

**INFLUÊNCIA DA INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA ENTRE
INIBIDORES DE BOMBAS DE PRÓTONS E CAPECITABINA
NA RESPOSTA A QUIMIO E RADIOTERAPIA
NEOADJUVANTE EM CÂNCER DE RETO**

Marcelle Goldner Cesca

Dissertação de Mestrado apresentada à Fundação Antonio Prudente para a obtenção do título de mestre em Ciências; Área de concentração: Oncologia

Orientadora:

Dra. Rachel Simões Pimenta Riechelmann

Co-orientador:

Dr. Samuel Aguiar Jr

SÃO PAULO – SP

Março, 2022

FICHA CATALOGRÁFICA

Cesca, Marcelle.

Influência da interação medicamentosa entre inibidores de bombas de prótons e capecitabina na resposta a quimio e radioterapia neoadjuvante em câncer de reto / Marcelle Goldner Cesca. – São Paulo, 2022.

85f.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Rachel Simões Pimenta Riechelmann.

1. Interação medicamentosa. 2. Inibidores de bombas de prótons. 3. Capecitabina.

CDU 616

Nome: Goldner Cesca, Marcelle

Título: Influência da interação medicamentosa entre inibidores de bombas de prótons e capecitabina na resposta a quimio e radioterapia neoadjuvante em câncer de reto.

Aprovado em: 21 / 02 / 2022

Banca Examinadora

Dr. Virgílio Souza e Silva

Instituição: A.C. Camargo Cancer Center

Julgamento: Aprovado

Dr. Celso Abdon Lopes de Mello

Instituição: A.C. Camargo Cancer Center

Julgamento: Aprovado

Dra. Suilane Coelho Ribeiro Oliveira

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Piauí (UESPI)

Julgamento: Aprovado

“O importante é não parar de questionar. A curiosidade tem a sua própria razão para existir.”

Albert Einstein

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Marcela e Antônio, meus grandes amigos e exemplos, que nunca mediram esforços para meu desenvolvimento profissional e pessoal, tornando este e outros importantes momentos possíveis.

Ao meu irmão, Rhodrigo, por todo o amor, amizade, torcida, e pela significação de família.

Ao Marcelo, pelo companheirismo do dia a dia e pela construção gradativa do nosso lar e alicerce. Por trazer tranquilidade em períodos árduos e euforia naqueles de calmaria.

Aos meus mentores na pesquisa clínica, dra. Isabel Leite e dr. Noam Pondé, que me auxiliaram nos primeiros passos e me apresentaram diferentes etapas desta área pela qual tenho grande admiração e motivação em seguir.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, dra. Rachel Riechelmann, profissional e mulher inspiradora. Obrigada pelos ensinamentos técnicos relacionados ao tema e desenvolvimento desta tese, mas também sobre a importância das relações interpessoais, cooperação e trabalho em equipe.

Ao meu coorientador, dr Samuel Aguiar Jr., pela disponibilidade neste período e auxílio para que eu pudesse concluir esta etapa.

A todos que dedicadamente contribuíram com dados de suas instituições na América Latina, possibilitando aumentar a representatividade e a concretização deste estudo: dra. Erika Ruiz do Instituto Nacional de Cancerología do México, drs. Rui Weschenfelder e Nathalia D'Agostini do Hospital Moinhos de Vento, dra. Soledad Iseas do Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo, dra. Renata D'Alpino do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, dr. Allan Pereira do Hospital Sírio Libanês de Brasília, e drs. Romina Luca e Juan O'Connor do Instituto Alexander Fleming.

A todos que não citei, mas que direta ou indiretamente permitiram a realização deste trabalho.

RESUMO

Cesca, Marcelle Goldner. **Influência da interação medicamentosa entre inibidores de bombas de prótons e capecitabina na resposta a quimio e radioterapia neoadjuvante em câncer de reto.** [Dissertação de Mestrado]. São Paulo, Fundação Antonio Prudente, 2022.

INTRODUÇÃO: A capecitabina é uma fluoropirimidina oral muitas vezes preferida ao 5-fluorouracil endovenoso no tratamento neoadjuvante do câncer de reto. Estudos prévios demonstraram possível interação medicamentosa entre capecitabina e inibidores de bombas de prótons (IBP), impactando negativamente em desfechos oncológicos. Os dados sobre o impacto desta interação na resposta ao tratamento neoadjuvante para o câncer de reto são escassos.

OBJETIVOS: Avaliar o efeito da possível interação medicamentosa entre capecitabina e IBP na resposta patológica após neoadjuvância com capecitabina e radioterapia para o câncer de reto. Avaliar uma segunda coorte de pacientes tratados com 5-fluorouracil na neoadjuvância.

