

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À QUIMIORRADIOTERAPIA
NEOADJUVANTE EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMAS
RETAIS**

PROPONENTE:

Rafael Amaral de Castro

ORIENTADOR:

Prof. Dr. Rogério Saad-Hossne

PARTICIPANTES:

Dr. Carlos Eduardo Paiva

Prof. Dr. Odair Carlito Michelin

Botucatu

2012

Rafael Amaral de Castro

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À QUIMIORRADIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM
PACIENTES COM ADENOCARCINOMAS RETAIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Estadual Paulista, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Botucatu

2012

RAFAEL AMARAL DE CASTRO

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM
PACIENTES COM ADENOCARCINOMAS RETAIS**

BANCA EXAMINADORA

Orientador

Nome do Professor _____ Data: _____

De acordo: _____.

Coordenador

Nome do Professor _____ Data: _____

De acordo: _____.

Professor Convidado

Nome do Professor _____ Data: _____

De acordo: _____.

Botucatu

2012

RESUMO

Introdução: O câncer colorretal é o segundo câncer mais comum com 2,4 milhões de pessoas diagnosticadas. Desses casos, 27% são neoplasias retais (NR). Quimiorradioterapia neoadjuvante (QRTN) tornou-se padrão nestes casos, mas trouxe controvérsia no tratamento adjuvante. O objetivo foi avaliar o impacto da resposta patológica completa (RPC). Além disso, investigamos a influência da quimioterapia adjuvante (QADJ) após QRTN, biópsia, tempo entre QRTN e cirurgia e ausência de cirurgia após QRTN. **Métodos:** Entre mar/96 e Out/2010, 84 pacientes receberam QRTN, 58 foram submetidos à ressecção retal (RR). A QRTN consistiu de 5-FU em bolus, na primeira e na quinta semana das 25 sessões de radioterapia (RT) no acelerador linear (total 45 - 50 Gy). A biópsia foi feita de acordo com a opção do cirurgião após a RT. A cirurgia (excisão mesorretal total - TME), foi realizada idealmente 8 semanas após a QRTN. Aqueles não submetidos à cirurgia, também foram seguidos. Quando realizada, a QADJ consistiu de 5-FU no D1-D5 por 4 ciclos. Avaliação da sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) foi realizada com uso da curva de Kaplan-Meier. **Resultados:** Dos 58 pacientes submetidos à cirurgia, 90% eram estágio II, 51% ocorreram no reto inferior e 66% eram ECOG 1. RPC foi obtida em 25,8% (15) dos casos. Destes, 20% (3) receberam QADJ. Pacientes sem RPC receberam QADJ em 51% dos casos (22). O tempo médio de seguimento foi de 41 meses. Tanto o SLD ($p = 0,024$) e SG ($p = 0,0488$) foram maiores em pacientes com RPC independente do uso de QADJ. Por outro lado, o uso de QADJ vs sem QADJ, independente da presença de RPC, não alterou significativamente a SLD ($p = 0,74$) ou SG ($p = 0,32$). Em pacientes com RPC, QADJ não interferiu nos desfechos (SLD, $p = 0,76$; SG, $p = 0,73$). No grupo dos pacientes sem RPC, o subgrupo com QADJ, apresentou melhora na SG ($p = 0,06$), mas não na SLD ($p = 0,23$). Àqueles que não receberam QADJ no grupo sem RPC obtiveram pior SLD ($p = 0,011$) e SG ($p = 0,028$) em comparação com o grupo com RPC. Biópsia pós-QRTN (BPQRTN) teve sensibilidade de 46%, especificidade de 84%, valor preditivo positivo (VPP) de 85% e valor preditivo negativo (VPN) de 44% com teste Fisher significativo ($p = 0,05$). Em pacientes com Resposta Clínica Completa (RCC), que não foram submetidos à cirurgia após QRTN e realizaram o acompanhamento exclusivo, a SG ($p = ns$) foi semelhante àqueles submetidos à cirurgia com RPC, mas com tendência a piora da SLD ($p = 0,08$). Atraso ocorreu em 79% ($n = 46$) dos casos. Quando há atraso, tanto SG ($p = 0,0468$) e SLD ($p = 0,015$) dos pacientes sem RPC são piores comparadas àqueles com RPC, o que não aconteceu com os pacientes sem RPC que foram submetidos à cirurgia no tempo ideal (OS e DFS - $p = NS$). **Conclusões:** Pacientes com RPC tem melhores desfechos (SG e SLD). O tratamento adjuvante após QRTN não aumentou SG ou SLD, quando analisados sem estratificação quanto ao tipo de resposta. Pacientes sem RPC obtiveram pior SG sem a QADJ, em comparação àqueles com RPC. RPC melhora o SG e SLD, independentemente da QADJ. BPQRTN não serve para descartar a cirurgia devido ao seu baixo VPN. Atraso entre QRTN e cirurgia prejudicaram os pacientes sem RPC tanto na SG e na SLD. **Palavras-chaves:** câncer colorrectal, adjuvante, neoadjuvante, quimioterapia, quimiorradioterapia, 5- Fluorouracil, 5-FU, resposta patológica completa

ABSTRACT

Introduction: Colorectal cancer is the second most common cancer with 2,4 million people diagnosed. The rectal cancer (RC) is 27% of these cases. Neoadjuvant chemoradiotherapy (NCRT) has become standard but brought controversy in the adjuvant treatment. The objective was to assess the impact of Pathologic Complete Response (pCR). Furthermore, we investigated the influence of adjuvant chemotherapy (ADJC) after NCRT, biopsy and time between NCRT and surgery, and the absence of surgery after NCRT. **Methods:** Between mar/96 and Oct/2010, 84 patients received NCRT, and 58 patients underwent resection of the rectum. The NCRT consisted of 5- Fluorouracil (5-FU) and Leucovorin (LV) bolus in the 1st and 5th week of the 25 sessions of radiotherapy (RT) in linear accelerator (total 45 - 50 Gy). Biopsy was made according to the surgeon option after RT. Ideally surgery (Total mesorectal excision - TME) was performed after 8 weeks NCRT ends. Those not undergoing surgery, were followed too. When performed, Adjuvant Chemotherapy (ADJC) consisted of 5-FU and LV bolus on D1-D5 for 4 cycles. Evaluation of Overall Survival (O.S) and Disease-Free Survival (DFS) performed using Kaplan-Meier curve. **Results:** Of the 58 patients who underwent surgery, 90% were stage II, 51% occurred in the lower rectum, 66% were ECOG 1 and pCR was obtained in 25.8% (15) of patients (group 1). Of these, 20% (3) received ADJC. Patients without PCR (group 2) received ADJC in 51% of the cases (22). The mean follow-up was 41 months. Both the DFS ($p = 0.024$) and OS ($p = 0.0488$) were higher in patients with pPCR independent of the use of ADJC. Patients treated with ADJC vs without ADJC, independent of presence of pCR, did not alter DFS ($p = 0.74$) or OS ($p = 0.32$). In pCR patients, ADJC do not interfere in the outcome (DFS, $p = 0.76$; SG, $p = 0.73$). In group 2 (patients without pCR), the subgroup with ADJC, there was a trend towards better OS ($p = 0.06$) but not in DFS ($p = 0.23$). Those who did not receive ADJC in group 2 had worse DFS ($p = 0.011$) and OS ($p = 0.028$) compared to group-1. Biopsy pos-NCRT (BPNCRT) sensitivity was 46%, specificity 84%, Positive Predictive Value (PPV) 85%, Negative Predictive Value (NPV) 44% and the Fisher test was significant ($p = 0.05$). In patients with Complete Clinical Response (cCR), who did not undergo surgery after NCRT and conducted follow-up exclusive, O.S ($p=ns$) was similar to pCR group, but there was tendency of worse DFS ($p=0.08$). Delay occurred in 79% ($n = 46$) of cases. When there is delay, both O.S ($p = 0.0468$) and DFS ($p = 0.015$) of patients without pCR are worse compared to patients with pCR, which did not happen with patients with pCR who underwent surgery in ideal time (O.S and DFS – p NS). **Conclusions:** Patients with pCR has better outcomes. Adjuvant treatment after NCRT did not increase OS or DFS. Patients without pCR had worse results without ADJC, compared to those with pCR. PCR improves OS and DFS regardless of ADJC. being. BPNCRT does not serve to rule out surgery due to its low NPV. Patients who did not undergo surgery and underwent follow-up exclusive after NCRT tended to have worse DFS than pCR group. Delay between NCRT and surgery impaired outcomes in patients without pCR.

Key words: colorectal, adjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemoradiotherapy, 5- Fluorouracil, 5-FU, overall survival, disease-free survival, pathologic complete response

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	06
LISTA DE TABELAS	07
1 INTRODUÇÃO	08
2 OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo principal	12
2.2 Objetivos secundários.....	12
3 MATERIAIS E MÉTODOS	13
3.1 Seleção dos pacientes	14
3.2 Avaliação clínica e patológica	14
3.3 Análise estatística	15
3.4 Aspectos éticos	16
4 RESULTADOS	17
4.1 Distribuição dos pacientes e características da população do estudo	17
4.2 Avaliação da Resposta Patológica Completa (RPC) nos desfechos Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Doença (SLD)	19
4.3 Avaliação do valor preditivo, sensibilidade e especificidade da Biópsia Pós QRTN e pré-cirurgia.....	21
4.4 Avaliação da Quimioterapia adjuvante após QRTN e cirurgia	23
4.5 Avaliação dos pacientes submetidos à cirurgia vs seguimento exclusivo após QRTN.....	25
4.6 Avaliação do tempo entre final da QRTN e cirurgia.....	26
5 DISCUSSÃO	29
6 CONCLUSÕES.....	30
7 AGRADECIMENTOS	31
8 CONFLITOS DE INTERESSES	32
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
9. ANEXOS	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Ilustração do tratamento padrão utilizado neste trabalho	14
Figura 2 - Distribuição dos pacientes após realização da Quimiorradioterapia Neoadjuvante .	17
Figura 3 - Distribuição dos pacientes após Quimiorradioterapia Neoadjuvante (QRTN) seguida de cirurgia	19
Figura 4 - Curva de Sobrevida Livre de Doença (SLD) e Sobrevida Global (SG) conforme resposta à Quimiorradioterapia Neoadjuvante (QRTN)	20
Figura 5 - Biópsias pós QRTN e prévia a cirurgia de Ressecção do Reto (RR)	21
Figura 6 - Avaliação da curva de SLD e SG, respectivamente, dos pacientes submetidos à QRTN e cirurgia conforme o uso de QADJ	23
Figura 7 - Distribuição dos pacientes submetidos à QRTN e cirurgia conforme RPC e QAJ	24
Figura 8 - Avaliação da curva de SLD e SG, respectivamente, dos pacientes submetidos à QRTN e cirurgia conforme a resposta ao tratamento e ao uso de QADJ.....	24
Figura 9 - Curva de SLD e SG conforme realização de cirurgia ou seguimento exclusivo após QRTN, independente da resposta ao tratamento	26
Figura 10 - Curva de SLD e SG conforme realização de cirurgia ou seguimento exclusivo após QRTN associada à resposta ao tratamento	26
Figura 11 - Curva de SG e SLD conforme resposta ao tratamento QRTN seguido de cirurgia e tempo de realização da cirurgia após QRTN	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estadiamento TNM	09
Tabela 2 - Características: cirurgia e resposta patológica à cirurgia	18
Tabela 3 - Características: biópsia pós QRTN e pré-cirúrgica	22
Tabela 4 - Biópsia pós QRTN e pré Cirúrgica	22
Tabela 5 - Análise estatística entre os grupos RPC vs sem RPC conforme o uso de QADJ...	25
Tabela 6 - Distribuição de pacientes conforme resposta ao tratamento QRTN seguido de cirurgia e tempo de realização da cirurgia após QRTN.....	27

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colorretal (CCR) é a segunda neoplasia em prevalência no mundo, com aproximadamente 2,4 milhões de pessoas diagnosticadas (INCA, 2011). O número de casos novos estimados para o Brasil no ano de 2012 é de 30 mil com incidência de 15,5 casos/100 mil habitantes. (INCA, 2011) O câncer retal (CR) corresponde a 27% desses casos (SEER, 2011), com a peculiaridade de ser mais frequente em homens quando comparado às mulheres (20 a 50%) (SEER, 2011). A taxa de sobrevida global (SG) média do CCR em 5 anos varia entre 40 a 50%, não sendo observadas grandes diferenças em sobrevida entre países desenvolvidos e países em desenvolvimento (INCA, 2011).

