticos apresentam resposta completa à terapêutica neoadjuvante, e esta está associada a um menor risco de recidiva local.

Também os métodos imagiológicos, como a ressonância magnética pélvica, essencial no estadiamento do carcinoma do reto, tem ganho importância na avaliação da resposta à terapêutica neoadjuvante, mostrando algum potencial na deteção de doentes respondedores.

Tendo isto em consideração, seria vantajoso, tanto a nível terapêutico como a nível prognóstico, conseguir prever que doentes poderão alcançar uma resposta completa à terapêutica, podendo eventualmente estes ser candidatos a cirurgia menos invasiva ou à instituição de um protocolo de preservação de órgão. Por outro lado, em doentes classificados não respondedores, seria possível equacionar uma abordagem terapêutica eventualmente mais agressiva. Porém, é importante ter em consideração a fiabilidade da avaliação de resposta clínica completa, definida como ausência de tumor residual após avaliação clínica, bem como o seu papel preditor de resposta patológica.

PALAVRAS-CHAVE: Cancro do reto, estadiamento, terapêutica neoadjuvante, reestadiamento, avaliação da resposta.

ABSTRACT

Colorectal cancer is the third most common cause of cancer in men and the second most common in women worldwide. A significant percentage of these carcinomas are located in the rectum, whose gold standard treatment is surgical resection. However, it only shows effective and sufficient in tumors classified as T1-2N0M0 (stage I).

In tumors classified as T3-4N0M0 and T1-4N1-2M0 (stage II and III respectively), considered locally advanced tumors, it becomes imperative a combination therapy approach, consisting in radiation, chemotherapy and surgery. The use of neoadjuvant therapy, including pre-operative pelvic radiation, has proven advantageous when compared to postoperative irradiation. Ionizing radiation, with or without chemotherapy, has the potential to cause death of the tumor cells, leading to a reduction in tumor size (downsizing) and the regression of tumor and lymph node stages (downstaging). Several classification systems have been proposed in order to evaluate this event as a potential clinically useful prognostic factor.

The tumor response to neoadjuvant therapy can be determined in the histopathological examination of the surgical specimen, and quantified in a spectrum ranging from the lack of response to the complete response. Patients who show no evidence of residual tumor in the rectum or in the lymph nodes have complete response to neoadjuvant therapy, and this is associated with a lower risk of local recurrence.

Also the imaging methods, such as pelvic MRI, essential in the staging of rectal carcinoma, has gained importance in the evaluation of response to neoadjuvant therapy, showing some potential in the detection of responder patients.

Taking this into consideration, it would be advantageous, both at a therapeutic and a prognostic level, to be able to predict which patients may achieve a complete response to therapy, and could eventually be candidates for less invasive surgery or the establishment of an organ preservation protocol. On the other hand, in patients classified as non-responders, it

would be possible to maybe envisage a more aggressive therapeutic approach. However, it is important to consider the reliability of evaluation of complete clinical response, defined as no residual tumor after clinical evaluation, and its role as predictor of pathologic response.

KEYWORDS: Rectal cancer, staging, neoadjuvant therapy, restaging, evaluation of response.

INTRODUÇÃO

O cancro colorretal é um dos tumores do trato digestivo mais comuns, apresentando elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Representa a segunda principal causa de morte nos homens, a seguir ao cancro do pulmão, e a terceira nas mulheres, depois do cancro da mama e do cancro do colo do útero (1). Durante as últimas décadas, têm sido observadas melhorias na sobrevivência e diminuição das taxas de recorrência, provavelmente por causa de mudanças na estratégia terapêutica, técnica cirúrgica, e centralização do tratamento para unidades especializadas (2).

Na União Europeia, a incidência de cancro do reto representa cerca de 35% da incidência total do cancro colorretal, com uma mortalidade de 4-10/100000/ano. Menos de 3% dos casos ocorre em doentes com menos de 40 anos, com um aumento rápido da incidência após os 45 anos de idade, duplicando com cada década de vida, tornando-se uma doença mais prevalente na vida tardia. (1)

Em termos de clínica, o sintoma mais comum é a existência de retorragias, que muitas vezes acabam por ser atribuídas a outras causas. Podem também ocorrer alterações dos hábitos intestinais, que podem estar presentes numa grande percentagem de doentes, sendo de difícil valorização e identificação. Outros sintomas associados são ainda as dejeções com muco, tenesmo e sensação de evacuação incompleta.

Na avaliação do doente com cancro do reto é de crucial importância recolher uma história clínica completa, reconhecer os sintomas e fatores de risco, e realizar um correto e completo exame físico, incluindo sempre a realização de toque retal. É também essencial a realização dos exames complementares de diagnóstico adequados, como a colonoscopia, que irá confirmar, após a realização de biópsia e respetiva análise histológica, a presença (ou ausência) de neoplasia maligna.

A atitude terapêutica é complexa e depende do estadiamento tumoral, ao qual também está associado o prognóstico (1). Deste modo, uma correta avaliação da doença é necessária para tratar da forma mais adequada cada doente com cancro do reto (3).

O objetivo deste projeto consiste na realização de uma revisão da literatura sobre a avaliação da resposta à terapêutica neoadjuvante no cancro do reto localmente avançado. Desta forma, pretende-se contribuir para o esclarecimento do impacto que a resposta ao tratamento pré-operatório poderá ter no prognóstico da doença.

ESTADIAMENTO

A terapêutica e prognóstico do cancro do reto são largamente determinados pelo estadiamento. Atualmente é utilizada a classificação da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 7.^a edição, descrita na tabela 1, que classifica os tumores do reto segundo a extensão tumoral (T), a invasão ganglionar (N) e a disseminação à distância (M). (3)

Tabela 1 - Estadiamento TNM do cancro do reto segundo a AJCC

Tumor primário (T)	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a <i>muscularis propria</i>
T3	Tumor ultrapassa a <i>muscularis propria</i> e invade os tecidos perirretais
T4a	Tumor penetra até à superfície do peritoneu visceral
T4b	Tumor invade diretamente ou é aderente a outros órgãos ou estruturas
Gânglios linfáticos regionais (N)	
Nx	Gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástases nos gânglios linfáticos regionais
N1	Metástases em 1-3 gânglios linfáticos regionais
N1a	Metástases em 1 gânglios linfáticos regionais
N1b	Metástases em 2-3 gânglios linfáticos regionais

N1c	Depósito(s) tumoral(is) na subserosa, mesentério, tecido pericólico ou perirretal, sem metástase nos gânglios linfáticos regionais
N2	Metástases em 4 ou mais gânglios linfáticos regionais
N2a	Metástases em 4-6 gânglios linfáticos regionais
N2b	Metástases em 7 ou mais gânglios linfáticos regionais
Metástases à distância (M)	
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância
M1a	Metástases confinadas a 1 órgão ou localização (fígado, pulmão, ovário, gânglios linfáticos não regionais, gânglios linfáticos ilíacos externos)
M1b	Metástases em mais de 1 órgão/localização ou no peritoneu

Um estadiamento correto é crucial para determinar uma estratégia terapêutica, nomeadamente a necessidade de terapêutica neoadjuvante e/ou adjuvante, bem como a seleção do procedimento cirúrgico mais apropriado. Facilita também a formulação de uma abordagem multidisciplinar estruturada para tratar a doença e permite avaliar o prognóstico de um doente. (3,4)

Para otimizar a estratégia terapêutica numa base individual é necessária informação detalhada acerca da localização do tumor primário, extensão local, envolvimento ganglionar, potencial envolvimento da margem de resseção circunferencial e presença de invasão venosa extramural. A complexidade da anatomia e a relação do tumor com as estruturas adjacentes pode levar a dificuldades na determinação da extensão da doença, podendo em alguns casos tornar mais difícil a decisão terapêutica relativamente ao tipo de abordagem cirúrgica e uso de terapêutica neoadjuvante. (5)

Tendo em conta a necessidade de um estadiamento local e à distância do cancro do reto antes de iniciar qualquer gesto terapêutico, a radiologia desempenha um papel fundamental no estadiamento pré-operatório dos tumores do reto.

A **ressonância magnética (RM)** é amplamente aceite como a ferramenta primária para o estadiamento local do cancro do reto devido à melhor avaliação da anatomia pélvica, proporcionando uma elevada acuidade na deteção da localização tumoral, caracterização do tecido e relações anatómicas do tumor com as estruturas vizinhas, pelo que possibilita estabelecer um estadiamento loco-regional, com identificação de fatores prognósticos, com a consequente distinção entre os doentes que poderão beneficiar de terapêutica a título neoadjuvante e aqueles que beneficiam de cirurgia como terapêutica inicial (4–6).

Anatomicamente, o reto pode ser dividido em 3 partes, definidas pela distância do limite inferior do tumor primário à margem anal. Assim, considera-se um tumor do reto baixo, médio ou alto quando estes se encontram a 0-6 cm, 7-11 cm, e 12-15 cm da margem anal, respetivamente (2). Deste modo, é essencial a descrição da localização do tumor na RM com a especificação dessa distância, que permite estabelecer essa classificação, sempre associada à avaliação clínica realizada.

O estadio T é determinado de acordo com a profundidade da invasão tumoral. Para tumores classificados como T3, a determinação da distância mais próxima do tumor primário ou depósitos tumorais à fáscia mesorretal é importante para a avaliação da possibilidade de envolvimento da margem de resseção circunferencial, constituindo o envolvimento desta fáscia um fator de mau prognóstico (7).

A RM também fornece uma informação sobre a invasão dos gânglios linfáticos pélvicos. É importante identificar gânglios duvidosos e depósitos tumorais que se aproximam da fáscia mesorretal, ameaçando assim a margem de resseção circunferencial. O tamanho do gânglio

linfático por si só é um pobre preditor do envolvimento ganglionar, mas a avaliação da presença de irregularidades na morfologia ganglionar e de alterações da intensidade de sinal no interior do gânglio pode aumentar a acuidade na identificação gânglios invadidos. Como a remoção de gânglios exteriores à fáscia mesorretal não é um procedimento *standard*, o relato de gânglios envolvidos nestas regiões pode levar à adaptação da abordagem terapêutica de modo a prevenir uma adenopatia não tratada. (7)

Uma característica cada vez mais reconhecida e importante na avaliação do carcinoma do reto por RM é a invasão venosa extramural. Esta pode ser identificada na RM por perda do normal sinal de vazão vascular, por expansão venosa, e/ou por presença intravascular de tecido mole. A invasão venosa extramural pode ameaçar a margem de ressecção circunferencial, e é um preditor independente de risco aumentado para metástases síncronas e metácronas. Apesar da deteção de invasão venosa extramural não influenciar diretamente o planeamento terapêutico inicial na atualidade, pode vir a tornar-se um fator na estratificação terapêutica de doentes com cancro do reto no futuro. (7)

Na RM pélvica para avaliação do cancro do reto é cada vez mais usada a avaliação em **ponderação de difusão (DW-RM, do inglês *Diffusion Weighted*)**. Assim, é um elemento essencial na avaliação inicial para estadiamento do cancro do reto. A sua utilização na reavaliação/reestadiamento pós terapêutica neoadjuvante também tem sido cada vez mais estudada. (6,7)

A **ecografia endorretal** é particularmente eficaz na avaliação da profundidade da invasão do tumor na parede retal, sendo mais específica que a RM na distinção entre tumores T1 e T2. No entanto, a sua acuidade em avaliar a invasão local parece variar consoante o estadio tumoral, sendo menor em lesões mais avançadas (T3 e T4). A ecografia endorretal não consegue distinguir com confiança entre inflamação peritumoral e infiltração tumoral transmural, o que

pode levar a sobreestadiamento. O estadiamento de lesões volumosas, distais e/ou estenóticas também pode ser desafiante devido ao limitado campo de visão, não sendo possível a visualização de toda a região de interesse para estadiamento com este método. O estadiamento ganglionar com a ecografia endorretal é difícil, por impossibilidade na avaliação de todos gânglios perirretais. Assim, o seu principal papel no estadiamento do cancro do reto é avaliação da profundidade da invasão tumoral, particularmente em tumores em estadios precoces, podendo a ecografia endorretal constituir um exame importante na avaliação da adequação para tratamento por excisão transanal ou local. (3,6)

Para além destes métodos de imagem, a **tomografia computadorizada (TC)** e a **tomografia de emissão de positrões (PET, do inglês *Positron Emission Tomography*)** também podem ser usadas no estadiamento do cancro do reto.