MÉTODOS: Estudo retrospectivo, multicêntrico na América Latina, incluindo pacientes com câncer de reto estágio II ou III tratados na neoadjuvância com capecitabina e radioterapia. Na segunda coorte, incluímos pacientes tratados no A.C. Camargo Cancer Center com 5-fluorouracil e radioterapia. Dados foram obtidos de prontuários de instituições membros da Sociedad Latino Americana de Oncología Gastrointestinal. A resposta patológica foi considerada como completa (ypRC) ou completa + parcial (ypRC+RP) de acordo com os critérios do *American Joint Committee on Cancer*. O uso de IBP foi considerado em qualquer momento da neoadjuvância, desde que em concomitância à capecitabina ou ao 5-fluorouracil. Estatística descritiva determinou o desfecho primário. Comparou-se variáveis categóricas pelos testes de Fisher ou qui-quadrado. Regressões logísticas determinaram os fatores associados à resposta patológica. Variáveis tempo-para-o-evento foram descritas por curvas de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de Log-rank não-ajustado. Considerou-se os valores de p inferiores a 0,05 estatisticamente significantes. **RESULTADOS:** Entre fevereiro de 2010 e novembro de 2020, 251 pacientes tratados com capecitabina foram incluídos. A mediana de idade ao diagnóstico foi 58 anos e a maioria era do sexo masculino (59,0%), com comorbidades (59,4%) e ECOG \geq 1 (65,3%). Os tumores eram predominantemente de estágio III (80,1%), moderadamente diferenciados (66,9%) e localizados distalmente (53,4%). O tratamento neoadjuvante total (TNT) foi empregado para 18,3%. 51 (20,6%) usaram IBP durante a neoadjuvância: 62,7% por mais de 50% do tempo da neoadjuvância. As taxas de ypRC e ypRP

foram de 25,1% e 51,4%, respectivamente. O uso de IBP não teve associação estatisticamente significativa com as taxas de ypRC e ypRC+ypRP (29,4% *versus* 19,5%, p=0,13; e 76,5% *versus* 72,0%; p=0,60). Diferenças em ypRC ou ypRC+RP também não foram visualizadas na população sem TNT: 72,5% de ypRC+RP para o grupo IBP *versus* 70,9% para o sem IBP (p=1,00) e 20,0% *versus* 17,6% de ypRC. A resposta clínica se associou à maior resposta patológica nas análises multivariadas. Na coorte 2, com 196 pacientes tratados com 5-FU na neoadjuvância, as taxas de ypRC e ypRP observadas foram de 26,0% e 53,1%, respectivamente. O uso de IBP também não impactou na ypRC (25,0% *versus* 26,4%, p=1,00) e na ypRC+RP (86,5% *versus* 76,4%, p=0,16). **CONCLUSÃO:** O uso de IBP concomitante à capecitabina ou 5-fluorouracil não influenciou a resposta patológica nestas coortes de pacientes com câncer de reto. Estudos futuros são necessários, mas diante das evidências literárias atuais, acreditamos que aqueles que tenham indicação formal de IBP por patologias concomitantes, o uso parece seguro.

PALAVRAS-CHAVE: capecitabina; neoplasias retais; inibidores da bomba de prótons; interações droga-droga.

ABSTRACT

Cesca, Marcelle Goldner. **Influence of drug-drug interaction between proton pump inhibitors and capecitabine in the response of neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer.** [Master's degree dissertation]. São Paulo, Fundação Antonio Prudente, 2022.