Para o estadiamento do reto é recomendado toque retal, colonoscopia, tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve, exame de imagem de tórax (raio-x ou TC), pesquisa de antígeno carcinoembrionário (CEA) e provas de função hepática (LIBUTTI, et al 2008; NCCN 2011) O estadiamento do reto é feito conforme a tabela 1 abaixo da American Joint Committee on Cancer em sua última edição de 2010:

Tabela 1 - Estadiamento

TX: tumor primário não pode ser avaliado;

T0: sem evidência de tumor primário;

Tis: carcinoma *in situ*;

T1a: tumor invade a lâmina própria;

T1b: tumor invade a submucosa;

T2: tumor invade a muscular própria;

T3: tumor invade a subserosa ou o tecido perimuscular não peritonizado (mesentério ou retroperitônio) com até 2 cm de extensão;

T4: tumor perfura o peritônio visceral ou invade outras estruturas ou órgãos (incluindo outras alças de intestino delgado e parede abdominal), ou invade mais de 2 cm do mesentério ou retroperitônio.

NX: linfonodos regionais não podem ser avaliados;

N0: ausência de metástases em linfonodos regionais;

N1: metástase em 1 a 3 linfonodos regionais;

N2: metástase em 4 ou mais linfonodos regionais.

MX: metástases à distância não podem ser avaliadas;

M0: ausência de metástases à distância;

M1: presença de metástases à distância.

Agrupamento (TNM)

Estádio 0: TisN0M0; **Estádio I:** T1N0M0 ou T2N0M0; **Estádio IIA:** T3N0M0; **Estádio IIB:** T4N0M0; **Estádio IIIA:** qqTN1M0; **Estádio IIIB:** qqTN2M0; **Estádio IV:** qqTqqNM1.

Fonte: American Joint Committee on Cancer, 2010

O reto, anatomicamente, é a porção do intestino grosso delimitada inferiormente pela linha pectínea estendo-se superiormente por cerca de 15 cm, quando a ténia desaparece, compondo a musculatura longitudinal do reto. É dividido em reto baixo (até 5 cm da borda anal), reto médio (entre 5 e 10 cm da borda anal) e reto alto (entre 10 e 15 cm da borda anal). A distância entre o limite inferior do tumor e a borda anal é importante. A determinação dessa distância nas lesões localizadas no reto baixo é decisiva na indicação de amputação do reto e colostomia definitiva (BUZAID et al., 2011; NCCN 2011).

O tratamento tradicional do CCR no estágio TNM I é a cirurgia exclusiva. Nos estádios II de alto risco de recorrência associa-se o tratamento quimioterápico adjuvante (QADJ). Nos CCR em estágio III, após tratamento cirúrgico segue-se a QADJ. O tratamento no estágio IV, quando há disseminação à distancia, é quimioterápico exclusivo com intenção paliativa, na maioria das vezes. A quimioterapia padrão de primeira escolha é o 5-fluorouracil (5-FU) ou seus congêneres (capecitabina, raltitrexed ou UFT) associados ou não à oxaliplatina. Mais recentemente, a associação de drogas alvo-moleculares tais como bevacizumab e o cetuximab (para aqueles sem mutação no gene kras) aumentaram as taxas de respostas, SLD e SG. A associação de duas ou mais drogas ao tratamento do CCR é feita somente quando a doença for localmente avançada ou metastática (LIBUTTI, et al 2008, et al 2008).

Contudo, nem todo paciente com CCR se beneficia com a quimioterapia. A redução do risco relativo de morte em pacientes com estágio III estimado com 5-FU adjuvante em estudos retrospectivos é de 30% (ADES et al. 2009). Nos pacientes idosos, com idade entre 65 e 79 anos, estima-se que este benefício diminua para 7%, sendo seu uso controverso para os pacientes acima de 80 anos, devido à presença de comorbidades (ADES et al. 2009). No CCR em estágio II, o benefício da quimioterapia adjuvante é de 2 a 3% com tratamento baseada com 5-FU. Nesse estágio, a adição do quimioterápico oxaliplatina não trouxe benefício em termos de SG, apenas acrescentando toxicidade (LIBUTTI, et al 2008, et al 2008). Assim, apenas nos pacientes com CCR em estágio II com alto risco de recidiva (CEA pré-operatório elevado, MSI L, casos de obstrução/perfuração, deleção de 18q) está indicada a

quimioterapia adjuvante. (LIBUTTI, et al 2008, et al 2008; BUZAID et al., 2011; NCCN 2011)

No CR localizado, o tratamento padrão também é a cirurgia, especificamente a excisão total do mesorreto reto (ETM). (RUO et al., 2002). Todavia, especificamente no CR, está indicado a quimiorradioterapia neoadjuvante (QRTN) nos tumores localmente avançados (T3, T4, TxN+) localizados no reto médio ou baixo. A finalidade é evitar a obstrução e a amputação do esfíncter anal, além de ser uma oportunidade de avaliar a resposta à quimioterapia *in vivo*.^[2] A sobrevida global (SG) em 5 anos após cirurgia com intuito curativo exclusivo, conforme estágio é de 80 a 90% para estágio I, 50 a 60% estágio II e 30 a 40% no estágio III. (WILLETT et al., 1992; RICH et al., 1983; MINSKY et al., 1988).

A radioterapia (RT) associada à cirurgia melhorou a taxa de controle local, porém seu benefício no aumento da sobrevida livre de doença (SLD), SG e taxa de preservação do esfíncter anal ainda é controverso (GÉRARD et al., 1988; VIKRAM et al., 1997; ALLAL et al. 2000; STEPHENS et al., 2010). Ademais, cirurgia combinada ou não à RT está associada às complicações tais como disfunção sexual, alteração do controle esfinteriano e ruptura de anastomose (ALLAL et al. 2000; LELE et al., 2000; STEPHENS et al., 2010).

Acrescentar quimioterapia (QT) à RT, antes ou após a cirurgia, aumentou o controle local e a taxa de resposta patológica completa (RPC), mas não aumentou SLD, SG ou taxa de preservação do esfíncter (BOSSET et al., 2005; BOSSET et al., 2006; GÉRARD et al., 2006). Ademais, a quimiorradioterapia (QRT) aumentou a toxicidade graus 3 e 4 (BOSSET et al., 2005; BOSSET et al., 2006; GÉRARD et al., 2006).

A QRTN comparada à QRT pós-cirurgia mostrou melhora na SLD (SAUER et al., 2004; ROH et al., 2009) e, em alguns estudos, tendência a melhora na SG (ROH et al., 2009). Ademais, a QRTN reduziu a toxicidade e aumentou a taxa de RPC e controle local da doença (SAUER et al., 2004; ROH et al., 2009). Dessa forma, a terapia neoadjuvante passou a ser a modalidade terapêutica mais utilizada no tratamento do CR, contudo, com várias questões sem resposta.

A realização de QADJ após QRTN e cirurgia continua controversa. Para exemplificar, o National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2011) recomenda a QADJ para todos os pacientes e o European Society of Medical Oncology (ESMO 2011) recomenda-a para pacientes com estágio III e II de alto risco, como é feito no CCR (GLIMELIUS, 2009). Contudo, essas recomendações são baseadas na extrapolação dos estudos que demonstraram o benefício da QT e RT adjuvante em CR, que era o tratamento padrão antes da QRTN.

Alguns estudos abordaram o uso da QADJ após QRTN. Em um estudo prospectivo italiano, não houve benefício tanto em SLD e SG nos pacientes submetidos à QADJ após QRTN, mesmo naqueles com diminuição da lesão avaliada pela análise patológica (CIONINI, 2010). No entanto, outros estudos retrospectivos mostram benefício naqueles pacientes em que houve redução da lesão após QRTN (COLLETTE et al., 2007). Outros demonstraram benefício apenas nos pacientes com linfonodos positivos na avaliação patológica (yN+) (CHAN et al., 2005; FIETKAU et al., 2006). Todos estes estudos foram retrospectivos cuja análise deve servir apenas como geradora de hipóteses.

Outra questão é se RPC significa melhor SG ou SLD. Em estudos retrospectivos, pacientes com RPC obtiveram melhor SLD, mas sem evidência de aumento de SG (RUO et al., 2002; QUAH et al., 2008). Todavia, a recidiva ocorria em apenas 8% desses pacientes e menos de 1% de mortalidade doença específica (HABR-GAMA et al., 2004; idem, 2006).

Tais resultados levaram a proposta de realizar seguimento após QRTN em pacientes com resposta clínica completa (RCC). Vários estudos avaliaram excisão local (EL) conservadora (BORSCHITZ et al., 2008; SCHELL et al., 2002; CALLENDER et al., 2010; BONNEN et al., 2004; KIM et al., 2001; RUO et al., 2002). A proporção de linfonodos positivos na peça cirúrgica era de 3,2% nos pacientes com resposta patológica completa na excisão mural (MIGNANELLI, 2010). A taxa de recorrência local nos pacientes submetidos à EL foi semelhante àqueles submetidos à cirurgia de amputação retal (AR) com menos morbidade e SG semelhantes (BONNEN et al., 2004). Contudo, nenhum estudo randomizado avaliou cirurgia ou seguimento exclusivo após QRTN.

O reestadiamento após QRTN poderia selecionar aqueles sem necessidade de cirurgia, mas a reavaliação após QRTN não está indicada. O exame clínico com avaliação proctológica subestima a extensão da resposta (KAHN et al., 1997). Apenas 12% dos casos RPC foram identificados (HUH et al., 2008). Mesmo com uso de exames de imagens, ultrassom trans-retal (USTR) e tomografia computadorizada (TC) associados na avaliação da resposta pós QRTN, a extensão da lesão na parede do reto foi subestimada, embora com melhora na previsão de linfonodos comprometidos (GUILLEM et al., 2005). A taxa de RCC foi de 19%, mas a RPC foi de 10% em análise retrospectiva do MSKCC, e em 75% dos pacientes com RCC apresentavam neoplasia na peça cirúrgica (HIOTIS et al., 2002). Devido esta falta de acurácia no exame pós QRTN a indicação de seguimento sem cirurgia, estratégia conhecida como ‘watch and wait’ (observe e espere), torna-se desafiadora.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Avaliar se A resposta patológica completa (RPC) é fator prognóstico tanto em Sobrevida Global (SG) quanto em Sobrevida livre de doença (SLD).