A **TC** é comumente usada como exame para estadiamento à distância devido à sua maior disponibilidade e rapidez de obtenção de imagem. Contudo, tem mostrado um valor limitado no estadiamento local pela fraca distinção entre estruturas anatómicas pélvicas. Para além disso, a menor resolução impossibilita a distinção com segurança das camadas da parede retal e a diferenciação entre reações inflamatórias desmoplásicas ou peritumorais e infiltração tumoral, o que leva a uma tendência em sobreestadiar tumores T1 ou T2 como tumores T3. Também um correto estadiamento ganglionar mantém-se desafiante, apresentando uma acuidade não superior à RM. Deste modo, num cenário de estadiamento inicial, a TC é mais adequada para avaliação de metástases à distância, uma vez que num único exame consegue aferir todo o abdómen e tórax. (3)

A **PET** permite a visualização e quantificação de alterações metabólicas frequentemente verificadas em células tumorais. A **fluorodeoxiglicose (FDG)** é o marcador de PET mais comumente utilizado, pois a sua absorção está aumentada em tumores devido ao aumento da atividade metabólica. A pobre resolução espacial e a falta de anatomia detalhada fornecida pela ^{18}F -FDG-PET torna difícil a determinação do grau de disseminação locorregional do tumor e do estado da margem de ressecção circunferencial. (3) Deste modo, a sua utilidade no estadiamento inicial do cancro do reto permanece por esclarecer. Hoje em dia, imagens de PET são adquiridas em co-registo com TC, permitindo a PET/TC uma integração da imagem funcional e morfológica, com uma melhor definição anatómica e melhoria da precisão diagnóstica (8). Contudo, a definição anatómica que a TC introduz tem pouca utilidade no estadiamento local. Por outro lado, embora a PET/TC seja capaz de detetar metástases síncronas ocultas no momento da apresentação inicial, a taxa de deteção é demasiado baixa para justificar os custos, pelo que não é habitualmente usada para estadiamento (3).

A decisão terapêutica é um desafio e depende de um estadiamento pré-operatório preciso. O subestadiamento pode levar à omissão de terapêutica neoadjuvante, com o consequente aumento do risco de recidiva local, enquanto o sobreestadiamento pode levar à realização de tratamentos desnecessários, com o aumento do risco de ocorrência de efeitos secundários importantes (9).

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

O tratamento do cancro do reto tem testemunhado várias mudanças nas últimas décadas, com obtenção de melhores resultados (10).

O reconhecimento de que as características histológicas da amostra de resseção são poderosas ferramentas de prognóstico ajudou a otimizar a técnica cirúrgica para o atual padrão de **excisão total do mesorreto (TME, do inglês *Total Mesorectal Excision*)**, que revolucionou os resultados oncológicos dos doentes submetidos a resseção retal (10,11).

As últimas três décadas têm testemunhado um aumento do uso de **excisão local** para o tratamento cirúrgico do cancro do reto em estadios iniciais, com bons resultados oncológicos em doentes altamente selecionados (11).

A **radioterapia (RT) adjuvante** com ou sem **quimioterapia (QT)** foi adotada para melhorar os resultados em doentes com cancro do reto tratados cirurgicamente, tendo sido demonstrado em ensaios clínicos randomizados que a **radioquimioterapia (RQT)** pós-operatória melhora significativamente tanto o controlo local como a sobrevivência global (12).

Melhorias adicionais no controlo local da doença têm sido observadas após a introdução de RT **neoadjuvante** (12). A RT pré-operatória é muito melhor tolerada do que a RT pós-operatória, e a combinação com QT tem provado ser muito eficaz no *downstaging* (10). A terapêutica combinada neoadjuvante induz a regressão do tumor e a esterilização dos gânglios linfáticos perirretais, conduzindo a um controlo local significativamente melhor nos estadios II e III do cancro do reto em comparação com a realização de TME apenas (11). A implementação do estadiamento padrão com RM permitiu uma melhor seleção de doentes de alto risco, que irão beneficiar de RQT neoadjuvante (10).

Os resultados são melhores quando os doentes são geridos de acordo com os princípios de um cuidado **multidisciplinar**. Há evidências crescentes de que a multidisciplinaridade está

associada a uma melhor tomada de decisão clínica e melhores resultados terapêuticos. A equipa multidisciplinar no cancro do reto é composta por cirurgiões, médicos oncologistas, radioncologistas, radiologistas e patologistas, e implementação deste tipo de avaliação em vários países europeus resultou na redução das taxas de estoma permanente, na redução das taxas de recorrência local, em maior prestação de cuidados baseada em evidência e em melhor sobrevivência global (13).

A terapêutica do cancro do reto está sumarizada na tabela 2, com base nas normas da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), 2.^a edição de 2016.

Tabela 2 - Tratamento do cancro do reto segundo as normas da NCCN (14) (adaptado)

Estadiamento	Terapêutica neoadjuvante	Tratamento primário		Terapêutica adjuvante		
T1N0		Excisão transanal, se apropriada	T1Nx margens negativas	Observar		
			T1Nx com características de alto risco¹ ou T2Nx	Resseção transabdominal	pT1-2N0M0	Observar
					pT3-4N0M0 ou pT1-4N1-2	RQT
				RQT	Resseção transabdominal	
T1-2N0		Resseção transabdominal	pT1-2N0M0	Observar		
			pT3-4N0M0 ou pT1-4N1-2	RQT		
T3N0 ou TxN1-2 ou T4 e/ou localmente irressecável ou inoperável	RQT (esquema longo)	Resseção transabdominal		QT		
		Se resseção contraindicada		QT (regime para doença avançada)		
	RT	Resseção transabdominal		QT		

¹ Características de alto risco: margens positivas, invasão linfovascular, tumores pouco diferenciados, ou invasão da submucosa.

	(esquema curto) (não recomendada para tumores T4)	Se resseção contraindicada		QT (regime para doença avançada)	
	QT	RQT		Resseção transabdominal	
				Resseção contraindicada	QT (regime para doença avançada)
T3-4N0 ou TxN1-2 com contraindicação médica para terapia combinada		Resseção transabdominal	pT1-2N0M0	Observar	
			pT3-4N0M0 ou pT1-4N1-2	Reavaliar exequibilidade de RQT	
TxNxM1 metástases síncronas ressecáveis		QT	Resseção das metástases e/ou terapia local e resseção da lesão retal	RQT	

			RT/RQT	Resseção das metástases e/ou terapia local e resseção da lesão retal	QT (opcional)
		RT / RQT	Resseção das metástases e/ou terapia local e resseção da lesão retal	QT (regime para doença avançada)	
TxNxM1 metástases síncronas irresecáveis ou medicamente inoperáveis		Sintomático: QT, RQT, resseção do segmento retal envolvido, ostomia ou <i>stent</i>			
		Assintomático: QT (regime para doença avançada ou metastática) e reavaliar resposta para determinar ressecabilidade			

Nos últimos anos, tem havido um crescente interesse em adaptar a estratégia de tratamento de cancro do reto, a fim de minimizar as complicações associadas com a terapêutica neoadjuvante e a ressecção retal (11).

A maioria das pesquisas está focada na avaliação da melhor gestão dos doentes com cancro do reto com regressão tumoral completa ou quase completa após terapêutica neoadjuvante (ressecção do reto com TME vs. estratégia de *watch and wait* vs. excisão local), do papel da excisão local no tratamento de um cancro do reto em estadio inicial (T1-2N0), e de quais os doentes com cancro do reto localmente avançado que são os melhores candidatos para terapêutica neoadjuvante. (11)

TME

Por mais de vinte anos, o avanço mais importante na cirurgia do cancro do reto foi a TME, proposta por Heald *et al.* em 1982, que demonstra clara superioridade em termos de recorrência local e sobrevivência. Aliás, tem sido claramente estabelecida na literatura como a técnica com melhor resultado, sendo que, devidamente realizada, reduz a taxa de recorrência para valores inferiores a 10% e aumenta a sobrevivência global em 5 anos para mais de 80%. (15,16). Esta técnica implica a ressecção de todo o mesorreto, pelo que o envolvimento da margem de ressecção circunferencial torna-se a característica relatada mais importante e um fator de prognóstico independente. (16) O envolvimento das margens cirúrgicas aumenta o risco de recorrência local, pelo que uma margem de ressecção circunferencial positiva (<1 mm) coloca o doente em grande risco para falência local. (15,17)

Um tratamento cirúrgico inicial adequado e uma TME completa é de extrema importância na prevenção da recorrência local. Em doentes que tenham sido submetidos a um procedimento potencialmente curativo com excisão do mesorreto incompleta, existe um risco aumentado de recorrência local do tumor, em comparação com doentes nos quais a amostra

apresenta um mesorreto completamente ressecado. Deste modo, falhas técnicas no desempenho da TME são provavelmente responsáveis por um maior número de recorrências locais de cancro do reto. (15,17,18)

A cirurgia, por sua vez, também pode estar ela própria associada a elevada morbidade e até mortalidade, sendo relatadas complicações duradouras, como impotência, perturbação da função urinária, incontinência fecal, redução da conformidade retal ou estomas permanentes. Deste modo, é de extrema importância de direcionar os doentes com cancro do reto para centros especializados, de modo a melhorar os resultados a curto e longo prazo. (2,11,13,19–21)

Nos últimos anos, têm surgido várias novas estratégias para o tratamento de doentes com cancro do reto, com o objetivo de preservar a continuidade gastrointestinal e melhorar tanto o resultado oncológico como o funcional (15).

EXCISÃO LOCAL

A TME convencional é considerada o *gold standard* após RQT pré-operatória. No entanto, nos últimos 20 anos têm-se assistido a um aumento progressivo da incidência de cancro do reto precoce principalmente devido à introdução generalizada de programas de rastreio de base populacional, pelo que, em doentes selecionados, a excisão local passou a ser outra opção cirúrgica. (11,22)

As indicações ideais para excisão local incluem: um tumor de pequenas dimensões, menor ou igual a 3 cm, com uma margem de ressecção clara (> 3mm), limitado em extensão (ocupando < 30% da circunferência retal), móvel, superficial (estadiamento T1) e localizado até 8 cm da margem anal (14,23).

A excisão local transanal constitui uma alternativa atraente, associando excelentes resultados em termos de mortalidade (<1%) e morbidade (10%) com a dupla vantagem de

preservação do reto (com quase nenhum risco de seqüela digestiva funcional) e do esfíncter anal. O risco principal desta técnica é a não possibilidade de realizar estadiamento ganglionar anatomo-patológico. (23) A invasão da submucosa é um dos mais fortes preditores de metástases linfáticas perirretais e recorrência local, juntamente com invasão linfovascular. Deste modo, um estadiamento pré-operatório preciso, baseado na avaliação da profundidade de invasão tumoral e metástases em gânglios linfáticos é a chave para a seleção adequada dos doentes para excisão local, para assim conseguir obter resultados satisfatórios (11).