BACKGROUND: Capecitabine is an oral fluoropyrimidine usually preferable rather than the intravenous 5-Fluorouracil for the neoadjuvant treatment of rectal cancer. Previous trials evidenced a potential drug-drug interaction between capecitabine and proton-pump inhibitors (PPI), with a negative impact on oncology outcomes. There is scarce data of such effect in the neoadjuvant setting of rectal tumors. **OBJECTIVES:** To evaluate the impact of a potential drug-drug interactions between capecitabine and PPI on the pathological response after chemoradiation with capecitabine for rectal cancer. To evaluate a second cohort of patients treated with neoadjuvant 5-fluorouracil and radiation. **METHODS:** Retrospective, Latin-American multicenter study, including rectal cancer patients, stage II or III, treated with neoadjuvant chemoradiotherapy with capecitabine. For the 5-fluorouracil control group, patients treated with 5-fluorouracil chemoradiotherapy at A.C. Camargo Cancer Center were included. Data were retrieved from medical records of the study sites, members of the Sociedad Latino Americana de Oncología Gastrointestinal (SLAGO). Pathological response was considered as complete (ypCR) or complete + partial (ypPR) according to *American Joint Committee on Cancer*. PPI use was considered at any time during neoadjuvant period if concomitant to capecitabine or 5-fluorouracil. Descriptive statistics were used to describe the primary endpoint. Categorical variables were compared with chi-squared or Fisher test. Binary logistic regression was used for determining factors associated with pathological response. Time-to-event variables were described with Kaplan-Meier curves and compared by Log-rank test. p values < 0.05 were considered statistically significant. **RESULTS:** From February 2010 to November 2020, 251 patients treated with capecitabine were included. The median age at diagnosis was 58 years; most were men (59.0%), with an ECOG performance status 1 or more (65.3%), and presented a comorbidity (59.4%). Rectal tumors were predominantly stage III (80.1%), moderately differentiated (66.9%), with a distal location (53.4%). 18.3% were treated with total neoadjuvant chemotherapy. Only 51 patients (20.6%) used PPI during neoadjuvant therapy: 62.7% used PPI for > 50% of the treatment time. The rates of ypCR and ypPR were 25.1% and 51.4%, respectively. PPI use was not associated with improved or lower ypCR and

ypCR/ypPR rates (29.4% vs 19.5%, $p=0.13$; and 76.5% vs 72.0%, $p=0.60$). Difference in ypCR/ypPR were also not seen in the non-TNT population: 71.5% of ypCR+PR for the PPI group versus 70.9% for the non-PPI ($p=1.00$), and 20.0% versus 17.6% of ypCR. The clinical response was associated with ypCR and ypCR/ypPR in the multivariable analyses. In the cohort 2, with 196 patients treated with neoadjuvant 5-FU, the rates of ypCR and ypPR were 26.0% and 53.1%, respectively. The PPI intake did not influence the ypCR (25.0% versus 26.4%, $p=1.00$) or in the ypCR + PR (86.5% versus 76.4%, $p=0.16$) **CONCLUSION:** PPI utilization concomitant to capecitabine or 5-fluorouracil did not influence pathological response in these cohorts of rectal cancer patients. Further trials are needed, but considering the current literature, we believe that for those with concomitant pathologies that require PPI intake, the use of PPI appears to be safe.

KEYWORDS: capecitabine; rectal neoplasm; proton-pump inhibitors; drug-drug interactions.

LISTA DE FIGURAS

<u>Figura 1</u> : Divisões do reto: alto, médio e baixo. Adaptado e traduzido de DeVita	2
<u>Figura 2</u> : Metabolização da capecitabina. Traduzido e adaptado de Ishikawa et al	7
<u>Figura 3</u> : Desenho do estudo	15
<u>Figura 4</u> : População do estudo - coorte principal	21
<u>Figura 5</u> : Uso de IBP na coorte principal	22
<u>Figura 6</u> : Sobrevida livre de doença na coorte principal	38
<u>Figura 7</u> : Sobrevida global na coorte principal	38
<u>Figura 8</u> : Eventos adversos na coorte principal	40
<u>Figura 9</u> : Eventos adversos na população sem TNT da coorte principal	40
<u>Figura 10</u> : Tempo de hospitalização na coorte principal	41
<u>Figura 11</u> : População da coorte de 5-fluorouracil	43
<u>Figura 12</u> : Uso de IBP na coorte de 5-FU	44
<u>Figura 13</u> : Sobrevida livre de doença e sobrevida global na coorte de 5-FU	50
<u>Figura 14</u> : Eventos adversos \geq G3 na coorte de 5-FU	52
<u>Figura 12</u> : Tempo de hospitalização na coorte de 5-FU	52