2.2 Objetivos secundários

- Avaliar acurácia da Biopsia após QRTN e pré-cirurgia em identificar os pacientes com RPC na avaliação patológica;
- Avaliar se a QT adjuvante é benéfica para todos os pacientes submetidos à QRTN;
- Avaliar se o seguimento exclusivo após QRTN, sem cirurgia, é prejudicial aos pacientes que optam por esta estratégia;
- Avaliar se o tempo QRTN a cirurgia influencia na taxa de RPC, na SG ou na SLD.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Seleção dos pacientes

Foram selecionados, de forma retrospectiva, 84 prontuários de pacientes com adenocarcinomas retais encaminhados ao serviço de oncologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu-SP entre fevereiro de 2003 e junho de 2011, com diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de reto, cuja proposta de tratamento inicial era a radioterapia neoadjuvante concomitante à quimioterapia seguida de cirurgia de amputação total ou parcial do reto, conforme decisão do cirurgião. A radioterapia foi diária por 5 semanas consecutivas com dose acumulada de 4500 a 5000 Gy concomitante associada à quimioterapia neoadjuvante endovenosa periférica com 5 FU 350 mg/m²/dia infundido ambulatorialmente em bolus do primeiro ao quinto dia da primeira e quinta semana da radioterapia ou 5 Fu 450 mg/m²/dia infundido ambulatorialmente em bolus do primeiro ao terceiro dia da primeira e quinta semana da radioterapia, conforme decisão do oncologista clínico. Após o tratamento neoadjuvante, os pacientes passaram por nova avaliação clínica para avaliar possibilidade cirúrgica. Aqueles selecionados foram submetidos à amputação retal (EMT ou não) e o material resultante foi enviado para avaliação histopatológica (figura 1). Foram incluídos pacientes com exames de estadiamento completo (toque retal, imagem de tórax, colonoscopia e TC de abdômen e pelve). Foram excluídos pacientes que perderam seguimento durante o tratamento neoadjuvante por qualquer motivo.

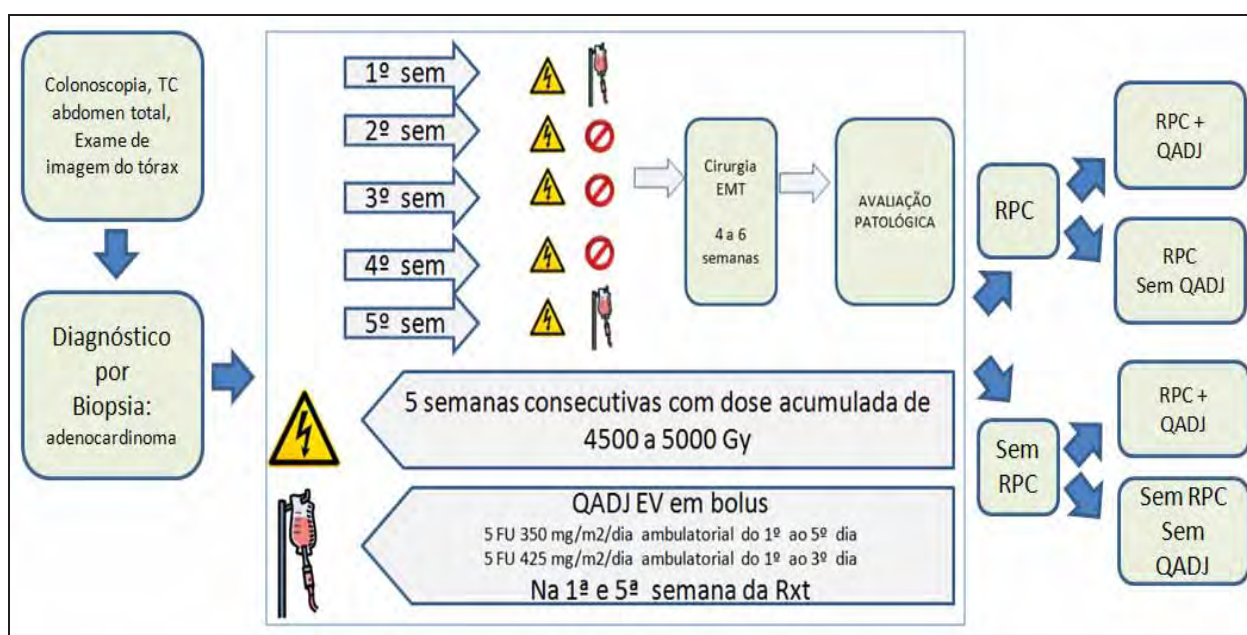


Figura 1 - Ilustração do tratamento padrão utilizado neste trabalho

QRTN (quimiorradioterapia), RPC (Resposta Patológica Completa), QADJ (quimioterapia adjuvante), TC (tomografia Computadorizada), EMT (Excisão Mesorreto Total)

3.2 Avaliação clínica e patológica

Antes da cirurgia os pacientes foram classificados conforme a idade, sexo, cor, estágio clínico baseado no American Joint Committee on Cancer 2010 (já exposto) e status performance ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (tabela em anexo). Após a cirurgia, o resultado anatomopatológico do material retirado foi classificado conforme resposta à quimiorradioterapia. Avaliamos o tamanho da lesão, localização, o estágio TNM patológico e clínico, grau histopatológico e subtipo histológico. Dessa forma, classificamos a resposta patológica à quimiorradioterapia em: Resposta patológica completa - RPC (desaparecimento completo de qualquer componente invasivo); Sem RPC – presença de componente invasivo na peça cirúrgica. Nos pacientes que realizaram QRTN, mas não realizaram cirurgia e optaram por seguimento exclusivo, fizeram exame proctológico e foram classificados conforme: Resposta Clínica Completa (RCC) – em que não havia evidência de doença neoplásica ativa ou sem RCC – em que havia evidência de doença neoplásica.

Os pacientes que realizaram cirurgia foram divididos em dois grupos: pacientes com RPC (grupo 1) e pacientes que não obtiveram RPC (grupo 2). Avaliamos se tal aspecto influenciou nos desfechos SG e SLD. Após a divisão desses dois grupos, avaliamos também se a realização ou não de quimioterapia adjuvante influenciou nos desfechos. Ademais, avaliamos se o atraso entre o início da QRTN e à cirurgia influenciou na SG e SLD. Para definir atraso, consideramos como tempo ideal o intervalo de 13 semanas do início da QRTN, baseado no fato que a QRTN idealmente dura 5 semanas e que, nos estudos iniciais, a cirurgia geralmente era realizada até 8 semanas após o término da QRTN.

Os resultados da biópsia (qualquer tipo de biópsia) dos pacientes que realizaram após QRTN e prévia a cirurgia e que foram submetidos à cirurgia, foram avaliadas com resultado final da avaliação patológica da peça cirúrgica e computadas em uma tabela 4 por 4. Avaliamos, assim, a especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo. A decisão de realizar a biópsia foi do cirurgião.

3.3 Análise estatística

A análise estatística foi realizada através de curvas Kaplan Meyer tanto para Sobrevida Global (SG) quanto para Sobrevida livre de doença (SLD). Para montagem da curva de SG

foram utilizadas a data do diagnóstico histopatológico até a data do óbito ou perda de seguimento do paciente, sendo que o período foi computado em dias. Já para a curva de SLD foram utilizadas a data do diagnóstico histopatológico até a data de progressão ou perda de seguimento do paciente, sendo que o período foi computado em dias. No caso da avaliação das biópsias, a análise da correlação com a cirurgia (padrão ouro) foi utilizado o teste de fisher. As curvas foram calculadas nos softwares estatísticos SPSS para Windows versão 13.0 e o GraphPad Prism 3.

3.4 Aspectos éticos

Este projeto iniciou-se após aprovação do comitê de ética em pesquisa (CEP) da Universidade Estadual Paulista (Unesp). Os materiais avaliados são dados de prontuários dos atendimentos na oncologia clínica do Hospital das Clínicas (HC) da UNESP, ligada à Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) e resultados de laudos do serviço de patologia do HC-FMB-Unesp. Foram revisados os prontuários e resgatados registros atualizados no serviço de registro de câncer do HC-Unesp e, eventualmente, feito contato com familiares ou com o próprio paciente via telefone para complementar alguma informação que não for localizada no prontuário. Nesse caso, o paciente (ou o familiar), será informado de que os dados servirão para a pesquisa proposta. A identidade dos pacientes avaliados nesta pesquisa foi preservada e caso algum deles quisesse saber o resultado, seriam informados ao final da análise dos dados. Não houve procedimento invasivo e nenhum medicamento foi injetado devido a pesquisa não implicar em risco ao paciente. Todos os procedimentos realizados (biópsias e cirurgias) foram realizados independentes da realização deste estudo. Solicitação de termo de livre consentimento seria entregue àqueles pacientes que ainda fizessem seguimento com a oncologia, mas todos já estavam seguindo em outros ambulatorios, pois já havia passado mais de dois anos, em média, após do término do tratamento.

4 RESULTADOS

4.1 Distribuição dos pacientes e características da população do estudo

Dos 3.817 prontuários cadastrados na oncologia da UNESP até junho de 2011, 228 pacientes foram classificados com o diagnóstico de câncer retal e, desses, 89 foram encaminhados com intenção de iniciarem quimiorradioterapia neoadjuvante (QRTN). Todavia, 84 tiveram o início do tratamento iniciado e registrado em prontuário. Desses 84 pacientes, 58 pacientes realizaram cirurgia após QRTN e 26 não realizaram cirurgia após QRTN (figura 2).

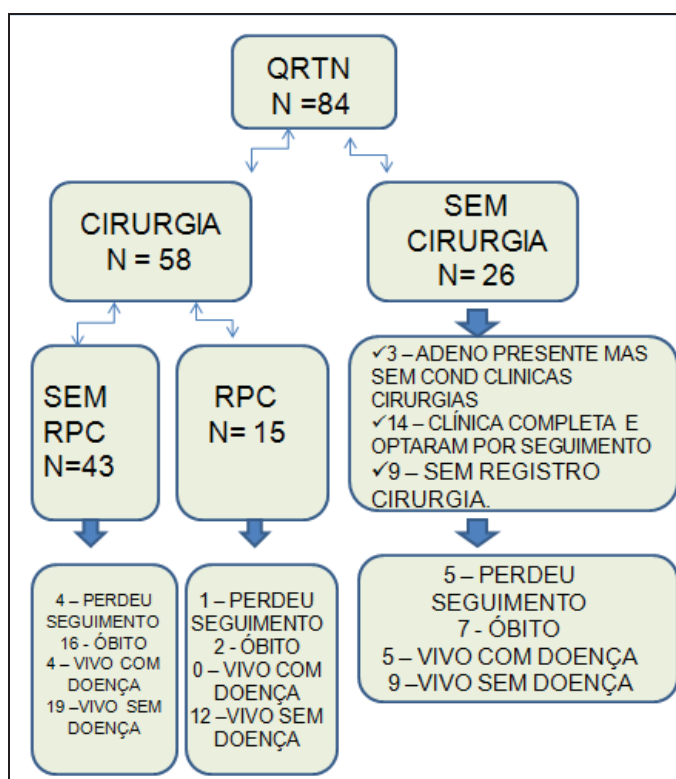


Figura 2 - Distribuição dos pacientes após realização da Quimiorradioterapia Neoadjuvante (QRTN)
QRTN (quimiorradioterapia), ADENO+ (adenocarcinoma presente), RPC (Resposta Patológica Completa),

Dos 58 pacientes submetidos à cirurgia após QRTN, 90% foram estágio II, 51% ocorreram no reto baixo e 66% foram ECOG 1 (tabela 2).