A introdução de **microcirurgia endoscópica transanal (TEM, do inglês *Transanal Endoscopic Microsurgery*)** no início de 1980 revolucionou a técnica e os resultados das excisões locais, devido, principalmente, a uma maior visualização do campo cirúrgico, avaliação adequada da margem, após dissecação mais precisa, e risco mínimo de excisão fragmentada (11).

TERAPÊUTICA NEOADJUVANTE

No tratamento do cancro do reto, a atenção centrou-se sobre o tumor primário local e os depósitos de células tumorais regionais para diminuir o risco de uma recorrência loco-regional. Vários estudos randomizados mostraram que a terapêutica multimodal, com a realização de cirurgia, RT e QT, reduz o risco de recorrência loco-regional. (24,27,31,32)

Os esforços iniciais para melhorar as taxas de controlo local e de sobrevivência focaram-se em terapêuticas adjuvantes. A continuação dos esforços para melhorar o controlo local e para maximizar a preservação do esfíncter levou a um crescente interesse na RQT pré-operatória, que tem as suas vantagens. Estas foram verificadas em vários estudos, entre eles o estudo de Sauer *et al*, e são, por exemplo, a ressecabilidade mais fácil devido ao *downstaging* (o que pode aumentar a taxa de cirurgia curativa e permitir a preservação de esfíncter em doentes com tumores de reto baixo), a menor toxicidade entérica radioinduzida, por menor dose ao intestino

delgado, a não irradiação da anastomose cirúrgica (obrigatória na RT adjuvante), a maior eficácia devido à melhor oxigenação do tumor e a melhor tolerância e cumprimento do regime terapêutico. (27,28)

De facto, os melhores resultados têm sido obtidos quando a RT é administrada a título neoadjuvante (29). A RT pré-operatória reduziu a recorrência local para metade em comparação com RT pós-operatória, e além disso, o efeito *downstaging* da RT neoadjuvante resultou no aumento da ressecção com preservação do esfíncter, com menos colostomias permanentes em doentes que no pré-operatório fora planeada ressecção abdominoperineal. (24) Embora não se tenha verificado benefício na sobrevivência em comparação com a RQT pós-operatória, a terapêutica neoadjuvante tornou-se o tratamento preferido para doentes com cancro do reto localmente avançado, pelas vantagens descritas anteriormente (27,28). Deste modo, é preconizado em recomendações internacionais a realização de terapêutica neoadjuvante nos tumores localmente avançados do reto, quando possível.

Existem dois esquemas de RT muito utilizados no contexto de neoadjuvância. O esquema curto de RT, com uma dose de 25 Gy / 5 fr (5 Gy/fr), um esquema hipofraccionado, é muito utilizado em alguns países nórdicos, enquanto que o esquema longo, que utiliza uma dose de 45-50,4 Gy / 25-28 fr, em fracionamento convencional de 1,8-2,0 Gy/fr, associado a QT de radiosensibilização com fluoropirimidinas é muito usado, por exemplo, nos países mediterrânicos. Não existem evidências de diferenças na sobrevivência, recorrência local, incidência de metástases à distância e toxicidade tardia, pelo que ambos podem ser considerados possíveis estratégias terapêuticas. Porém, um maior *downstaging* associado ao esquema longo poderá constituir uma vantagem, uma vez que a obtenção de uma resposta patológica completa tem impacto prognóstico significativo. (24,27,30–32)

Os estudos 22921 da EORTC (do inglês, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) e 9203 da FFCD (do francês, *Fédération Francophone de Cancérologie Digestive*) concluem que a RQT, quando comparada com a RT por si só, aumenta a toxicidade numa fase inicial e não tem impacto na sobrevivência ou na preservação de esfíncter, mas melhora o controlo local, de tal modo que em cancros do reto localmente avançados, a RQT neoadjuvante deve ser considerada tratamento *standard*. (24–26)

O medicamento mais amplamente utilizado para sensibilizar as células à RT são as fluoropirimidinas. As combinações de fluoropirimidinas com outros fármacos citotóxicos, tais como oxaliplatina e irinotecano, e terapêuticas alvo, têm sido exploradas, com aumento significativo da toxicidade (29).

Os doentes podem sofrer danos potenciais após a RQT pré-operatória, nomeadamente alterações gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia, incontinência fecal, alterações locais devido à irradiação, entre outros. Apesar de a adição de QT à RT pré-operatória ter aumentado ligeiramente a incidência de efeitos tóxicos agudos (especialmente hematológicos), não afetou a adesão à RT, a viabilidade da cirurgia, a taxa de complicações pós-operatórias, ou as taxas de adesão à terapêutica pós-operatória, se indicada (33).

A RQT neoadjuvante pode resultar em *downsizing* e *downstaging* tumoral, bem como alterações nas suas características histológicas compatíveis com resposta à terapêutica (33). A QT adjuvante pode prevenir metástases à distância, eliminando células tumorais circulantes e micrometástases, no entanto o seu uso em doentes tratados com RT ou RQT pré-operatória e TME é controverso. (34,35)

O intervalo ideal entre a RT pré-operatória e cirurgia ainda não foi definido (24). Existe a preocupação de que deixar um tumor em potencial crescimento pode ser prejudicial para a

sobrevivência. Por outro lado, um intervalo mais longo pode resultar em maior *downsizing* e *downstaging*, com melhoria das taxas de resseção. (36,37)

A duração do intervalo pode afetar a complexidade técnica da resseção cirúrgica: o edema nos tecidos em redor do reto complica a cirurgia, quando um intervalo mais curto é usado, ou a fibrose pélvica potencialmente complica a cirurgia depois de intervalos mais longos. O aumento da complexidade técnica irá ter um impacto na morbidade cirúrgica, na qualidade de vida, e também na capacidade do cirurgião em conseguir uma resseção completa. (36)

As complicações são minimizadas se a cirurgia for realizada na primeira semana ou 4 a 8 semanas após a RT, quando a resposta inflamatória da irradiação é inferior (24). Um intervalo mais longo entre o fim da RT neoadjuvante e a TME para o cancro do reto resultou no aumento do *downstaging* do tumor, sem efeitos adversos sobre a toxicidade e resultado clínico precoce. O *downstaging* é um processo dependente de tempo, pelo que um aumento do intervalo entre a RQT e cirurgia pode permitir uma maior proporção de tumores a regredir completamente antes da resseção. Embora o intervalo ideal não esteja ainda determinado, um intervalo de 6-8 semanas é historicamente considerado o *standard*. Foi mostrada uma taxa mais elevada de resposta patológica completa e sobrevivência em doentes submetidos a TME após RQT neoadjuvante para cancro do reto localmente avançado se a cirurgia radical fosse realizada após um intervalo superior a 7 semanas. Mais recentemente, foi achado que um intervalo de tempo prolongado de 8 semanas entre o final da terapêutica neoadjuvante e cirurgia prevê de forma independente uma resposta patológica completa. Um intervalo maior levou a uma maior taxa de resposta patológica completa, com taxas de morbidade pós-operatória semelhantes e uma taxa de recorrência local inferior. A resposta do tumor à RQT é um indicador de uma melhor sobrevivência, e melhor prognóstico a longo prazo tem sido relatado nos doentes que obtêm uma resposta patológica completa. (36,38)

WATCH AND WAIT

O conceito de combinar RQT neoadjuvante com excisão local gerou resultados promissores. Estudos mostraram uma elevada taxa de controlo local e uma elevada percentagem de respostas patológicas completas nas amostras de resseção (10). A sua frequência após RQT neoadjuvante, na ordem dos 20 a 30%, conduziu ao conceito de preservação de órgão, com o objetivo de omitir a cirurgia por completo (10,39). Este novo paradigma de *watch and wait* trazido por Habr-Gama *et al.* é baseado em duas questões: os doentes não serem selecionados na apresentação principal, mas sim após RQT quando o reestadiamento mostra uma resposta clínica, e a excisão local não ser mais considerada essencial quando o reestadiamento mostra uma resposta clínica completa (10,21).

Tanto a abordagem preservadora de órgão supramencionada, como a excisão local após RQT consentem uma maior incidência de doença residual do que a cirurgia TME, e contam com a vigilância ativa para detetar e tratar a doença residual quando ainda passível de TME de resgate. O aspeto mais controverso destas abordagens preservadoras de órgãos é que, ao omitir o *gold standard* cirúrgico (TME), os doentes podem ter maior risco de recorrência. Doentes de centros com elevada experiência tiveram uma taxa de recorrência local entre 10 e 30%, e a grande maioria foi facilmente passível de resseção de resgate. Embora os estudos mostrem resultados promissores é difícil definir o exato risco e benefício. (10,21).

A abordagem *watch and wait* foi associada a melhor sobrevivência livre de colostomia comparando com a resseção cirúrgica, o que poderá ter um efeito substancial na qualidade de vida, especialmente nos doentes com tumores do reto inferior. Deste modo, apesar de atualmente ser apenas usada em ensaio clínico, poderá ser uma abordagem a adotar no futuro em doentes selecionados. (40)

REESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO DA RESPOSTA

O reestadiamento após o tratamento neoadjuvante pode ser realizado para planejar a abordagem cirúrgica e, no âmbito de ensaio clínico, para determinar se a ressecção pode ser evitada em doentes selecionados. (41)

Como referido anteriormente, a RT neoadjuvante no cancro do reto pode resultar na redução do tamanho do tumor (*downsizing*) e a uma diminuição de estadiamento pela diminuição da invasão em profundidade (*downstaging T*) e diminuição de gânglios metastáticos (*downstaging N*). (42,43) O *downstaging* após RQT neoadjuvante pode permitir abordagens com preservação de esfíncter ou mesmo de órgão, como o protocolo *watch and wait*, enquanto *upstaging* após RQT neoadjuvante, ainda que pouco frequente, pode exigir abordagens mais agressivas, como a ressecção multivisceral (41).

Dos doentes que são submetidos a RQT pré-operatória seguido de cirurgia radical, 10% a 30% conseguem resposta patológica completa, definida como a ausência de células tumorais no exame histológico da peça operatória da TME. (22,43–45) A resposta patológica completa após RQT conduz a uma diminuição da recorrência local e melhoria na sobrevivência livre de doença. Deste modo, tem sido objeto de considerável interesse e pode conferir um benefício de sobrevivência. Assim, a deteção de uma resposta clínica pré-operatória exata utilizando um exame radiológico não invasivo pode ser útil para determinar o prognóstico do doente, considerando que a sua identificação seja preditora de resposta patológica completa. (45,46)

A resposta do cancro do reto localmente avançado deve ser abordada não só pela avaliação do tamanho do tumor, mas também por fatores adicionais prognósticos, incluindo a invasão venosa extramural, estadiamento ganglionar e envolvimento da margem de ressecção circunferencial, bem como a possível invasão de estruturas pélvicas. Assim, é importante

determinar qual modalidade de imagem que pode fornecer informações precisas e confiáveis relativamente a estes critérios para avaliar com precisão as respostas tumorais. (3)

Após a RT, no entanto, a interpretação dos resultados torna-se mais difícil, e a acuidade dos exames diminui (41). A terapêutica neoadjuvante produz modificações profundas nos tecidos tumorais e em estruturas vizinhas, como fibrose, alteração do estroma profundo, espessura de parede, desarranjo muscular, necrose tumoral, calcificação e infiltrado inflamatório. Como resultado, as mesmas técnicas de imagem, quando utilizadas para reestadiamento, são muito menos precisas (8,11,19,45,47). Guillem *et al.*, num estudo para avaliar o papel do toque retal e proctoscopia, verificou que uma resposta patológica completa foi corretamente identificada em apenas 21% dos doentes, principalmente devido à desafiadora diferenciação entre o tecido fibrótico e o tumor residual, e porque as biópsias podem ser negativas mesmo na presença de células tumorais residuais na camada muscular (12). Por causa da falta de padronização e da natureza subjetiva de determinar uma resposta clínica completa, é de crítica importância determinar outros fatores para ajudar na seleção de doentes para tratamento não cirúrgico ou tratamento cirúrgico de extensão mais limitada (48).