LISTA DE TABELAS

<u>Tabela 1</u> : Estadiamento do câncer de reto segundo a oitava edição do AJCC	3
<u>Tabela 2</u> : Ionização teórica da capecitabina de acordo com o pH gástrico. Traduzido e adaptado de Cheng et al.	9
<u>Tabela 3</u> : Dados farmacocinéticos da associação de rabeprazol e capecitabina	10
<u>Tabela 4</u> : Associação de IBP e capecitabina e desfechos oncológicos	12
<u>Tabela 5</u> : Características da população da coorte principal e comparação entre os usuários e não usuários de IBP	23
<u>Tabela 6</u> : Características do tratamento neo e adjuvante na coorte principal e comparação entre os usuários e não usuários de IBP	24
<u>Tabela 7</u> : Características da população sem TNT na coorte principal e comparação entre os usuários e não usuários de IBP	25
<u>Tabela 8</u> : Resposta clínica à terapia neoadjuvante na coorte principal	27
<u>Tabela 9</u> : Resposta patológica à terapia neoadjuvante na coorte principal	27
<u>Tabela 10</u> : Fatores associados à resposta patológica completa na coorte principal - análises univariadas	28
<u>Tabela 11</u> : Fatores associados à resposta patológica completa na coorte principal - análises multivariadas	30
<u>Tabela 12</u> : Fatores associados à resposta patológica completa na população sem TNT na coorte principal - análises univariadas	31
<u>Tabela 13</u> : Fatores associados à resposta patológica completa na população sem TNT na coorte principal - análises multivariadas	32
<u>Tabela 14</u> : Fatores associados à resposta patológica completa + parcial na coorte principal - análises univariadas	33
<u>Tabela 15</u> : Fatores associados à resposta patológica completa + parcial na coorte principal - análises multivariadas	34
<u>Tabela 16</u> : Fatores associados à resposta patológica completa + parcial na população sem TNT na coorte principal - análises univariadas.....	35
<u>Tabela 17</u> : Fatores associados à resposta patológica completa + parcial na população sem TNT na coorte principal - análises multivariadas	37
<u>Tabela 18</u> : Eventos adversos \geq G3 na coorte principal e comparação entre os usuários e não usuários de IBP	39

<u>Tabela 19</u> : Hospitalização na coorte principal e comparação entre os usuários e não usuários de IBP	41
<u>Tabela 20</u> : Redução de dose ou pausa de capecitabina por toxicidade na coorte principal e comparação entre os usuários e não usuários de IBP	42
<u>Tabela 21</u> : Redução de dose ou pausa de capecitabina por toxicidade na coorte principal e comparação entre os usuários e não usuários de IBP – população sem TNT	42
<u>Tabela 22</u> : Características da coorte 2 de 5-FU e comparação entre os usuários e não usuários de IBP	44
<u>Tabela 23</u> : Resposta clínica e patológica à terapia neoadjuvante na coorte 2 de 5-FU	46
<u>Tabela 24</u> : Fatores associados à resposta patológica completa na coorte 2 de 5-FU	47
<u>Tabela 25</u> : Fatores associados à resposta patológica completa + parcial na coorte 2 de 5-FU	48
<u>Tabela 26</u> : Eventos adversos \geq G3 e hospitalização associados ao tratamento com 5-FU neoadjuvante e comparação entre os usuários e não usuários de IBP	51
<u>Tabela 27</u> : Redução de dose ou pausa de 5-FU por toxicidade e comparação entre os usuários e não usuários de IBP	53
<u>Tabela 28</u> : Resposta patológica completa com quimiorradioterapia neoadjuvante na literatura	55
<u>Tabela 29</u> : Associação de IBP e 5-fluorouracil e desfechos oncológicos	59

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

a: anos

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

cm: Centímetros

Cap: Capecitabina

CAPOX: Capecitabina + oxaliplatina

cDE: Doença estável clínica

Cmax: Pico de concentração máxima

cPD: Progressão de doença clínica

CRC: Carcinoma colorretal

cRC: Resposta clínica completa

cRP: Resposta clínica parcial

cSG: Sobrevida global após a cirurgia

cSLD: Sobrevida livre de doença após a cirurgia

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

DPD: Diidropirimidina deidrogenase

dThdPase: Timidina fosforilase

EA: Eventos adversos

ECOG: *performance status* segundo o *Eastern Cooperative Oncology Group*

FOLFIRINOX: 5-fluorouracil + irinotecano + oxaliplatina

FOLFOX: 5-fluorouracil + oxaliplatina

G3: grau 3

IBP: Inibidores de bombas de prótons

IBP>50: Uso de inibidores de bombas de prótons por mais de 50% da neoadjuvância

iH2: Inibidor H2

IMRT: Radioterapia com intensidade modulada

h: Horas

HR: *Hazard ratio*

m: Meses

N: número de participantes

neo: neoadjuvante

Omeprazol: Omeprazol.