Tabela 2 - Características: cirurgia e resposta patológica à cirurgia.

QRTN (quimiorradioterapia), ADENO+ (adenocarcinoma presente), RPC (Resposta Patológica Completa), SP (status performance do ECOG), QADJ (quimioterapia adjuvante), NA (não se aplica), SR (sem registro), M (masculino), F (feminino), B (branco), P (negro), A (asiático)

		CIRURGIA (N= 58)- 70%				QRTN (n=84)	
		CIRURGIA E ADENO + N= 43 (75%)		CIRURGIA E RPC N= 15 (25%)			
Idade	média	58.37 ± 15		59.26 + 8		59,67 anos ± 14,5	
		N	%	N	%	N	%
Sexo	M	27	62.8	10	66.7	50	59.5
	F	16	37.2	5	33.3	34	40.5
Cor	b	31	72.1	13	86.7	63	75.0
	p	10	23.3	0	0.0	13	15.5
	a	0	0.0	2	13.3	2	2.4
	sr	2	4.7	0	0.0	2	2.4
Estádio CLÍNICO PRÉ QRTN	II	32	74.4	13	86.7	61	72.6
	III	2	4.7	0	0.0	3	3.6
	sr	9	20.9	2	13.3	20	23.8
Grau	I	3	7.0	2	13.3	9	10.7
	II	13	30.2	5	33.3	25	29.8
	III	4	9.3	0	0.0	7	8.3
	sr	23	53.5	8	53.3	43	51.2
Localização	médio	21	48.8	8	53.3	36	42.9
	baixo	22	51.2	6	40.0	42	50.0
	sr	0	0.0	0	0.0	6	7.1
SP (ECOG)	0	11	25.6		0.0	23	27.4
	1	28	65.1	7	46.7	50	59.5
	2	2	4.7	7	46.7	2	2.4
	sr	0	0.0	1	6.7	9	10.7
ESTADIO PATOLÓGICO	RESIDUAL	2	4.7	NA		NA	
	I	8	18.6	NA		NA	
	II	12	27.9	NA		NA	
	III	15	34.9	NA		NA	
	IV	4	9.3	NA		NA	
	SR	2	4.7	NA		NA	
QADJ	QADJ	22	51.2	3	20.0	25	29.8
	SEM QADJ	21	48.8	12	80.0	33	39.3

4.2 Avaliação da Resposta Patológica Completa (RPC) nos desfechos Sobrevida Global (SG) e Sobrevida Livre de Doença (SLD)

RPC foi obtida em 15 pacientes, 25,8% dos pacientes submetidos à cirurgia (figura 3). Tanto a SLD (HR: 2.594, IC 95%: 1.134-5.938, $p = 0,024$) e a SG (HR:2.615, IC-95%: 1.005-6.807, $p=0,0488$) foram maior no grupo com RPC (figura 4). Ademais, 33 pacientes (59%) amputaram o esfíncter anal. A amputação ocorreu em 6 pacientes com RPC(41%).

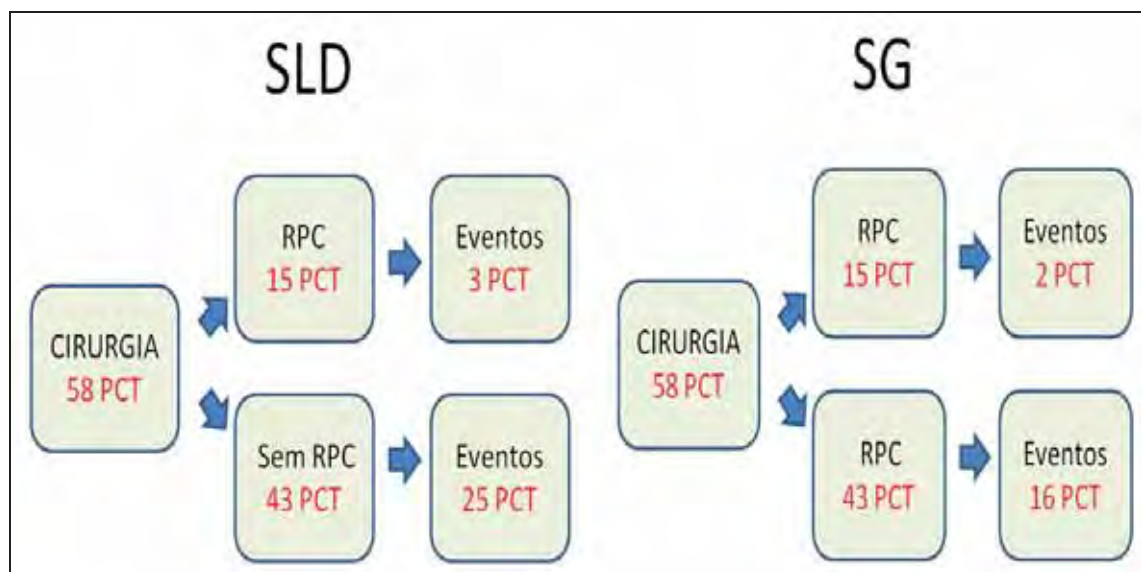


Figura 3 - Distribuição dos pacientes após Quimiorradioterapia Neoadjuvante (QRTN) seguida de cirurgia. Grupo 1: Resposta Patológica Completa (RPC). Grupo 2: Sem RPC. Evento (morte). Sobrevida Global (SG) e Sobrevida Livre de Doença (SLD), PCT (pacientes)

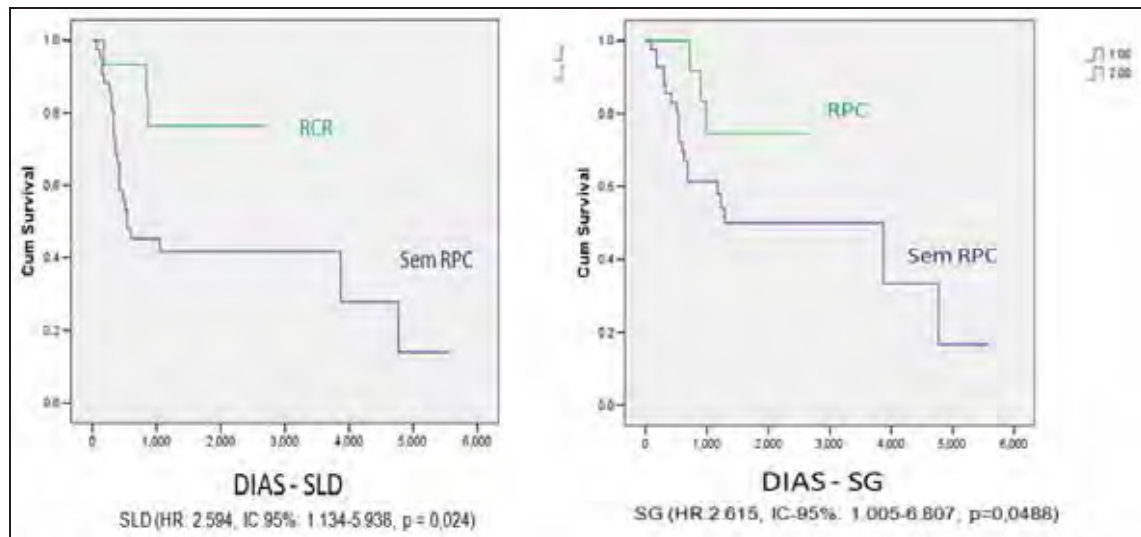


Figura 4 - Curva de Sobrevida Livre de Doença (SLD) e Sobrevida Global (SG) em dias conforme resposta à QRTN. Linha azul (1) – pacientes sem Reposta Patológica Completa (RPC) e linha verde (2) – pacientes com RPC

4.3 Avaliação do valor preditivo, sensibilidade e especificidade da Biópsia Pós QRTN e pré-cirurgia

A biópsia prévia à ressecção do reto (RR) foi feita em 39 (67%) pacientes. Dos 39 com biópsia pós QRTN (BPQRTN) e RR, 13 (33%) tinham RPC e 26 (67%) sem RPC (figura 5). A distribuição quanto às características idade, sexo, cor, localização, estágio e status performance foram igualmente distribuídas entre o sub-grupo que realizou biópsia e o grupo que foi submetido à QRTN (tabela 3).

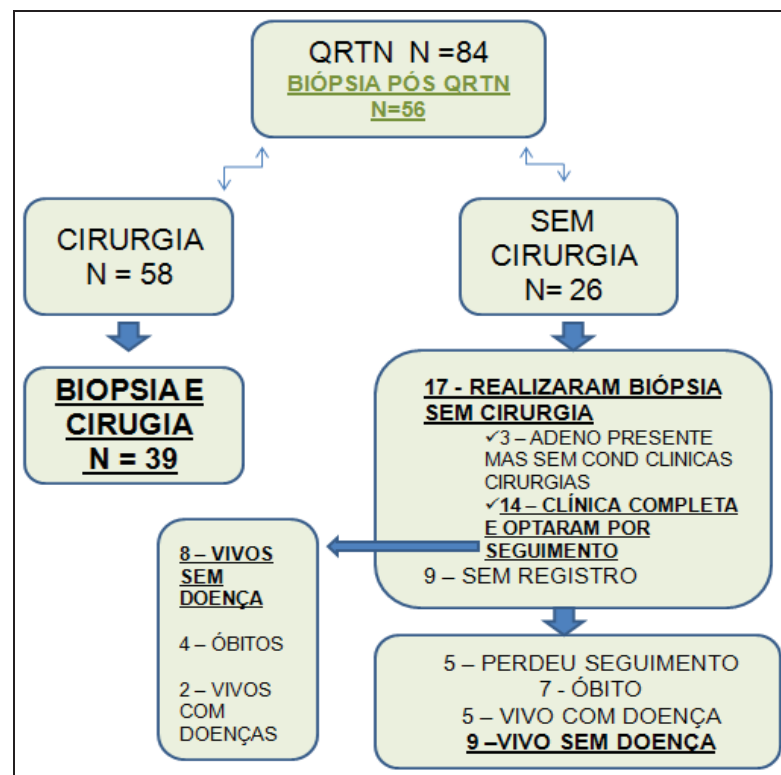


Figura 5 - Biópsias pós QRTN e prévia a cirurgia de Ressecção do Reto (EMT excisão total do mesorreto)

Tabela 3 - Características: biópsia pós QRTN e pré-cirúrgica

QRTN (quimiorradioterapia), SP (status performance do ECOG), SR (sem registro), M (masculino), F (feminino), B (branco), P (negro), A (asiático)

Idade	Média	Biopsia (n 39)		QRTN (n=84)	
		61 anos $\pm$ 12		59,67 anos $\pm$ 14,5	
		N	%	N	%
Sexo	M	25	64.1	50	59.5
	F	14	35.9	34	40.5
Cor	B	27	69.2	63	75.0
	P	9	23.1	13	15.5
	A	2	5.1	2	2.4
	Sr	0	0.0	2	2.4
Estádio	II	32	82.1	61	72.6
	III	1	2.6	3	3.6
	Sr	6	15.4	20	23.8
Grau	I	2	5.1	9	10.7
	II	11	28.2	25	29.8
	III	3	7.7	7	8.3
	Sr	23	59.0	43	51.2
Localização	Médio	20	51.3	36	42.9
	Baixo	18	46.2	42	50.0
	Sr	1	2.6	6	7.1
SP	0	15	38.5	23	27.4
	1	22	56.4	50	59.5
ECOG	2	1	2.6	2	2.4
	Sr	1	2.6	9	10.7

A BPQRTN foi positiva para neoplasia em 14 (36%) pacientes e negativa em 25 (64%). Ao cruzarmos os dados com as respectivas cirurgias (tabela 4), 12 BPQRTN foram verdadeiros positivos, 11 verdadeiros negativos e 14 pacientes com falso negativo. A sensibilidade da BPQRTN foi de 46%, especificidade 84%, Valor Preditivo Positivo (VPP) 85% e Valor Preditiva Negativo (VPN) 44%. O teste de Fisher foi significativo (Fisher test $p=0.05$).