Devido às alterações descritas, é necessário perceber qual o *timing* ótimo para reestadiamento/avaliação clínica da resposta. Esta questão coloca-se, ainda mais, nas estratégias de preservação de órgão, sendo a incerteza sobre o exato intervalo de tempo para avaliar a resposta após a terapêutica um grande obstáculo para a sua implementação. A regressão do tumor e a necrose induzida pela RT são um fenómeno dependente de tempo, obtendo-se uma maximização de resposta várias semanas após a RT. Assim, é importante saber quando reavaliar o tumor clinicamente e imagiologicamente para identificar o momento de resposta tumoral máxima. (38)

A resposta individual à RQT pré-operatória varia significativamente entre doentes, pelo que se as respostas tumorais após terapêutica neoadjuvante pudessem ser avaliadas antes da

cirurgia, os doentes poderiam receber tratamentos adaptados, oferecendo abordagens menos radicais a doentes respondedores enquanto que maus respondedores poderiam ser identificados como candidatos a cirurgias mais radicais ou terapias de segunda linha. (3,49) No entanto, uma avaliação confiável da parede retal e do estadio ganglionar após RQT continua difícil, pelo que identificar doentes com uma verdadeira resposta patológica completa antes da ressecção cirúrgica permanece um desafio. (8,12)

AVALIAÇÃO ANATOMO-PATOLÓGICA

O método definitivo para avaliar a resposta patológica completa é a análise histológica da peça cirúrgica. Esta fornece *o gold standard* para a avaliação do efeito de RQT neoadjuvante e o grau de resposta patológica. A comparação entre a avaliação radiológica pré-tratamento e a peça anatomo-patológica permite-nos avaliar a resposta à terapêutica. Esta abordagem, no entanto, apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, baseia-se na precisão do estadiamento radiológico pré-tratamento em fornecer uma estimativa correta do tamanho do tumor primário e a presença dos gânglios linfáticos envolvidos. Em segundo lugar, o *downstaging T* relaciona-se com a profundidade da invasão, de tal modo que uma lesão com regressão quase completa, mas com um pequeno foco de tumor residual invadindo a gordura do mesorreto terá o mesmo estadio histológico que um grande tumor com resposta mínima que se estende para a gordura do mesorreto, daí a necessidade de escalas de regressão. (46)

A maioria dos estudos que olham a resposta à RQT neoadjuvante têm adotado o uso de **graus de regressão tumoral (TRG, do inglês *Tumor Regression Grade*)**. A TRG baseia-se numa escala ordinal utilizada para estimar a resposta à terapêutica neoadjuvante na peça cirúrgica e fornecer uma referência para comparar diferentes estudos (46,49,50).

As três escalas de regressão tumoral mais comumente usadas na prática são as descritas por Dworak *et al.* (51), Mandard *et al.* (52) e de Ryan *et al.* (53), que se encontram descritas na tabela 3.

Independentemente do sistema de classificação, a avaliação da resposta patológica baseia-se em células tumorais residuais e tecidos fibróticos e/ou inflamatórios substituindo as células tumorais em áreas onde o tumor regrediu. (54)

As escalas de regressão tumoral tentam padronizar alterações histopatológicas observadas em tumores após RQT, e, em seguida, categorizar os doentes com base na resposta ao tratamento. Uma resposta histopatológica completa após RQT correlaciona-se positivamente com o resultado, tendo os doentes com maior resposta uma melhor sobrevivência livre de recorrência, verificando-se assim que a TRG tem um significado prognóstico. (54,55)

A regressão do tumor após a RQT neoadjuvante deve ser assim considerada um fator prognóstico favorável, mesmo na ausência de resposta patológica completa. Isto sugere que a resposta completa à RQT pode ser uma indicação de um perfil tumoral mais favorável. (56,57)

Tabela 3 - Taxas de regressão tumoral (adaptado) (14,45,46,50–54,56,58,59)

	DWORAK (51)	MANDARD (52)	RYAN (53)
REGRESSÃO COMPLETA	Não existem células tumorais, apenas a massa fibrótica (regressão ou resposta total) <u>TRG 4</u>	Não existem células tumorais residuais <u>TRG 1</u>	Não existem células tumorais viáveis <u>TRG 0</u>
REGRESSÃO QUASE COMPLETA	Muito poucas células tumorais (difíceis de encontrar microscopicamente) em tecido fibrótico com ou sem substância mucosa <u>TRG 3</u>	Raras células tumorais residuais, dispersas em regiões de fibrose <u>TRG 2</u>	
REGRESSÃO MODERADA	Alterações fibróticas dominantes com poucas células tumorais ou grupos (fáceis de encontrar) <u>TRG 2</u>	Fibrose predominante com um elevado número de células tumorais residuais <u>TRG 3</u>	Tumor residual com área superior de fibrose <u>TRG 1</u>

<p>REGRESSÃO MÍNIMA</p>	<p>Massa tumoral dominante com fibrose e/ou doença vascular óbvia</p> <p><u>TRG 1</u></p>	<p>Tumor residual em área superior à fibrose</p> <p><u>TRG 4</u></p>	<p>Fibrose em área inferior à ocupada por tumor ou sem fibrose com tumor extenso</p> <p><u>TRG 2</u></p>
<p>SEM REGRESSÃO</p>	<p>Sem regressão</p> <p><u>TRG 0</u></p>	<p>Sem alterações regressivas</p> <p><u>TRG 5</u></p>	<p>Sem alterações regressivas</p> <p><u>TRG 3</u></p>

Os sistemas de TRG atuais têm duas grandes limitações: a subjetividade dos critérios de classificação e a extensão tumoral avaliada (apenas o tumor primário ou incluindo os gânglios linfáticos regionais), o que pode conduzir a baixa concordância entre patologistas. (56,58)

A falta de padronização destes sistemas de classificação também contribuiu para as dificuldades na sua aplicação generalizada. Além disso, a classificação da real regressão do tumor por patologistas pode ser bastante desafiadora, devido à natureza subjetiva da interpretação histológica da resposta (42). A utilidade clínica da regressão tumoral para o prognóstico seria reforçada pelo desenvolvimento de um sistema de classificação padronizado, com classificação mais objetiva e universalmente aceite (56).

A evidência patológica de tumor residual em gânglios linfáticos do mesorreto é o fator de prognóstico independente mais relevante para a sobrevivência, mesmo após a regressão total do tumor primário da parede retal por terapêutica neoadjuvante. Portanto, os sistemas de classificação de tumor devem incluir não só a regressão do tumor primário, mas também o tumor residual em gânglios linfáticos do mesorreto. No entanto, mesmo sendo o estadiamento ganglionar regional após RQT (ypN) o fator prognóstico mais importante, os sistemas TRG atuais não consideram metástases ganglionares regionais. A resposta patológica completa é definida como ypT0N0; no entanto, os sistemas atuais TRG avaliam apenas o tumor primário e, assim, podem ser imprecisos em prever o prognóstico, particularmente em doentes ypT0N+. Para tentar ultrapassar esta limitação, foi desenvolvida uma escala de Dworak modificada (mDworak), que avalia não só o tumor primário como também os gânglios linfáticos, e que realmente mostrou ser complementar ao poder preditivo do estadiamento patológico, realçando assim que a consideração do estadio ganglionar pode melhorar a capacidade prognóstica da TRG. (57,58)

A crescente investigação do uso de excisão local após RQT neoadjuvante numa perspetiva de preservação de órgão também apresenta novos desafios para o patologista na avaliação de amostras de resseção (19). Alguns médicos têm sido relutantes em aceitar que a ausência de células tumorais viáveis no exame histopatológico de biópsias necessariamente se correlacione com a completa erradicação de todas as células tumorais viáveis (46).

A avaliação histopatológica por biópsia retal é muito menos precisa do que o exame histopatológico de toda a amostra de resseção. As estratégias de biópsia tem limitações óbvias: o mesorreto e gânglios pélvicos não são biopsiados; o momento da biópsia pode ser crucial, pois se o intervalo for insuficiente, biópsias positivas podem ser potencialmente enganosas, visto que as células tumorais sem potencial clonogénico podem parecer morfológicamente intactas ao momento da biópsia (43). Deste modo, e embora essencial, um exame clínico normal não é suficiente para prever uma resposta patológica completa. A biópsia positiva é prova de tumor residual, mas uma biópsia negativa pode ser um falso-negativo e não pode ser invocada para excluir doença persistente (60). Biópsias da área do tumor primário após tratamento ou excisão local da cicatriz residual podem não ser representativas de todo o tumor em profundidade e não devem ser usadas isoladamente para avaliar resposta patológica completa (46,61).

AVALIAÇÃO CLÍNICA

A **resposta clínica completa** foi definida como a ausência de tumor detetável no exame de toque retal pré-operatório e proctoscopia (11,21,46). Não há dúvida que o exame clínico, que compreende o toque retal e a proctoscopia, é uma abordagem essencial nos doentes com cancro do reto (8,62). A viabilidade da abordagem *watch and wait* é dependente da identificação precisa dos doentes que alcançaram a resposta clínica completa após a terapêutica

neoadjuvante (61). O toque retal e a endoscopia têm sido as principais ferramentas de avaliação para avaliar a resposta quando o objetivo é evitar a cirurgia em indicações específicas (62). No entanto, são métodos imprecisos para determinar a resposta do tumor (11).

O toque retal é uma manobra diagnóstica importante para avaliar a resposta do tumor ao tratamento. A resposta clínica completa nesta avaliação é definida como a ausência de qualquer irregularidade da parede retal, com uma superfície mucosa regular e suave (61). Embora muito eficaz na detecção de tumores primários, verificou-se que o toque retal subestima o grau de resposta dos tumores do reto após a RQT pré-operatória, o que sugere que a resposta à terapêutica neoadjuvante não deve ser avaliada unicamente por este método (44).

A avaliação endoscópica também é muito importante, e permite a avaliação de características da mucosa: não devem ser detetadas quaisquer massas residuais, ulceração ou estenose, embora seja possível ver cicatrizes brancas na mucosa e telangiectasias quando existe resposta clínica completa. Durante a proctoscopia rígida a resposta pode ser avaliada por biópsias, mesmo que os resultados devam ser interpretados com cautela, como já foi referido anteriormente. (61) Atualmente, a endoscopia é o único método que permite a avaliação direta dos cancros do reto após a RQT, sugerindo que podem ser mais eficazes para a avaliação da resposta clínica do que outros métodos. No entanto, apesar da sua eficácia, as descrições endoscópicas permanecem subjetivas e não-padronizadas. Assim, há uma necessidade de critérios padronizados para avaliação endoscópica da resposta completa. (44)

Habr-Gama *et al.*, na tentativa de padronizar e melhorar a confiabilidade da avaliação clínica da resposta completa, sugeriu que os doentes devem ser avaliados 8 semanas após RQT neoadjuvante. Aqueles com uma resposta clínica completa são definidos como exibindo telangiectasias ou despigmentação da mucosa sem ulceração no local do tumor (8,46,62). Os doentes com ulceração residual profunda, úlcera superficial ou irregularidade (mesmo que

confinada à mucosa) ou nódulo palpável/endurecimento no toque retal são considerados como tendo uma resposta clínica incompleta (39,43).

A identificação de doentes com verdadeira resposta clínica completa é muito desafiadora, para além de que a resposta clínica completa tem apenas concordância parcial com a resposta patológica completa (11,43). A avaliação clínica pode sub ou sobreestimar a resposta patológica. Deste modo, a maioria dos autores afirmam que o exame clínico é impreciso e não deve ser utilizado como o único meio para definir a eficácia da terapêutica neoadjuvante (8). O desenvolvimento de um sistema de previsão mais preciso, com maior sensibilidade, requer associação do exame clínico com outros métodos de avaliação, como a RM, a ecografia, e outros marcadores (44).

AVALIAÇÃO IMAGIOLÓGICA

O reestadiamento radiológico após RQT neoadjuvante não é prática de rotina na abordagem do cancro do reto localmente avançado (46). No entanto, predizer corretamente a resposta ao tratamento pré-operatório poderá permitir uma abordagem cirúrgica menos extensa (63). O crescente interesse no tratamento com preservação de órgão por excisão local, ou mesmo por abordagem *watch and wait* exige um método confiável para identificar doentes com resposta completa (62).

Contudo, a modalidade ideal para estadiamento pós-RQT neoadjuvante para identificar resposta completa não é conhecida. Todas as modalidades atuais disponíveis ainda apresentam uma precisão limitada, em particular na definição de uma resposta completa, e essas imprecisões limitam o estadiamento preciso do cancro do reto. (22,46,63,64)

A RT e a QT produzem alterações profundas no tumor e tecidos adjacentes. Como resultado, quando usadas para o reestadiamento após RQT, as mesmas modalidades de imagem

produzem resultados inconstantes (8). Além disso, para este fim, o valor preditivo positivo para as técnicas de imagem é baixo para a avaliação de invasão tumoral da margem de ressecção circunferencial, e a precisão em prever a presença de doença ganglionar metastática também se torna baixa (63). Deste modo, a taxa de falsos negativos para detecção de alguns parâmetros, como a invasão da margem de ressecção circunferencial, é muito importante para predição de bons resultados cirúrgicos. (63)

A detecção de envolvimento ganglionar desempenha um papel crucial nos casos selecionados para excisão local após resposta tumoral extensa. Uma avaliação clara do estadiamento ganglionar deve ser fornecida ao considerar a excisão local do tumor, devido ao risco de deixar gânglios mesorretais que tenham invasão tumoral. O tamanho dos gânglios linfáticos *per se* não é considerado critério satisfatório para a determinação de presença de doença. Contudo, o reestadiamento ganglionar após terapêutica neoadjuvante também pode ser mais complexo, uma vez que a RT pode modificar a estrutura ganglionar. (6,8)

A RQT neoadjuvante mantém o seu efeito sobre o tumor durante várias semanas após o final do tratamento. Assim, o intervalo entre o término desta e a ressecção irá influenciar o grau de qualquer resposta observada na imagem e na histologia. A realização de imagem precoce pode conduzir a imprecisões devido à presença de inflamação ou de uma resposta inferior à potencial. A maioria dos estudos tem sugerido um prazo de 6-8 semanas a partir do fim da RQT neoadjuvante para a avaliação da resposta como o ideal, uma vez que, caso seja necessário, torna possível modificar o plano de tratamento se for equacionada uma estratégia conservadora de órgão. Outros sugerem que o reestadiamento 8-10 semanas após RQT neoadjuvante irá resultar numa maior taxa de resposta completa. (8,46)

Contudo, é importante lembrar que, apesar de um diagnóstico falso-positivo poder levar ao sobretratamento de doentes, que de fato poderiam tirar proveito de abordagens mais

conservadoras, o subestadiamento pode levar a considerar uma excisão local em doentes com gânglios positivos ocultos no mesorreto, levando assim a uma resseção não-oncológica, com consequente redução da sobrevivência. (8)

A TC, a ecografia endorretal e a RM dão uma imagem estrutural do tumor e das estruturas adjacentes, enquanto a DW-RM e ¹⁸F-FDG PET/TC tem a vantagem adicional da identificação de características funcionais de malignidade em adição à morfologia (46). Apesar de ainda possuírem limitações na distinção entre tumor viável e cicatrizes pós-RT e fibrose, as diferentes modalidades de imagem abordadas em seguida podem melhorar a precisão do monitoramento da resposta à terapêutica neoadjuvante. (37)

ECOGRAFIA

A ecografia endorretal pode ser utilizada para o estadiamento inicial de cancro do reto, mas as alterações após a RT interferem com a avaliação ecográfica devido à inflamação, necrose e resposta desmoplásica (46). Deste modo, a ecografia endorretal não parece desempenhar um papel significativo na avaliação da resposta pós-terapêutica, uma vez que não pode diferenciar de forma confiável entre edema, inflamação, fibrose e tumor viável. Devido a esta limitação, a sua acuidade para reestadiamento do cancro do reto após RT é baixa (47%). (3,22)

A **ecografia endorretal tridimensional de alta frequência** pode ser útil na identificação de tumor residual e resposta completa com um elevado grau de precisão. O aparecimento de anatomia normal da parede retal na ecografia, no local do tumor após a RQT pode prever resposta completa, embora o resultado deva ser interpretado com cuidado e precise ser integrado com os resultados de outros exames de imagem e endoscópicos (61).

O estadiamento ganglionar com ecografia continua a ser difícil no contexto pós terapêutica neoadjuvante, tal como é no estadiamento inicial. A ecografia endorretal pode avaliar apenas gânglios linfáticos perirretais, limitando assim a capacidade de reestadiamento ganglionar (41). No entanto, a existência de metástases em gânglios linfáticos continua a ser um dos fatores prognósticos mais importantes, pelo que é essencial excluir envolvimento de gânglios linfáticos quando se considera excisão local ou *watch and wait* em doentes com boa resposta radiológica do tumor primário (63).

A ecografia endorretal é, assim, insuficiente para detetar quais os tumores que se tornaram T0N0 após o tratamento neoadjuvante, mas pode ser um complemento útil para confirmar a resposta clínica completa naqueles em que uma abordagem menos agressiva possa ser considerada (8,46).

RM

A RM pélvica tem sido considerada *gold standard* para estadiamento do cancro do reto, e tem havido um grande interesse no seu uso pós-tratamento para identificar respostas completas a RQT pré-operatória. (6,55,65)

A reavaliação após a terapêutica pré-operatória pode ter implicações no planeamento cirúrgico e na preservação do esfíncter (55,66). No entanto, a RM morfológica convencional tem limitações na avaliação da resposta à terapêutica, pela dificuldade em diferenciar a fibrose e edema de tecido tumoral após a RQT neoadjuvante (3,22,39,44,46,55,59,62,67). O reestadiamento mediado por RM após terapêutica neoadjuvante continua, assim, a constituir um desafio (3,41,46).

A limitação da RM no reestadiamento do cancro do reto prende-se tanto com o sobreestadiamento como com o subestadiamento. Normalmente, sobreestadiamento na

avaliação da invasão da parede retal pode ocorrer por, após a RT, haver substituição do tumor por fibrose, inflamação e proliferação vascular, o que muitas vezes resulta em tumores T1 ou T2 serem sobreestadiados, pois esses fenômenos induzidos pela RT e o tumor em si têm uma aparência semelhante na RM. O subestadiamento é geralmente devido à incapacidade de detectar um pequeno tumor residual oprimido por tecido fibrótico. Para superar este problema, Kim *et al.* sugeriu que a comparação pré e pós terapêutica neoadjuvante deveria ser obrigatória para melhorar a acuidade do reestadiamento por RM. (3,8)

A RM morfológica (ponderação em T2) não demonstrou a capacidade de prever com precisão a remissão patológica completa após RQT, uma habilidade que é fundamental para a escolha de uma abordagem de preservação de órgãos *watch and wait* (67). Erros na avaliação do envolvimento da margem de ressecção circunferencial podem ocorrer com frequência por causa do sinal hipotenso difuso na gordura perirretal ou fásia mesorretal após RQT. Mesmo perante estas limitações, a avaliação por RM é considerada eficaz para reestadiamento tumoral após RQT, especialmente em relação ao potencial envolvimento da margem de ressecção circunferencial. (3)

As características de RM avaliadas incluem profundidade de penetração no mesorreto, relação com a fásia mesorretal (margem circunferencial), estado dos gânglios linfáticos regionais (envolvidos, indeterminada ou negativa), presença de invasão vascular extramural e profundidade máxima do tumor no mesorreto. Para determinar o estadiamento ganglionar após RQT, aplicam-se os mesmos critérios morfológicos pré-RQT (isto é, tamanho, fronteiras irregulares, e homogeneidade de sinal). Tipicamente um gânglio linfático é considerado maligno quando a medida do seu eixo curto é superior a 5 mm, no entanto, devido ao efeito de *downsizing* da RT, é difícil adaptar o critério de tamanho para a predição de comprometimento dos gânglios linfáticos após terapêutica neoadjuvante. Tem sido relatado que a análise de características de

imagem, tais como bordos indefinidos e alteração de sinal dentro de gânglios linfáticos pode aumentar a precisão da RM. Os gânglios linfáticos podem assim ser classificados como malignos se apresentarem bordo irregular, intensidade de sinal misto ou ambos. (3,6,8,21,41,65)

Um comprometimento ganglionar identificável na RM e o aumento da profundidade do tumor no mesorreto encontram-se associados a má resposta à terapêutica neoadjuvante. (8,22,41,65) A precisão da RM na previsão da resposta pós-RQT permanece assim indefinida, principalmente por causa da dificuldade em determinar se os gânglios linfáticos residuais ainda são malignos (8,60).

As limitações conhecidas da RM ponderada em T2 convencional levaram à utilização de imagens funcionais de RM, tais como **DW-RM** e **dinâmica com contraste (DCE-RM, do inglês *Dynamic Contrast Enhanced*)**, que adicionam informação sobre o comportamento biológico dos tumores. Estas técnicas permitem a caracterização do ambiente celular do tumor e da sua perfusão característica, incluindo alterações biológicas dos tumores que ocorrem durante e depois da terapêutica. Após a introdução destas imagens de RM funcional, a sensibilidade e especificidade na deteção de resposta completa melhorou (6,45,46,61,62,67).

A DW-RM é uma técnica que pode complementar a avaliação convencional e possibilitar a caracterização não invasiva de tecidos biológicos com base nas propriedades de difusão de água, uma vez que reflete o movimento microscópico das moléculas de água no tecido (3,62,67). A restrição no movimento das moléculas de água ocorre através do contacto com células, membranas celulares e macromoléculas, e, portanto, diferentes taxas de difusão são um reflexo das diferenças na densidade celular do tecido (46). Num tecido tumoral, tendo em conta a compactação celular e a diminuição do espaço intercelular, existe uma restrição ao

movimento das moléculas de água por difusão, pelo que se espera um sinal elevado. Por outro lado, numa resposta completa ou quase completa, as moléculas de água movem-se com pouca ou nenhuma restrição uma vez que há recuperação tecidual, pelo que o sinal será inferior. (68)

É possível quantificar o movimento da água neste ambiente local, determinando o coeficiente de difusão aparente (ADC, do inglês *Apparent Diffusion Coefficient*), que tem sido utilizado para diferenciar entre o tecido tumoral e inflamação ou necrose e, assim, poderá permitir uma melhor avaliação da resposta pós-RQT neoadjuvante. O ADC de um nomeado tecido fornece uma medida quantitativa da variação da intensidade de sinal. O valor de ADC diminui com o aumento da densidade celular, devido à difusão restrita de moléculas de água, que tende a aumentar nas regiões necróticas. Baixas medições de ADC irão refletir áreas de reduzida difusão, como seria previsto em tecidos tumorais com densidade celular elevada. A resposta ao tratamento é demonstrada por um aumento no ADC, pelo que os valores de ADC de tumores com boa resposta ou resposta completa foram significativamente maiores do que os dos tumores com más respostas. Contudo, tem sido relatada uma redução precoce do ADC em resposta à RQT neoadjuvante no cancro do reto, o que pode estar relacionado com edema e redução do fluxo sanguíneo do tumor. A maioria dos estudos que investigam uma mudança no ADC após o tratamento na avaliação da resposta patológica completa, demonstraram uma correlação entre valores maiores de ADC pós-tratamento e resposta, mas a precisão da previsão de resposta patológica completa variou de 67% a 100% nos diferentes estudos. Enquanto outros autores demonstraram uma associação entre o aumento do ADC, *downstaging* e resposta, não foi ainda encontrada uma correlação estatisticamente significativa entre ADC e resposta patológica completa. (3,45,46,67)

A presença de valores de ADC pré-RQT mais elevados podem refletir tumores resistentes à terapêutica neoadjuvante, o que sugere que esta abordagem poderá ser útil para prever a resposta à RQT antes do tratamento (3,8,59).