Tabela 4 - Biópsia pós QRTN e pré-cirúrgica

BIOP+ (biópsia positiva para adenocarcinoma), BIOP Neg (biópsia negativa), VPP (valor Preditivo Positivo), VPN (valor Preditivo Negativo)

	cir pos	cir neg	total		
				sensibilidade	46.15
biop +	12	2	14	especificidade	84.62
biop neg	14	11	25	Vpp	85.71
total	26	13	39	Vpn	44

4.4 Avaliação da Quimioterapia adjuvante após QRTN e cirurgia

Dos 15 pacientes com RPC, 3 pacientes (20%) receberam Quimioterapia adjuvante (QADJ). Dos pacientes sem RPC (n =43), 51% receberam QADJ (n=22) conforme figura 6. O período médio de seguimento foi de 41 meses. RPC vs sem RPC (com/sem QADJ) alcançou significância para SLD (p=0.024) e SG (p=0.048) conforme figura 5 e 6 acima. QADJ vs Sem QADJ (com/sem RPC) não alterou SLD (p=0,74) ou SG (p:0,32), conforme figura 7. No grupo RPC, realizar QADJ não interferiu nos desfechos (SLD, p=0,76; SG, p=0.73). No grupo sem RPC, o subgrupo com QADJ, não houve melhora na SLD (p=0.22), mas houve melhora na SG (p= 0,06). Os que não receberam QADJ no grupo sem RPC apresentaram pior SLD (p=0.011) e SG (p=0.028) comparados ao grupo com RPC, conforme figura 8.

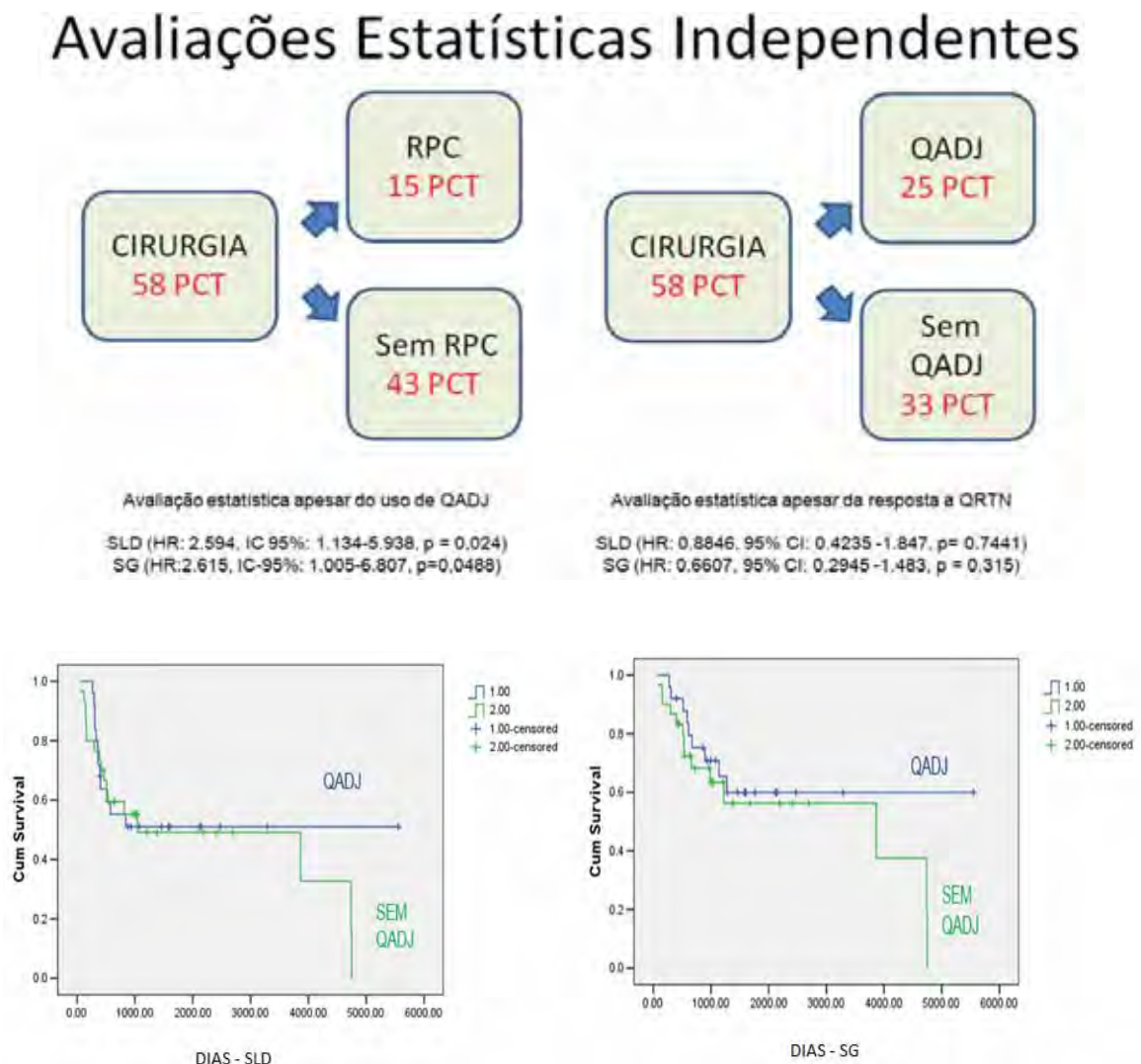


Figura 6 - Avaliação da curva de SLD e SG, respectivamente, dos pacientes submetidos à QRTN e cirurgia conforme o uso de QADJ. Grupo 1 (azul) - pacientes com QADJ; grupo 2 (verde) – pacientes sem QADJ.

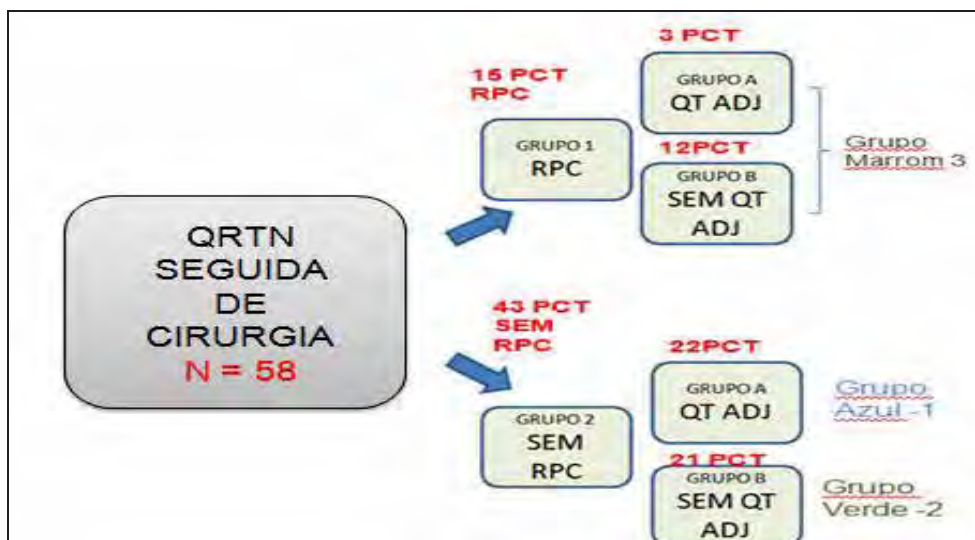


Figura 7 - Distribuição dos pacientes submetidos à QRTN e cirurgia conforme RPC e QAJ.

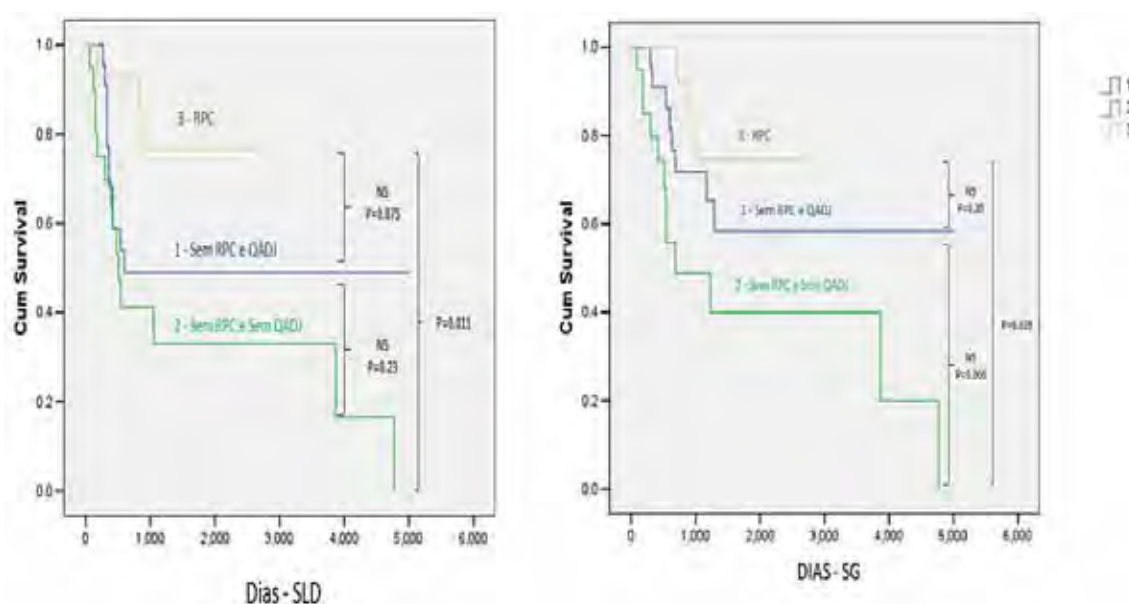


Figura 8 - Avaliação da curva de SLD e SG, respectivamente, dos pacientes submetidos à QRTN e cirurgia conforme a resposta ao tratamento e ao uso de QADJ. Grupo 1 (azul) - pacientes sem RPC com QADJ; grupo 2 (verde) – pacientes sem RPC e sem QADJ; grupo 3 (marrom) – pacientes com RPC (com e sem QADJ).

Tabela 5 - Análise estatística entre os grupos RPC vs sem RPC conforme o uso de QADJ

QRTN (quimiorradioterapia), RPC (Resposta Patológica Completa), SP (status performance do ECOG), QADJ (quimioterapia adjuvante), HR (Hazard Ratio), IC (Intervalo de Confiança), NS (Não Significativo)

Desfechos	Grupos	Valor p	Hazard Ratio (Intervalo de Confiança 95%)	Conclusão
SLD	2x3 RPC x Sem RPC e sem QADJ	p = 0.0110	HR: 0.2653 IC 95% : 0.09540 - 0.7380	Significante

SG	2x3 RPC x Sem RPC e sem QADJ	p = 0.0285	HR: 0.2928 IC 95% : 0.09756 - 0.8788	Significante
SLD	1x3 RPC x Sem RPC e com QADJ	p = 0.0754	HR: 0.3826 IC 95% : 0.1327 - 1.103	Tendência
SG	1x3 RPC x Sem RPC e com QADJ	p = 0.3521	HR: 0.5648 IC 95% : 0.1696 - 1.881	NS
SLD	1x2 Sem RPC com QADJ x Sem RPC e sem QADJ	p = 0.2369	HR: 0.6192 IC 95% : 0.2799 - 1.370	NS
SG	1x2 Sem RPC com QADJ x Sem RPC e sem QADJ	p = 0.0664	HR: 0.4275 IC 95% : 0.1725 - 1.059	Tendência

4.5 Avaliação dos pacientes submetidos à cirurgia vs seguimento exclusivo após QRTN

Dos 84 pacientes submetidos à QRTN, 9 não sabemos se foi ou não realizado cirurgia, restando 75 pacientes. Desses 75 pacientes, 58 realizaram cirurgia e 17 iniciaram seguimento sem cirurgia (figura 9). Ao avaliarmos àqueles submetidos à cirurgia vs seguimento exclusivo (figura 9) observamos não haver diferença tanto em SLD quanto em SG. Todavia, ao discriminarmos por tipo de resposta a QRTN, seja patológica ou clínica, observamos não haver diferenças, tanto em SLD e SG, entre os pacientes submetidos à cirurgia sem RPC (grupo 1- azul) comparados àqueles com seguimento exclusivo e resposta clínica completa (grupo 4 - roxo), conforme figura 10. Todavia, houve tendência a melhora da SG dos pacientes do seguimento exclusivo e resposta clínica completa comparados aos pacientes submetidos à cirurgia sem RPC. Pacientes submetidos à cirurgia e com RPC (grupo 2- verde) obtiveram melhor SLD comparados aos demais grupos. Contudo, na SG, não houve diferença estatística entre este grupo (grupo 2 - verde) comparados àqueles do seguimento exclusivo e com RCC (grupo 4 - roxo).

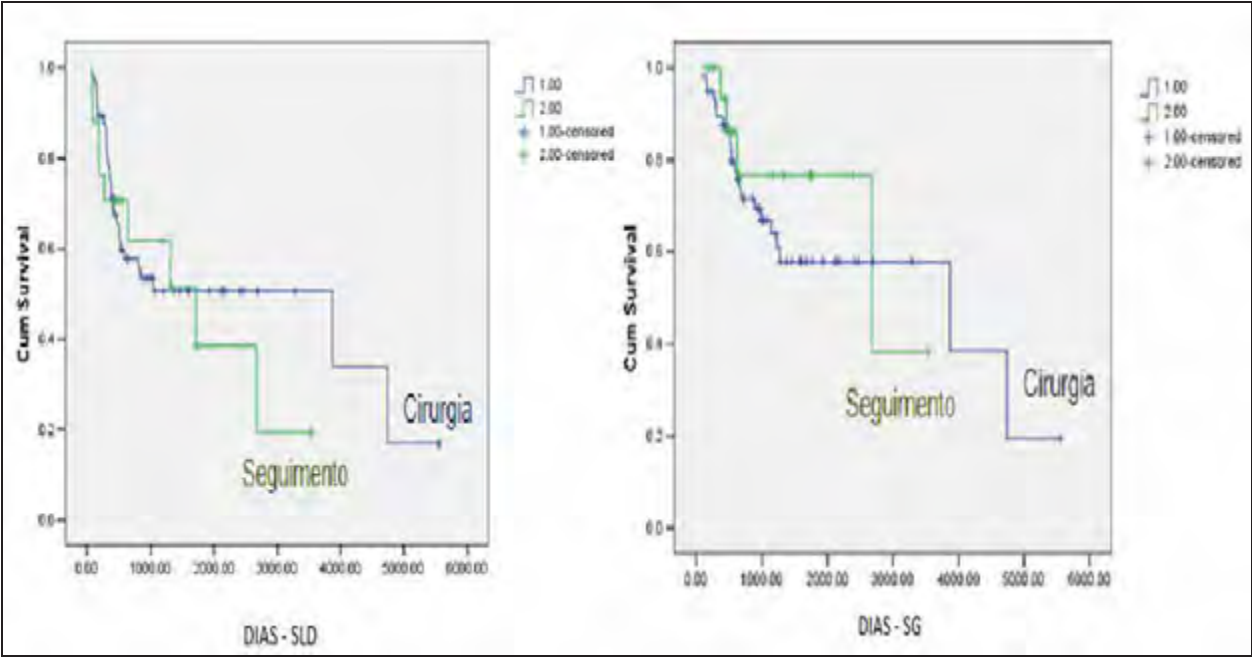


Figura 9 - Curva de SLD e SG conforme realização de cirurgia ou seguimento exclusivo após QRTN, independente da resposta ao tratamento. Grupo 1-azul, cirurgia e Grupo 2-verde, seguimento exclusivo.

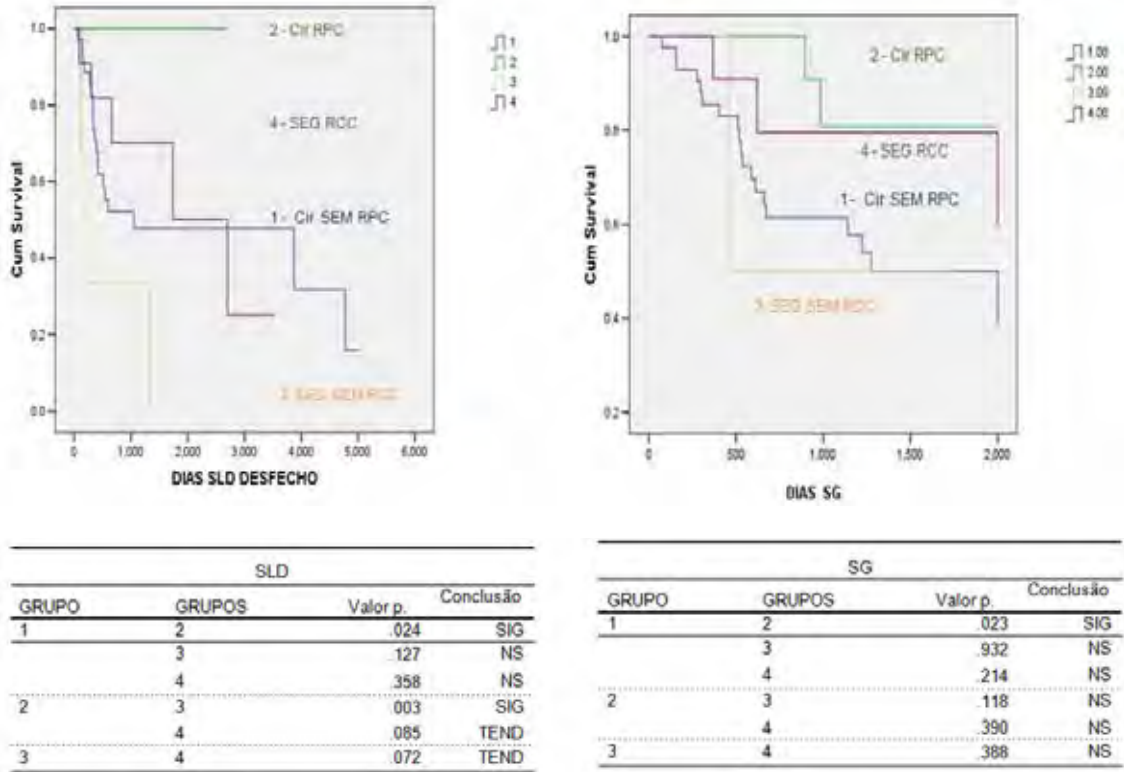


Figura 10 - Curva de SLD e SG conforme realização de cirurgia ou seguimento exclusivo após QRTN associada à resposta ao tratamento. Grupo 1 - azul, cirurgia sem RPC; Grupo 2 - verde, cirurgia com RPC; Grupo 3 - laranja, seguimento exclusivo sem RCC (resposta clínica completa) e Grupo 4 - roxo, seguimento exclusivo com RCC.

4.6 Avaliação do tempo entre final da QRTN e cirurgia

A média de tempo do tratamento foi de 27 semanas. Atraso ocorreu em 79% (n = 46) dos casos (tabela 6). Tanto SG (p=0.35) quanto SLD (p= 0.35) não foram diferentes entre os pacientes com RPC vs sem RPC que realizaram RR no tempo ideal. Ambos os desfechos foram semelhantes nos subgrupos com vs sem atraso dos pacientes com RPC. Quando há atraso, tanto a SG (p=0.0468) e SLD (p=0,015) dos pacientes sem RPC são piores comparados aos pacientes com RPC (figura 11).