A DW-RM melhora a precisão do diagnóstico comparativamente ao uso da RM apenas na avaliação da resposta à RQT neoadjuvante (59,62,63). A combinação pode ser recomendada como a estratégia ideal para uma seleção precisa e segura de resposta completa após a RQT (62). A adição de DW-RM à RM morfológica pode facilitar a detecção de tumores viáveis e identificar doentes com resposta à RQT, podendo fornecer um biomarcador útil para avaliar e monitorizar a resposta a esta terapêutica. No entanto, é necessária a padronização de protocolos e radiologistas experientes para maximizar a eficácia desta abordagem. (3) Num estudo, a DW-RM melhorou a concordância inter-observador na avaliação da resposta patológica completa (46).

Embora a adição de imagem ponderada em difusão possa melhorar a avaliação e possa diminuir a variabilidade particularmente entre os radiologistas com menos experiência em RM para o estadiamento do cancro do reto, a avaliação precisa de envolvimento ganglionar pós-tratamento continua a ser um desafio, e até ao momento não existe uma forma simples de identificar com segurança respostas ganglionares (65).

A DCE-RM permite a avaliação da microcirculação local e permeabilidade capilar do tecido tumoral medindo as alterações na intensidade do sinal ao longo do tempo, após a injeção de um agente de contraste paramagnético. As variações resultantes na intensidade do sinal podem ser avaliadas semi-quantitativamente. O efeito da RQT na microcirculação tumoral pode ser visualizado e quantitativamente avaliado usando medições por DCE-RM. (61,67) Assim, esta técnica poderá contribuir de modo eficaz em prever a resposta do tumor à terapêutica neoadjuvante (8).

A **RM multiparamétrica**, utilizando DW-RM e DCE-RM tem demonstrado um potencial único para responder a perguntas que são fundamentais na abordagem do cancro do reto. A utilização de protocolos de RM multiparamétricos que incorporam estas técnicas pode vir a desempenhar um papel importante no futuro da imagiologia no cancro do reto, permitindo a escolha do tratamento mais personalizado, com adequação da terapêutica e diminuição do sobretratamento. A RM multiparamétrica está a emergir como uma nova abordagem promissora para imagiologia do cancro do reto, com fins de diagnóstico e prognóstico. Descrevendo e quantificando as características do microambiente do tumor, a RM multiparamétrica permite uma potencial resposta às tarefas desafiadoras e críticas de previsão e avaliação da resposta terapêutica. (67)

As técnicas exatas e protocolos que são usados para imagiologia multiparamétrica são bastante variáveis. Isto não só impede a comparabilidade dos estudos, mas também atrasa o estabelecimento de protocolos de reestadiamento reprodutíveis de serem utilizados na prática clínica de rotina. Um conjunto de sequências que é necessário para a interpretação conclusiva precisa de ser identificado, tendo também em conta a duração total do exame de imagem. Além disso, o consenso sobre um conjunto necessário de sequências permitiria melhor comparabilidade dos estudos no futuro. (67)

Quando a avaliação clínica, a RM ponderada em T2, e DW-RM indicam uma resposta completa, apenas se identifica tumor residual em cerca de 2% dos casos. No entanto, quando todas as modalidades indicam tumor residual, verifica-se, mesmo assim, resposta completa em cerca de 15%. (62)

Apesar da forte correlação com a classificação histopatológica de resposta, a RM é ainda insuficiente para estabelecer de forma reprodutível a presença de resposta patológica completa (60). Com a melhoria dos aparelhos de RM, combinada com novas sequências e radiologistas

mais dedicados, é de esperar que a RM possa vir a ser a técnica de imagem de escolha para prever a resposta histopatológica após a RQT (63).

Há ainda alguma controvérsia a respeito do momento ideal para aquisição de imagens antes da cirurgia após completada a RQT. Como a cirurgia está prevista para cerca de 8 semanas após o final da RQT, a RM deve ser realizada durante este tempo. No entanto, se realizada muito cedo, podemos estar perante uma avaliação subótima da resposta, uma vez que a RQT ainda poderá efeitos e potencialmente diminuir a dimensão do tumor. Por conseguinte, é melhor a sua realização o mais próximo da cirurgia. (66)

A redução volumétrica do tumor foi abordada como um valioso marcador de resposta à RQT, que pode ser avaliada por RM volumétrica. Assim, considerando uma região de interesse tridimensional, e tendo em conta que a RM é a técnica mais útil para diferenciar o tumor de tecido normal, pode avaliar-se a resposta à terapêutica pela variação volumétrica do volume definido como tumor. Deste modo, a taxa de redução do volume tumoral (TVRR, do inglês *Tumor Volume Reduction Rate*) após a RQT pré-operatória, medida com RM volumétrica, tem sido investigada como preditor de resposta patológica e como marcador de prognóstico, uma vez que nos doentes com cancro do reto localmente avançado foi relatada uma correlação entre a alta TVRR e respostas patológicas à RQT favoráveis. (49)

No entanto, apesar da correlação estatisticamente significativa com a TRG, a TVRR não pode ser considerada suficiente para estratificar os doentes como respondedores ou não-respondedores à RQT, para eventualmente evitar a cirurgia em doentes com respostas completas e adotar a estratégia de *watch and wait*. Na verdade, pode não existir doença residual a nível do tumor primário, mas existir a nível ganglionar, que é mais difícil de detetar. Mesmo que os resultados desse estudo sejam limitados pelo pequeno número de doentes, a TVRR

parece promissora como componente do conjunto de preditores atualmente disponível. Mais estão em desenvolvimento, e é presumível que uma combinação de múltiplos biomarcadores possa melhorar a precisão na estratificação dos doentes por RM e adaptar a decisão de tratamento pós RQT (cirurgia ou *follow-up*). (49)

TC

Tal como acontece com a RM e ecografia endorretal, a capacidade da TC em excluir resposta completa é superior à sua capacidade para confirmar a resposta completa, podendo mostrar uma resposta incompleta e a presença de doença residual. (43,63)

A TC, sendo já uma modalidade imagiológica limitada a nível de estadiamento local, apresenta uma baixa sensibilidade na previsão ypT0 após RQT, pelo que a sua utilidade no reestadiamento do cancro do reto tratado com terapêutica neoadjuvante é reduzida (43). Sobreestadiamento e o subestadiamento acontecem por causa do espessamento da parede retal causado por fibrose induzida por RQT poder ser confundido com tumores residuais, para além da baixa sensibilidade em distinguir tecidos moles já característica desta técnica. Num estudo realizado por Pommeri *et al.*, com o intuito de avaliar o estado da margem de ressecção circunferencial após RQT, a TC previu com precisão uma margem de ressecção circunferencial negativa em 71% dos casos. Contudo, continua por esclarecer se a TC terá um impacto clínico sobre o resultado terapêutico do estadiamento local em doentes com cancro do reto tratado com RQT. (3)

A **TC de perfusão** é uma técnica emergente e não invasiva que permite fazer medições da vascularidade do tumor e alterações de perfusão, permitindo, para além de diferenciar o cancro do reto da parede retal normal, medir a resposta à RQT, por potencialmente permitir diferenciar entre tumores com fluxo sanguíneo normal ou baixo, pois um fluxo de sangue baixo antes da RQT pode estar associado a uma fraca resposta. (3,69) No entanto, é uma técnica com

diversas limitações, com estudos com amostras insuficientes para padronizar critérios de avaliação e predição de resposta, e que poderá não ser a aposta do futuro tendo em conta a existência da DCE-RM, que terá um papel superior no reestadiamento do cancro do reto tratado com RQT.

PET

Mais recentemente, a informação metabólica fornecida por PET/TC com ^{18}F -FDG parece ser capaz de prever de forma mais confiável a resposta à RQT pré-operatória do que a morfologia do tumor. A ideia básica é a utilização de PET/TC com ^{18}F -FDG para monitorizar a redução da captação de glicose em tecido viável. (8,22,70)

Uma redução significativa de valores de captação pós-RQT de respondedores em comparação com os não-respondedores foi observada numa série de estudos (3,43). Deste modo, os valores padronizados máximos de captação (SUVmax, do inglês *maximum Standardized Uptake Value*) obtidos durante ou após terapêutica parecem promissores para avaliar a resposta tumoral (3,8,70).

A mudança no SUVmax é um indicador da resposta patológica do cancro do reto à RQT pré-operatória. A imagem funcional com PET/TC com ^{18}F -FDG tem um benefício potencial para a apreciação da resposta à terapêutica neoadjuvante e determinação da alteração do procedimento cirúrgico (37,70).

Contudo, o efeito inflamatório induzido pela RT pode resultar em aumento da captação de FDG, obscurecendo as alterações metabólicas específicas do tumor. Além disso, a RT pode desencadear um aumento inicial no metabolismo da glicose pelas células tumorais, pelo que pode conduzir a resultados falsos-positivos, ou produzir um efeito de confusão chamado "*stunning*", um fenómeno reversível caracterizado por diminuição temporária dos metabolismos da glicose nas células tumorais viáveis, com duração de várias semanas. (8,70)

A ^{18}F -FDG PET/TC também é limitada pela falta de concordância entre estudos, havendo uma necessidade de padronização dos critérios utilizados para medir a resposta. (3,8,46,60) Diferentes estudos realizados tiveram como resultados uma ampla gama de valores de sensibilidade e especificidade na previsão de uma resposta após a terapêutica neoadjuvante, entre 45% a 100% e 59% a 96%, respectivamente, que estarão relacionados com a avaliação da resposta em diferentes intervalos de tempo, diferentes valores de *cut-off* e utilização de diferentes critérios para definir a resposta. (22)

Outra limitação é a incerteza quanto ao momento de realização da PET/TC após a conclusão da RT. A RT e a QT causam inflamação do tecido que conduz a acumulação de FDG, e uma vez que esta reação pode durar até vários meses desde o fim do tratamento, a escolha do intervalo de tempo para realizar o exame é de crucial importância. Embora não tenha sido estabelecido o tempo ótimo para a obtenção de imagens de PET, o controle é efetuado pela maioria dos autores 4 a 6 semanas após o fim da RQT. No entanto, um intervalo de apenas 6 semanas pode ser muito precoce para confirmar a resposta metabólica, e o reestadiamento precoce pode subestimar a resposta do tumor. Por conseguinte, no momento, o papel da PET/TC no reestadiamento pós-RQT não está bem estabelecido, podendo ser necessário um tempo mais prolongado. (3,8)

Combinando o exame clínico e os resultados metabólicos, a precisão global melhorou para 96%. Existe a questão de se o valor clínico desta pequena melhora na precisão é compensado pelo aumento significativo do custo incorrido pela adição de PET/TC com ^{18}F -FDG. (46)

OUTROS MARCADORES

ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (CEA, do inglês *Carcino-Embryonic*

Antigen)

A concentração sérica do CEA pode ser útil para prever resposta patológica completa após RQT pré-operatória; no entanto, as evidências para a sua utilização ainda são escassas (44).

Um nível de CEA inicialmente elevado que retorna ao normal (<5 ng/ml) após RQT está associado a um aumento da probabilidade de resposta clínica completa e resposta patológica completa. Se os níveis de CEA anormais persistirem após RQT, isto sugere uma resposta incompleta à terapêutica neoadjuvante e/ou doença metastática à distância. Deste modo, os níveis de CEA pré e pós-tratamento podem ser importantes na avaliação de doentes com cancro do reto. (43,61,64) No entanto, não existe de momento um valor de CEA que nos permita utilizar este marcador como preditor único de resposta completa à RQT.

OUTROS POSSÍVEIS MARCADORES

Uma vez que o *downstaging* do tumor após RQT é um fator prognóstico importante no cancro do reto localmente avançado tratado com RQT pré-operatória, é necessário entender a melhor estratégia para avaliar e possivelmente quantificar com biomarcadores mensuráveis o grau de *downstaging* tumoral (49).

Com o avanço das técnicas modernas de biologia molecular, poderá ser realizada a avaliação da expressão dos genes e os marcadores de resistência à terapêutica. A correlação entre estes e a resposta patológica à terapêutica neoadjuvante poderá ser identificada, e, se bem estabelecida, poderá ser usada na prática clínica como complemento à avaliação imagiológica, de modo a conseguir aferir com melhor acuidade quais os doentes em que houve uma resposta e aqueles em que esta não se verificou ou foi incompleta. (27)

Porém, estratificar doentes com base em marcadores moleculares em vez da resposta biológica do tumor não será apenas útil na avaliação da resposta após RQT, mas também será um método mais preciso para identificar doentes para os quais a RQT neoadjuvante terá maior benefício, e ser assim preditor de resposta, com a vantagem de poder orientar o plano de tratamento ao doente e às suas características individuais. (27)

FATORES PREDITORES

A avaliação da regressão tumoral após terapêutica neoadjuvante pode ajudar a melhorar a orientação da terapia multimodal e facilitar o desenvolvimento de biomarcadores de prognóstico para o cancro do reto (50).

Futuras mudanças na abordagem terapêutica vão depender da identificação de fatores que possam prever a resposta patológica completa, pelo que a introdução de técnicas moleculares que permitem a identificação de doentes de alto risco poderá desempenhar um papel importante na criação de um perfil genético que canalizaria um grupo altamente selecionado de doentes com cancro do reto para o protocolo *watch and wait* (64).

As características do tumor primário na RM de alta resolução obtida antes da RQT neoadjuvante, como as suas relações com o reto, mesorreto e estruturas adjacentes, a profundidade de penetração no mesorreto, o potencial envolvimento da fáscia mesorretal, o envolvimento de gânglios linfáticos mesorretais ou pélvicos e a invasão vascular, estão associadas com a resposta ao tratamento neoadjuvante. Estes fatores devem, portanto, ser considerados na estratificação de doentes para novas estratégias de tratamento que dependem da resposta patológica ou para a seleção de doentes de baixo risco para os regimes de tratamento intensificados (65).

Contudo, precisamos também de biomarcadores confiáveis para prever a resposta ou a resistência à RQT no momento do diagnóstico inicial, que poderiam evitar a toxicidade permanente da RQT naqueles que não irão ganhar o benefício, mas permitir que outros possam ser poupados a cirurgia radical (43).

Vários marcadores moleculares têm sido estudados por imunohistoquímica e sequenciação genética com o intuito de estimar o seu papel na avaliação e predição de resposta à terapêutica neoadjuvante. (71)

Um dos mais estudados é o gene supressor tumoral **p53**, que foi descrito por Esposito *et al.* e Kim *et al.* como um fator preditor independente de resposta patológica completa, estando a sua elevada expressão associada a melhores respostas à RQT. Para além disso, o gene p53 induz a expressão da proteína-quinase **p21**, cuja expressão por sua vez também tem sido observada em respondedores à terapêutica e portanto poderá ser também um bom biomarcador de resposta patológica completa. (71,72)

Para além destes, também a proteína **Ki-67** foi considerada um preditor independente de resposta patológica completa, estando significativamente elevada em doentes respondedores, apesar de existirem estudos em que esta correlação não foi verificada. Isto acontece com vários outros marcadores como as proteínas **bax**, **bcl-2**, **survinina**, **timidilato sintetase**, e fatores de crescimento como o **VEGF** (do inglês, *Vascular Endothelial Growth Factor*) e **EGFR** (do inglês, *Epidermal Growth Factor Receptor*), em que apesar de existir evidências, existem estudos discordantes e portanto o seu valor na prática médica é por enquanto questionável. (71,72)

Outros biomarcadores possíveis que têm sido objeto de pesquisa de estudos recentes são ainda os marcadores de células estaminais e a sequenciação genética por *microarray*, que poderão ser as grandes promessas do futuro se forem devidamente validados e a sua correlação com a resposta patológica for bem estabelecida. (71)

A pesquisa de biomarcadores preditores de resposta à terapêutica neoadjuvante no cancro do reto continua a ser uma área de muito interesse para investigação, que irá permitir uma maior individualização da terapêutica nos doentes com cancro localmente avançado do reto.

CONCLUSÃO

A avaliação da resposta completa à RQT neoadjuvante é uma área de pesquisa e investigação em curso. O exame histológico da amostra ressecada continua a ser o método *gold standard* de avaliação da resposta. No entanto, se forem equacionadas estratégias terapêuticas não-cirúrgicas, são necessários métodos menos invasivos de avaliação. (46)

Avaliações prospectivas mostram que a avaliação clínica após RQT continua a ser a modalidade mais precisa na identificação de uma resposta completa após RQT. No entanto, é evidente que a avaliação ótima inclui toque retal sequencial, vigilância endoscópica e imagiológica. Uma combinação multiparamétrica de imagens em série, avaliação endoscópica, exame clínico, doseamento sequencial do CEA, juntamente com a discussão regular em equipa multidisciplinar é considerada necessária. (43,61) A equipa multidisciplinar é o local ideal para avaliar os riscos e benefícios para cada doente e cada modalidade de tratamento, à luz dos fatores relacionados com o doente, o tratamento e a doença (19).

O reestadiamento após RQT neoadjuvante é um desafio com todas as modalidades disponíveis, devido à dificuldade em diferenciar de forma confiável as mudanças induzidas pela RT do próprio tumor (41). A ecografia endorretal, a PET/TC com ^{18}F -FDG, e a RM têm mostrado desempenho diagnóstico insuficiente para distinguir tumor residual de fibrose após RQT, podendo levar a sub ou sobreestadiamento (62).

Atualmente a DW-RM e PET/TC com ^{18}F -FDG fornecem resultados mais promissores para a avaliação da resposta completa. A RM ponderada em T2 não demonstra de forma consistente a exatidão adequada na avaliação, apresentando baixa sensibilidade. Avanços na tecnologia da RM têm reforçado a capacidade de avaliar a biologia do tumor e mostrar alguma promessa na deteção e avaliação de resposta completa. (46)

Como o estadio do tumor após a conclusão da terapêutica neoadjuvante é altamente preditivo de resultado para o doente, a correta avaliação da resposta à RQT é de grande importância (67). Devem ser encorajadas mais investigações para padronizar os critérios da resposta clínica completa, que fornecem aos médicos a capacidade de identificar de forma mais confiável doentes que possam ser potenciais candidatos para a estratégia *watch and wait* (39).

Embora fosse de todo o interesse a identificação dos doentes respondedores antes de iniciar a terapêutica neoadjuvante, atualmente não existem fatores preditivos definidos para determinar quais irão responder a RQT com base em dados pré-operatórios, pelo que a definição e validação de biomarcadores no futuro é bastante promissora (64).

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Nascimento Costa,

por lutar todos os anos para que os novos médicos que se formam tenham um pouco mais de conhecimento sobre o cancro e capacidade para lidar com doentes oncológicos;

Ao Dr. João Casalta Lopes,

pela dedicação, pelo entusiasmo, pela paciência, pelo apoio, pelo gosto em ajudar e ensinar, e por ser o meu salvador nas horas críticas;

Aos meus pais, irmão, padrinhos, avós e restante família,

por desde cedo me incentivarem a perseguir este caminho, pela compreensão de todas as vezes em que não pude estar presente em alguma ocasião, pelo apoio incondicional mesmo quando não entendem as minhas escolhas ou não são do seu agrado, por acreditarem e lutarem para que eu tenha um futuro melhor;

À minha melhor amiga, Andreia,

por conhecer todos os meus defeitos e mesmo assim gostar de mim, por não me julgar nunca mesmo quando não sigo o caminho certo, por estar sempre presente nos bons e maus momentos, por nunca ter deixado que a distância de algum modo interferisse na nossa amizade, e por fazer com que sempre que estamos juntas pareça que não passámos qualquer tempo separadas;

Às minhas giras, Patrícia e Diana,

por se manterem do meu lado após todos estes anos, por não terem deixado que a minha ida para Coimbra de algum modo nos afastasse, por insistirem em estarmos juntas mesmo quando

temos outros compromissos, por nunca desistirem de me fazer acreditar no futuro, no amor, e na dedicação ao próximo;

Às minhas *roomies*, Rita e Cristiana,

por serem mais que simples companheiras de casa, por terem partilhado mais que uma casa comigo nos últimos anos, por serem as irmãs que eu nunca tive, por serem a família que me acolhe em Coimbra todas as semanas, e por terem feito da nossa casa um lar;

À minha companheira, Ana Raquel,

por estar presente desde o primeiro dia como caloiras, por toda a força, por todas as mensagens, por todas as festas, por todos os jantares de douradinhos, por todas as conversas até de madrugada, por conhecer o meu lado negro e mesmo assim estar sempre disponível para mim, e por ser um porto seguro ao qual sempre posso recorrer;

Às minhas meninas, Borges, Nélia, Helena e Jéssica,

por estarem sempre presentes, desde os momentos mais marcantes da vida académica às lutas por lugares na biblioteca e longas esperas nos corredores do hospital, pelas noites de meninas e conversas de confessionário, pela interajuda em cada época de exames, por serem a *squad* de sonho, e por terem tornado estes 6 anos suportáveis e vencíveis;

Ao meu namorado Pedro,

pelo esforço que faz em compreender o meu mundo, por mesmo não compreendendo continuar do meu lado, por não ter desistido e por continuar a lutar diariamente por um futuro “hipotético e impossível”;

A todos aqueles com quem me cruzei nos últimos 6 anos,
por os terem tornado os melhores da minha vida, por me terem feito crescer, por me terem feito
a pessoa que sou hoje e a médica que serei amanhã;

E por último, mas não menos importante, à minha tia Adélia,
porque onde quer que esteja, é a razão pela qual me esforço, a razão pela qual apanho sempre
a toalha do chão mesmo quando a vontade é desistir, a pessoa que revejo em cada doente
oncológico que encontro, e a pessoa que me motiva a ser cada vez melhor pelos meus (futuros)
doentes;

O meu mais sincero OBRIGADA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cote A, Graur F, Lebovici A, Mois E, Al Hajjar N, Mare C, et al. The Accuracy of Endorectal Ultrasonography in Rectal Cancer Staging. *Clujul Med.* 2015;88(3):348–56.
2. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish rectal cancer trial: Long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5644–50.
3. Heo SH, Kim JW, Shin SS, Jeong YY, Kang H-K. Multimodal imaging evaluation in staging of rectal cancer. *World J Gastroenterol [Internet].* 2014;20(15):4244–55.
4. Tarulli E, Thipphavong S, Jhaveri K. A structured approach to reporting rectal cancer with magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging.* 2015;40(8):3002–11.
5. Alasari S, Lim D, Kim NK. Magnetic resonance imaging based rectal cancer classification: Landmarks and technical standardization. *World J Gastroenterol.* 2015;21(2):423–31.
6. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Caseiro-Alves F, et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: Recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol.* 2013;23(9):2522–31.
7. Sprouse T, Jensen CT, Vicens R, Ernst R. Local Magnetic Resonance Imaging Staging of Rectal Adenocarcinoma. *J Comput Assist Tomogr.* 2014;38(6):885–9.
8. De Nardi P, Carvello M. How reliable is current imaging in restaging rectal cancer after neoadjuvant therapy? *World J Gastroenterol.* 2013;19(36):5964–72.
9. Kennedy E, Vella ET, Blair Macdonald D, Wong CS, McLeod R. Optimisation of preoperative assessment in patients diagnosed with rectal cancer. *Clin Oncol [Internet].* 2015;27(4):225–45.

10. Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, van de Velde CJH. A new paradigm for rectal cancer: Organ preservation: Introducing the International Watch & Wait Database (IWWD). *Eur J Surg Oncol*. 2015;41:1562–4.
11. Fichera A, Allaix M. Paradigm-Shifting New Evidence for Treatment of Rectal Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2014;18:391–7.
12. Allaix ME, Fichera A. Modern rectal cancer multidisciplinary treatment: the role of radiation and surgery. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2013;20(9):2921–8.
13. Dietz DW. Multidisciplinary Management of Rectal Cancer: The OSTRICH. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(10):1863–8.
14. Benson AB, Venook AP, Bekaii-Saab T, Chan E, Yi-Jen. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer Guidelines Version 2.2016. *Natl Compr Cancer Netw*. 2016;
15. Dimitriou N, Michail O, Moris D, Griniatsos J. Low rectal cancer: Sphincter preserving techniques-selection of patients, techniques and outcomes. *World J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2015;7(7):55–70.
16. Crapko M, Fleshman J. Minimally invasive surgery for rectal cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2014;21(1):173–8.
17. Yeo HL, Paty PB. Management of recurrent rectal cancer: Practical insights in planning and surgical intervention. *J Surg Oncol*. 2014;109(1):47–52.
18. Pedrazzani C, Moro M, Ghezzi G, Ruzzenente A, Delaini G, Guglielmi A. What should we intend for minimally invasive treatment of colorectal cancer? *Surg Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;23(3):147–54.
19. Baatrup G, Qvist N. Local resection of early rectal cancer. *Apmis*. 2014;122(8):715–22.
20. De Bari B, Bosset JF, Gerard JP, Maingon P, Valentini V. [Multidisciplinary

- management of rectal cancer]. *Cancer Radiother.* 2012. 711-720 p.
21. Glynn-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the “wait and see” approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg.* 2012;99(7):897–909.
 22. Vignali A, De Nardi P. Multidisciplinary treatment of rectal cancer in 2014: Where are we going? *World J Gastroenterol.* 2014;20(32):11249–61.
 23. Lartigau C, Lebreton G, Alves A. Local resection for small rectal cancer. *J Visc Surg* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2013;150(5):325–31.
 24. Phang PT, Wang X. Current Controversies in Neoadjuvant Chemoradiation of Rectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;23(1):79–92.
 25. Bosset J, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-rundic S, Bensadoun R, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer : long-term results of the EORTC 22921 randomised study. 2014;15(February).
 26. Gérard J, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Maurel J, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Preoperative Radiotherapy With or Without Concurrent Fluorouracil and Leucovorin in T3-4 Rectal Cancers : Results of FFCD 9203. 2006;24(28):4620–5.
 27. Onaitis MW, Noone RB, Hartwig M, Hurwitz H, Morse M, Jowell P, et al. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: analysis of clinical outcomes from a 13-year institutional experience. *Ann Surg* [Internet]. 2001;233(6):778–85.
 28. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1731–40.
 29. Glimelius B. Neo-adjuvant radiotherapy in rectal cancer. *World J Gastroenterol.*

- 2013;19(46):8489–501.
30. Bujko K, Nowacki MP, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. 2006;1215–23.
 31. Pettersson D, Lörin E, Holm T, Iversen H, Cedermark B, Glimelius B, et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial. 2015;972–8.
 32. Solomon M, Alfred RP, Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Randomized Trial of Short-Course Radiotherapy Versus Long-Course Chemoradiation Comparing Rates of Local Recurrence in Patients With T3 Rectal Cancer : Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01 . 04. 2012;30(31):3827–34.
 33. Bosset J-F, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. N Engl J Med. 2006;355(11):1114–23.
 34. Breugom AJ, van de Velde CJH. Adjuvant chemotherapy for patients with rectal cancer? Lancet Oncol [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;15(11):1185–6.
 35. Breugom AJ, Swets M, Bosset J-F, Collette L, Sainato A, Cionini L, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol [Internet]. 2015;16(2):200–7.
 36. Foster JD, Jones EL, Falk S, Cooper EJ, Francis NK. Timing of surgery after long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review of the literature. Dis Colon Rectum [Internet]. 2013;56(7):921–30.
 37. Nelson VM, Benson AB. Pathological complete response after neoadjuvant therapy for rectal cancer and the role of adjuvant therapy. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):152–61.

38. Wolthuis AM, Penninckx F, Haustermans K, De Hertogh G, Fieuws S, Van Cutsem E, et al. Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and TME for locally advanced rectal cancer on pathologic response and oncologic outcome. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2012;19(9):2833–41.
39. Lai CL, Lai MJ, Wu CC, Jao SW, Hsiao CW. Rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy, surgery, or “watch and wait.” *Int J Colorectal Dis*. 2015;(325):1–7.
40. Oliva Perez R. Complete clinical response in rectal cancer: a turning tide. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015;2045(15):15–6.
41. Kye B, Kim H, Kim G, Kim J. Multimodal Assessments Are Needed for Restaging after Neoadjuvant Chemoradiation Therapy in Rectal Cancer Patients. *Cancer Res Treat*. 2015;1–6.
42. Perez RO. Why do we need another tumor regression grading system for rectal cancer after neoadjuvant therapy? *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2015;58(1):1–2.
43. Glynne-Jones R, Hughes R. Complete Response after Chemoradiotherapy in Rectal Cancer (Watch-and-Wait): Have we Cracked the Code? *Clin Oncol*. 2016;28(2):152–60.
44. Han KS, Sohn DK, Kim DY, Kim BC, Hong CW, Chang HJ, et al. Endoscopic Criteria for Evaluating Tumor Stage after Preoperative Chemoradiation Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Cancer Res Treat*. 2015;1–7.
45. Choi MH, Oh SN, Rha SE, Choi J-I, Lee SH, Jang HS, et al. Diffusion-weighted imaging: Apparent diffusion coefficient histogram analysis for detecting pathologic complete response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2015;
46. Ryan JE, Warriar SK, Lynch AC, Heriot AG. Assessing pathological complete

- response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: A systematic review. *Color Dis.* 2015;17(10):849–61.
47. Hanly AM, Ryan EM, Rogers AC, McNamara DA, Madoff RD, Winter DC. Multicenter Evaluation of Rectal cancer ReImaging pOst Neoadjuvant (MERRION) Therapy. *Ann Surg* [Internet]. 2014;259(4):723–7.
 48. Steinhagen E, Shia J, Riedel E, Nash GM, Weiser MR, Temple LK, et al. Response to Neoadjuvant Therapy in Patients With Early Age-of-Onset Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2013;56:58–63.
 49. Neri E, Guidi E, Pancrazi F, Castagna M, Castelluccio E, Balestri R, et al. MRI tumor volume reduction rate vs tumor regression grade in the pre-operative re-staging of locally advanced rectal cancer after chemo-radiotherapy. *Eur J Radiol.* 2015;84(12):2438–43.
 50. Elezkurtaj S, Moser L, Budczies J, Müller AJ, Bläker H, Buhr HJ, et al. Histopathological regression grading matches excellently with local and regional spread after neoadjuvant therapy of rectal cancer. *Pathol Res Pract* [Internet]. Elsevier GmbH.; 2013;209(7):424–8.
 51. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 1997;12(1):19–23.
 52. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot - JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma: Clinicopathologic correlations. *Cancer.* 1994;73(11):2680–6.
 53. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology.* 2005;47(2):141–6.
 54. Trakarnsanga A, Gönen M, Shia J, Nash GM, Temple LK, Guillem JG, et al.

- Comparison of tumor regression grade systems for locally advanced rectal cancer after multimodality treatment. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2014;106(10):1–6.
55. Franklin JM, Anderson EM, Gleeson F V. MRI features of the complete histopathological response of locally advanced rectal cancer to neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clin Radiol* [Internet]. The Royal College of Radiologists; 2012;67(6):546–52.
56. McCoy MJ, Hemmings C, Hillery S, Penter C, Bulsara MK, Zeps N, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: how important is tumour regression? *ANZ J Surg* [Internet]. 2015.
57. Vallböhmer D, Bollschweiler E, Brabender J, Wedemeyer I, Grimminger PP, Metzger R, et al. Evaluation of histological regression grading systems in the neoadjuvant therapy of rectal cancer: Do they have prognostic impact? *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(10):1295–301.
58. Kim SH, Chang HJ, Kim DY, Park JW, Baek JY, Kim SY, et al. What Is the Ideal Tumor Regression Grading System in Rectal Cancer Patients after Preoperative Chemoradiotherapy ? *Cancer Res Treat*. 2015;1–12.
59. Kim SH, Lee JM, Hong SH, Kim GH, Lee JY, Han JK, et al. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemo- and radiation therapy. *Radiology* [Internet]. 2009;253(1):116–25.
60. Sabbaga J, Braghiroli MI, Hoff PM. Is Surgery Always Necessary in Rectal Cancer? *Oncol J*. 2014;1–8.
61. Ferrari L, Fichera A. Neoadjuvant chemoradiation therapy and pathological complete response in rectal cancer. *Gastroenterol Rep* [Internet]. 2015;3(August):277–88.
62. Maas M, Lambregts DMJ, Nelemans PJ, Heijnen LA, Martens MH, Leijtens JWA, et

- al. Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(10):3873–80.
63. de Jong EA, ten Berge JCEM, Dwarkasing RS, Rijkers AP, van Eijck CHJ. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: A metaanalysis. *Surgery* [Internet]. 2015;1–12.
64. Pozo ME, Fang SH. Watch and wait approach to rectal cancer: A review. *World J Gastrointest Surg* [Internet]. 2015;7(11):306–12.
65. Chang GJ, You YN, Park IJ, Kaur H, Hu C-Y, Rodriguez-Bigas MA, et al. Pre-treatment high-resolution rectal MRI and treatment response to neoadjuvant chemoradiation. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2012;55(4):371–7.
66. Saklani AP, Bae SU, Clayton A, Kim NK. Magnetic resonance imaging in rectal cancer: A surgeon's perspective. *World J Gastroenterol*. 2014;20(8):2030–41.
67. Hötker AM, Garcia-Aguilar J, Gollub MJ. Multiparametric MRI of rectal cancer in the assessment of response to therapy: a systematic review. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2014;57(6):790–9.
68. Weiser MR, Gollub MJ, Saltz LB. Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:3769–71.
69. 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(2):203–13.
70. Huh JW, Kwon SY, Lee JH, Kim HR. Comparison of restaging accuracy of repeat

FDG-PET/CT with pelvic MRI after preoperative chemoradiation in patients with rectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(2):353–9.

71. Kim NK, Hur H. New Perspectives on Predictive Biomarkers of Tumor Response and Their Clinical Application in Preoperative Chemoradiation Therapy for Rectal Cancer. *Yonsei Med J*. 2015;56(6):1461–77.
72. Molinari C, Matteucci F, Caroli P, Passardi A. Biomarkers and Molecular Imaging as Predictors of Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2015;14(4):227–38.