Tabela 6 - Distribuição de pacientes conforme resposta ao tratamento QRTN seguido de cirurgia e tempo de realização da cirurgia após QRTN. Grupo 1 - azul, cirurgia com RPC e tempo ideal; Grupo 2 - verde, cirurgia com RPC e atraso; Grupo 3 - laranja, cirurgia sem RPC e tempo ideal; Grupo 4 - roxo, cirurgia sem RPC e atraso

TIPO RESPOSTA QRTN vs TEMPO QRTN -CIRURGIA			
	RPC	SEM RPC	TOTAL
IDEAL (13 SEMANAS)	2 (GP 1)	9 (GP 2)	11
ATRASSO (> 13 SEMANAS)	13 (GP3)	34 (GP 4)	47
TOTAL	15	43	58

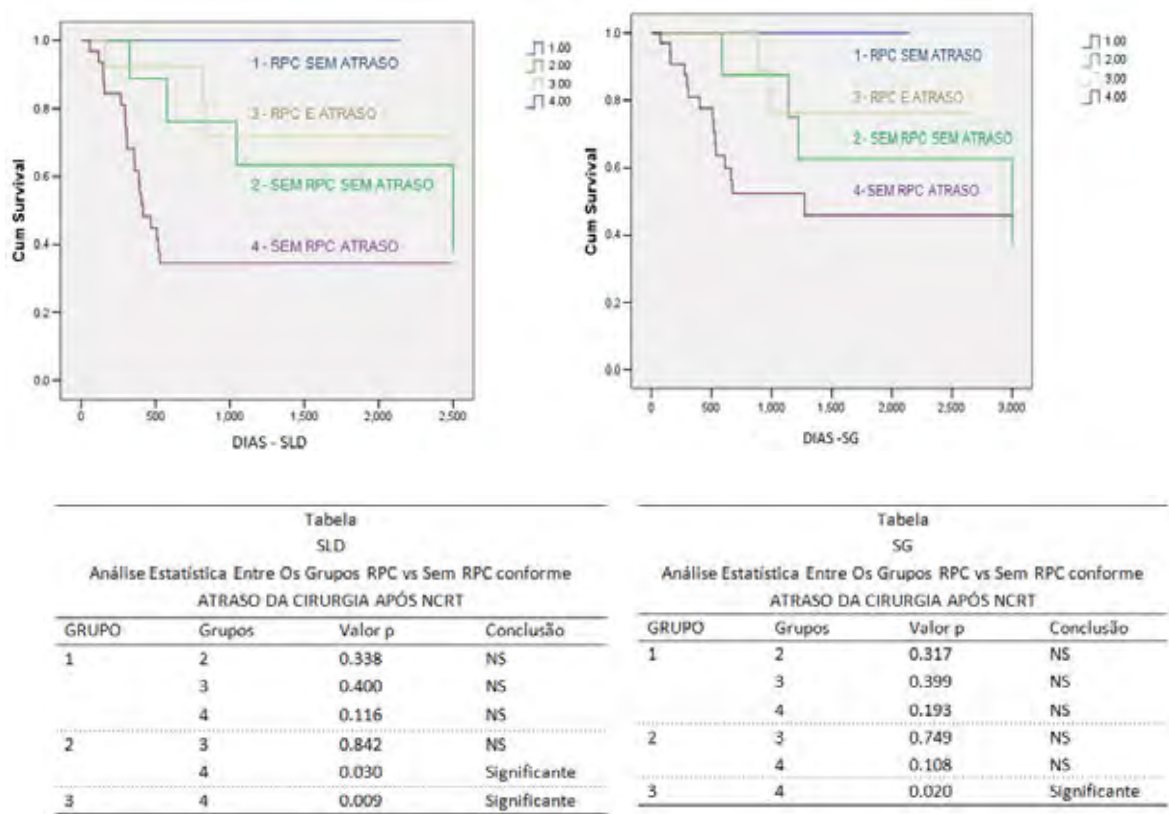


Figura 11 - Curva de SG e SLD conforme resposta ao tratamento QRTN seguido de cirurgia e tempo de realização da cirurgia após QRTN. Grupo 1 - azul, cirurgia com RPC e tempo ideal; Grupo 2 - verde, cirurgia com RPC e atraso; Grupo 3 - laranja, cirurgia sem RPC e tempo ideal; Grupo 4 - roxo, cirurgia sem RPC e atraso

5 DISCUSSÃO

A taxa de RPC foi maior que nos estudos iniciais de QRT e semelhantes aos encontrados com os tratamentos atuais. Pacientes com RPC após QRTN obtiveram maior SLD e SG comparados àqueles sem RPC. Houve amputação em 41% dos pacientes com RPC. Esses dados reforçam dados da literatura de que obter RPC é almejado, pois está relacionado a maior SG e SLD. Ademais, poderíamos evitar a amputação em uma parcela significativa. Mas para tal, precisaríamos de uma ferramenta para predizer se houve ou não RPC antes da realização da cirurgia.

A Biópsia após Quimiorradioterapia Neoadjuvante tem alta especificidade com elevado VPP. Ou seja, em caso de positividade, a RR está bem indicada. Todavia, este método tem baixa sensibilidade e baixo VPN. Assim, não podemos contra-indicar cirurgia baseada na BPQRTN. Talvez a associação de marcadores biológicos possa melhorar o VPN desse método, evitando amputações desnecessárias. Todavia, cabe ressaltar que as biopsias desse trabalho foram feitas conforme a escolha do cirurgião, muitas delas apenas amostrais (não com intuito excisional), o que pode ter diminuído o VPN (44%) e aumentado a taxa de RCC (64%). Contudo, tal dado não deve ser desprezado, pois ilustra o que é feito na realidade do cotidiano de um serviço com vários profissionais.

A QADJ após QRTN não aumentou SG ou SLD. Pacientes sem RPC tiveram piores resultado sem QADJ, comparados àqueles com RPC, e maior benefício com QADJ. RPC melhora SG e SLD independente de QADJ, sendo, talvez, o grupo que não mereça QADJ. Desta forma a estratégia de realizar QADJ para todos os pacientes após QRTN, conforme advogam alguns, não é a melhor estratégia, e deixar de fazê-la por falta de evidência também não é correto. Selecionar melhor os pacientes candidatos a continuar o tratamento parece ser uma estratégia a ser investigada.

Nos pacientes com RCC que não realizaram cirurgia após QRTN e realizaram seguimento exclusivo a SG foi semelhante àqueles submetidos à cirurgia e com RPC, mas com tendência à piora na SLD. Baseado neste dado e corroborado com a falha da biopsia pós QRTN, descrita acima, não indicamos a opção de biopsia e seguimento com resgate cirúrgico se necessário, estratégia “*watch and wait*”. Do nosso ponto de vista esta estratégia deve ser adotada com ressalvas naqueles pacientes que declinam à cirurgia apesar do conselho médico em realizá-la.

Atraso no tempo de tratamento piora SLD e SG dos pacientes sem RPC, mas não afetou os desfechos nos pacientes RPC. Quando realizado no tempo ideal, os resultados são

semelhantes entre os pacientes com e sem RPC. Desta forma, este dado reforça a necessidade de se realizar a radioterapia no tempo ideal. Tal dado, apesar de elementar, serve como evidência da necessidade de o médico oncologista insistir em realizar a radioterapia neste tempo ideal. Sabemos que atrasos são comuns no dia-a-dia da prática clínica, principalmente em serviços ligados ao SUS, haja vista ao grande volume desses serviços.

Estas conclusões são de um estudo retrospectivo, de um único centro e com número pequeno de pacientes. Serve como gerador de hipóteses. Estudos maiores, multicêntricos e prospectivos devem ser realizados.

6 CONCLUSÕES

RPC altera SLD, como visto na literatura, mas neste estudo também alterou SG. A amputação do reto ocorreu em 41% dos pacientes com RPC.

A Biopsia Pós QRTN, prévia a cirurgia, tem alto VPP, mas baixo VPN. Assim, não há serventia como teste para descartar a necessidade de cirurgia.

A QADJ para todos os pacientes não parece ser uma boa estratégia (conduta atual). A QADJ para pacientes com RPC não alterou SG e nem SLD. Ademais, pacientes com persistência de neoplasia após QRTN que realizaram QADJ não tiveram diferença em SLD e SG comparados àqueles com RPC. Todavia, aqueles sem RPC após QRTN sem QADJ tiveram piores desfechos comparados àqueles com RPC.

Pacientes que não realizaram cirurgia após QRTN e realizaram seguimento exclusivo tiveram tendência a pior SLD comparados àqueles submetidos à cirurgia e com RPC, mas a SG foi semelhante.

Atraso entre a QRTN e cirurgia prejudicou os pacientes sem RPC, tanto em SG quanto SLD.

7) AGRADECIMENTOS

Ao meu Pai:

Carlos Alberto Campos de Castro, falecido recentemente a quem sempre serei grato e minha eterna referência

À minha Mãe:

Maria Stela Amaral de Castro, pela força e ajuda prestada a mim mesmo em tempos difíceis

À minha esposa:

Ana Carolina Marques dos Santos, companheira e sempre amável

Aos colegas de trabalho e mestrado da UNESP

Prof Dr Odair Carlito Michelin

Prof Dr Carlos Eduardo Paiva

Dr Julio Donato Prestes

Dr Cristiano de Pádua Souza

Equipe da Oncologia Clínica da Unesp (secretárias, enfermeiros e farmacêuticos)

À Equipe da Pós Graduação

Prof Dr Rogério Saad-Hossne

Nathanael Pinheiro Salles

Demais da equipe

8 CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores deste trabalho declaram não ter qualquer conflito de interesse que possam afetar a credibilidade dos resultados encontrados nesta monografia de Tese de mestrado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADES, Steven. Adjuvant chemotherapy for colon cancer in the elderly: moving from evidence to practice. (Your Older Patient) (Clinical report). *Oncology*. Fev. 2009; (23.2):162.
- ALLAL, A. S.; BIERI, S.; PELLONI, A.; SPATARO, V.; ANCHISI, S.; AMBROSETTI, P.; SPRANGERS, M. A.; KURTZ, J. M.; GERTSCH, P. Sphincter-sparing surgery after preoperative radiotherapy for low rectal cancers: feasibility, oncologic results and quality of life outcomes. *Br. J. Cancer*. 2000; 82(6):1131.
- AJCC - American Joint Committee on Cancer, 2010. Disponível em: <<http://www.cancerstaging.org/>>.
- BONNEN, M.; CRANE, C.; VAUTHEY, J. N.; SKIBBER, J.; DELCLOS, M. E.; RODRIGUEZ-BIGAS, M.; HOFF, P. M.; LIN, E.; ENG, C.; WONG, A.; JANJAN, N. A.; FEIG, B. W. Long-term results using local excision after preoperative chemoradiation among selected T3 rectal cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 60(4):1098.
- BORSCHITZ, T.; WACHTLIN, D.; MÖHLER, M.; SCHMIDBERGER, H. JUNGINGER, T. Neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2-3 rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(3):712.
- BOSSET, J. F.; CALAIS, G.; MINEUR, L.; MAINGON, P.; RADOSEVIC-JELIC, L.; DABAN, A.; BARDET, E.; BENY, A.; BRIFFAUX, A.; COLLETTE, L. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results-EORTC 22921. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(24):5620.
- BOSSET, J. F.; COLLETTE, L.; CALAIS, G.; MINEUR, L.; MAINGON, P.; RADOSEVIC-JELIC, L.; DABAN, A.; BARDET, E.; BENY, A.; OLLIER, J. C. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(11):1114.
- BUZAID, A. C.; MALUF, F. C.; LIMA, C. R. MOC - Manual de Oncologia Clínica do Brasil, 2011. Editora Dendrix, capítulo 10.
- CALLENDER, G. G.; DAS, P.; RODRIGUEZ-BIGAS, M. A.; SKIBBER, J. M.; CRANE, C. H.; KRISHNAN, S.; DELCLOS, M. E.; FEIG, B. W. Local excision after preoperative chemoradiation results in an equivalent outcome to total mesorectal excision in selected patients with T3 rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(2):441.
- CAMMÀ, C.; GIUNTA, M.; FIORICA, F.; PAGLIARO, L.; CRAXÌ, A.; COTTONE, M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis; *JAMA*: 2000. Aug 23-30; 284(8):1008-15.
- CAMPOS-LOBATO, L. F. de; GEISLER, D. P.; LUZ, M. A. da; STOCCHI, L.; DIETZ, D.; KALADY, M. F. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: the impact of longer interval between chemoradiation and surgery. *J. Gastrointest. Surg.* 2011 Mar; 15(3):444-50. Epub 2010 Dec 8.

CHAN, A. K.; WONG, A.; JENKEN, D.; HEINE, J.; BUIE, D.; JOHNSON, D. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 61(3):665.

CIONINI, L.; SAINATO, A. A.; DE PAOLI et al. FINAL Results of randomized trial on adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation in rectal cancer *Radiother Oncol.* 2010; 96 (1 suppl); S113.

COLLETTE, L.; BOSSET, J. F.; DEN, D. M.; NGUYEN, F.; MINEUR, L.; MAINGON, P.; RADOSEVIC-JELIC, L.; PIÉRTART, M.; CALAIS, G. European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(28):4379.

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group. Disponível em: <<http://www.ecog.org/>>.

FIETKAU, R.; BARTEN, M.; KLAUTKE, G.; KLAR, E.; LUDWIG, K.; THOMAS, H.; BRINCKMANN, W.; FRIEDRICH, A.; PRALL, F.; HARTUNG, G.; KÜCHENMEISTER, U.; KUNDT, G. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis. Colon. Rectum.* 2006; 49(9):1284.

GARCIA-AGUILAR, J.; SMITH, D. D.; AVILA, K.; BERGSLAND, E. K.; CHU, P.; KRIEG, R. M. Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg.* 2011 Jul; 254(1):97-102. pmid PMID: 21494121.

GÉRARD, A.; BUYSE, M.; NORDLINGER, B.; LOYGUE, J.; PÈNE, F.; KEMPF, P.; BOSSET, J. F.; GIGNOUX, M.; ARNAUD, J. P.; DESAIVE, C. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg.* 1988; 208(5):606.

GÉRARD, J. P.; CONROY, T.; BONNETAIN, F.; BOUCHÉ, O.; CHAPET, O.; CLOSON-DEJARDIN, M. T.; UNTEREINER, M.; LEDUC, B.; FRANCOIS, E.; MAUREL, J.; SEITZ, J. F.; BUECHER, B.; MACKIEWICZ, R.; DUCREUX, M.; BEDENNE, L. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(28):4620.

GLIMELIUS, B.; OLIVEIRA, J. ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2009; 20 Suppl. 4:54.

GUILLEM, J. G.; CHESSIN, D. B.; SHIA, J.; MOORE, H. G.; MAZUMDAR, M.; BERNARD, B.; PATY, P. B.; SALTZ, L.; MINSKY, B. D.; WEISER, M. R.; TEMPLE, L. K.; COHEN, A. M.; WONG, W. D. Clinical examination following preoperative

chemoradiation for rectal cancer is not a reliable surrogate end point. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(15):3475.

HABR-GAMA, A.; PEREZ, R. O.; NADALIN, W.; SABBAGA, J.; RIBEIRO, U. Jr.; SILVA E SOUSA, A. H. Jr.; CAMPOS, F. G.; KISS, D. R.; GAMA-RODRIGUES, J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004; 240(4):711.

HABR-GAMA, A. Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy. *Colorectal Dis.* 2006; 8 Suppl. 3:21.

HIOTIS, S. P.; WEBER, S. M.; COHEN, A. M.; MINSKY, B. D.; PATY, P. B.; GUILLEM, J. G.; WAGMAN, R.; SALTZ, L. B.; WONG, W. D. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2002; 194(2):131.

HUH, J. W.; PARK, Y. A.; JUNG, E. J.; LEE, K. Y.; SOHN, S. K. Accuracy of endorectal ultrasonography and computed tomography for restaging rectal cancer after preoperative chemoradiation. *J. Am. Coll. Surg.* 2008; 207(1):7.

INCA - Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro. Câncer colorretal, 2008. Disponível em: <<http://www.inca.org.br>>.

KAHN, H.; ALEXANDER, A.; RAKINIC, J.; NAGLE, D.; FRY, R. Preoperative staging of irradiated rectal cancers using digital rectal examination, computed tomography, endorectal ultrasound, and magnetic resonance imaging does not accurately predict T0,N0 pathology. *Dis. Colon. Rectum.* 1997; 40(2):140.

KAPITEIJN, E; SURG, B. J. Impact of the introduction and training of TME on recurrence and survival in rectal cancer in the Netherlands, 2002, Sep 89 (9): 1142-9.

KIM, C. J.; YEATMAN, T. J.; COPPOLA, D.; TROTTI, A.; WILLIAMS, B.; BARTHEL, J. S.; DINWOODIE, W.; KARL, R. C.; MARCET, J. Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation. *Ann Surg.* 2001; 234(3):352.

LELE, S.; RADSTONE, D.; EREMIN, J.; KENDAL, R.; HOSIE, K. B. Prospective audit following the introduction of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer. *Br. J. Surg.* 2000; 87(1):97.

LIBUTTI, S. K.; TEPPER, J. E.; SALTZ, L. B. Section 13: rectal cancer. In: Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg AS. *Cancer: principles & practice of oncology*. 8^o edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p 1285-301.

MIGNANELLI, E. D.; CAMPOS-LOBATO, L. F. de; STOCCHI, L.; LAVERY, I. C.; DIETZ, D. W. Downstaging after chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: is there more (tumor) than meets the eye? *Dis. Colon. Rectum.* 2010 Jun; 53(6):960.

MINSKI, B. D.; MIES, C.; RECHT, A.; RICH, T. A.; CHAFFREY, J. T. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I. Patterns of failure and survival *Cancer.* 1988; 61(7):1408.

NCCN - National Comprehensive Cancer Network. Disponível em: <www.nccn.org>. Acesso em: 04 fev. 2011.

QUAH, H. M.; CHOU, J. F.; GONEN, M.; SHIA, J.; SCHRAG, D.; SALTZ, L. B.; GOODMAN, K. A.; MINSKY, B. D.; WONG, W. D.; WEISER, M. R. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation. *Cancer*. 2008; 113(1):57.

RICH, T.; GUNDERSON, L. L.; LEW, R.; GALDIBINI, J. J.; COHEN, A. M.; DONALDSON, G. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer*. 1983; 52(7):1317.

ROH, M. S.; COLANGELO, L. H.; O'CONNELL, M. J.; YOTHERS, G.; DEUTSCH, M.; ALLEGRA, C. J.; KAHLENBERG, M. S.; BAEZ-DIAZ, L.; URSINY, C. S.; PETRELLI, N. J.; WOLMARK, N. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(31):5124.

RUO, L.; TICKOO, S.; KLIMSTRA, D. S.; MINSKY, B. D.; SALTZ, L.; MAZUMDAR, M.; PATY, P. B.; WONG, W. D.; LARSON, S. M.; COHEN, A. M.; GUILLEM, J. G. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg*. 2002; 236(1):75.

RUO, L.; GUILLEM, J. G.; MINSKY, B. D.; QUAN, S. H.; PATY, P. B.; COHEN, A. M. Preoperative radiation with or without chemotherapy and full-thickness transanal excision for selected T2 and T3 distal rectal cancers. *Int. J. Colorectal Dis*. 2002; 17(1):54.

SAUER, R.; BECKER, H.; HOHENBERGER, W.; RODEL, C.; WITTEKIND, C.; FIETKAU, R.; MARTUS, P. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *N. Engl. J. Med*. 2004; (351): 1731-40.

SCHELL, S. R.; ZLOTECKI, R. A.; MENDENHALL, W. M.; MARSH, R. W.; VAUTHEY, J. N.; COPELAND, E. M. 3rd. Transanal excision of locally advanced rectal cancers downstaged using neoadjuvant chemoradiotherapy. *J. Am. Coll. Surg*. 2002; 194(5):584.

SEER - Surveillance, Epidemiology and End Results. Disponível em: <<http://seer.cancer.gov/>>.

STEPHENS, R. J.; THOMPSON, L. C.; QUIRKE, P.; STEELE, R.; GRIEVE, R.; COUTURE, J.; GRIFFITHS, G. O.; SEBAG-MONTEFIORE, D. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(27):4233.

VIKRAM, B. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N. Engl. J. Med*. 1997; 336(14):980.

WILLETT, C. G.; LEWANDROWSKI, K.; DONNELLY, S.; SHELLITO, P. C.; CONVERY, K.; ELISEO, R.; COMPTON, C. C. Are there patients with stage I rectal carcinoma at risk for failure after abdominoperineal resection? *Cancer*. 1992; 69(7):1651.

9) Anexos

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.

DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Castro, Rafael Amaral de.

Avaliação da resposta à quimiorradioterapia neoadjuvante em pacientes com adenocarcinomas retais / Rafael Amaral de Castro. – Botucatu : [s.n.], 2012

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Rogério Saad-Hossne

Capes: 40101045

1. Quimioterapia. 2. Radioterapia. 3. Reto – Câncer. 3. Intestino grosso – Câncer. 4. Adenocarcinoma.

Palavras-chave: Adjuvante; Câncer colorrectal; 5- Fluorouracil; 5-FU; Neoadjuvante; Quimiorradioterapia; Quimioterapia; Resposta patológica completa.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**TÍTULO DO ESTUDO: Avaliação da resposta à quimiorradioterapia neoadjuvante em pacientes com adenocarcinomas retais**

Venho, por meio deste, convidar ao(à) senhor(a), para participar de uma pesquisa que tem como objetivo avaliar a resposta ao seu tratamento (quimiorradioterapia neoadjuvante), utilizado em pacientes com adenocarcinomas retais.

Os resultados deste estudo poderão ajudar a prever se o paciente terá ou não boa resposta à quimioterapia. Com isso, poderemos selecionar melhor a necessidade ou não de realizar quimioterapia antes e após a cirurgia, além de aumentar o nosso entendimento sobre o câncer colorretal.

Para isto, gostaria de contar com a sua colaboração para autorizar a revisão do seu prontuário que encontra-se arquivado neste hospital. Informamos que **NÃO SERÁ REALIZADO NENHUM TESTE INVASIVO PARA A REALIZAÇÃO DESTA PESQUISA. ASSIM, NÃO SERÁ NECESSÁRIA A REALIZAÇÃO DE UMA NOVA BIÓPSIA OU RETIRADA DE SANGUE PARA A REALIZAÇÃO DESTA PESQUISA.**

O(A) senhor(a) tem a liberdade de fazer as perguntas que julgar necessárias durante todo o processo da pesquisa, com a garantia de que serão fornecidos os esclarecimentos solicitados. O(A) senhor(a) pode, a qualquer momento, se recusar ou se retirar da pesquisa sem qualquer forma de prejuízo. Fica também assegurado que a sua identidade será mantida como informação confidencial.

Eu, _____, fui informado(a) em detalhes sobre o estudo acima referido e compreendi seus objetivos. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Recebo uma cópia deste documento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, o que indica meu consentimento para participar deste estudo.

Botucatu ____/____/____

Assinatura da paciente

Assinatura do pesquisador ^{1, 2}

¹RAFAEL AMARAL DE CASTRO

Endereço: Centro de Tratamento Oncológico, Distrito de Rubião Jr, s/n – Botucatu

Cep: 18618-970 – telefone: 14-38116038 – email: racaralpes@hotmail.com

² Rogério Saad Hossne

Rua Tenente Silvio Besteti 366, V1 Padovan CEP 18607-690 tel: 3814 6170 e mail: saad@fmb.unesp.br