OR: *Odds ratio*

QTRT: Quimiorradioterapia

Retrospec: retrospectivo

RT: radioterapia

sem: Semanas

SLAGO: Sociedad Latino Americana de Oncología Gastrointestinal

SMP: Síndrome mão-pé

SG: Sobrevida global

SLD: Sobrevida livre de doença

SLP: Sobrevida livre de progressão

TCO: transportadores de cátions orgânicos

tmax: Tempo para atingir a concentração máxima

TNT: Terapia neoadjuvante total

TR: Taxa de resposta

UTI: Unidade de terapia intensiva

XELIRI: Capecitabina + irinotecano

ypDE: Doença estável patológica

ypPD: Progressão de doença patológica

ypRC: Resposta patológica completa

ypRP: Resposta patológica completa

3D: tridimensional

5-DFCR: 5'-deoxi-fluorocitidina

5-DFUR: 5'-deoxi-fluorouridina

5-FU: 5-fluorouracil

5-FUa: 5-fluorouracil, metabólito ativo da capecitabina

95%IC: Intervalo de confiança de 95%

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Introdução ao câncer de reto	2
1.2. Tratamento neoadjuvante do câncer de reto localmente avançado	3
1.3. Interações medicamentosas	6
2. OBJETIVOS	14
2.1. Objetivo primário	14
2.2. Objetivos secundários	14
3. MATERIAIS E MÉTODOS	15
3.1. Desenho do estudo	15
3.2. Participantes do estudo	16
3.3. Variáveis de interesse	17
3.4. Desfechos	18
3.5. Análises estatísticas	20
4. RESULTADOS	21
4.1. População da coorte principal	21
4.2. Resposta clínica na coorte principal	26
4.3. Resposta patológica na coorte principal	27
4.4. Análises de sobrevida na coorte principal	38
4.5. Toxicidade ao tratamento na coorte principal	39
4.6. Análises da coorte de 5-fluorouracil	43
5. DISCUSSÃO	54
5.1. Uso de inibidores de bombas de prótons	54
5.2. Taxas de resposta patológica completa	55
5.3. Interação medicamentosa entre IBP e capecitabina	56
5.4. Interação medicamentosa entre IBP e 5-fluorouracil	58
5.5. Toxicidade ao tratamento e IBP	59
5.6. Limitações do estudo	60
5.7. Pontos importantes do estudo	60
6. CONCLUSÕES	62
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

1. INTRODUÇÃO

O câncer de reto é o sétimo tumor mais incidente no mundo, correspondendo a cerca de 3,8% das neoplasias malignas diagnosticadas em 2020 e a um terço dos tumores colorretais^{1,2}.

A terapia padrão para os pacientes com câncer retal com estadios II e III consiste em quimioterapia baseada em fluoropirimidina em concomitância à radioterapia, seguida de cirurgia e quimioterapia adjuvante. Mais recentemente, o tratamento neoadjuvante total tem se difundido nos centros oncológicos^{3,4}. A capecitabina é uma pró-droga do 5-fluorouracil, cuja ativação envolve três processos de conversão enzimática, sendo o primeiro em nível hepático e o último em nível celular do tumor⁵. Foi demonstrada atividade semelhante da capecitabina ao 5-fluorouracil infusional no cenário neoadjuvante de tumores de reto e, por sua comodidade de uso e possível associação com menor recorrência à distância, muitas vezes é preferida ao esquema endovenoso^{6,7}.

Com o advento dos quimioterápicos orais, alguns estudos tentaram avaliar a influência de interações medicamentosas nos desfechos oncológicos, mas se trata de tema ainda pouco explorado⁸. Os pacientes oncológicos são mais susceptíveis a interações medicamentosas devido à frequente polifarmácia e às alterações farmacocinéticas inerentes ao câncer e seu tratamento (edema, hipoalbuminemia, mucosite, entre outros)^{8,9}.

A interação medicamentosa proposta entre a capecitabina e os inibidores de bombas de prótons (IBP) é farmacocinética e teoricamente culmina com redução da absorção e dissolução do quimioterápico, devido à alcalinização do pH gástrico^{10,11}. Embora sem comprovação *in vitro* ou por estudos de farmacocinética, esta combinação demonstrou impacto em desfechos oncológicos em subanálises de estudos prospectivos e em estudos retrospectivos¹⁰⁻¹³. O impacto negativo em sobrevida global e sobrevida livre de progressão e recorrência em dois estudos publicados em 2016 por Chu et al., e Sun et al., levou à recomendação para se evitar a associação de IBP e capecitabina por duas bases de dados de interações medicamentosas¹⁰⁻¹². Esta temática é, porém, ainda incerta. Os achados não foram reproduzidos na maioria dos estudos em câncer colorretal e alguns sugerem, inclusive, benefício em sobrevida livre de recorrência quando os IBP são utilizados^{14,15}.

Tendo em vista o uso frequente de capecitabina em concomitância à radioterapia na neoadjuvância para o câncer de reto localmente avançado, e as evidências citadas sobre a possível interação medicamentosa entre capecitabina e IBP, este estudo visa avaliar retrospectivamente se esta interação impacta em desfechos oncológicos neste subgrupo específico de pacientes

1.1. Introdução ao câncer de reto

O câncer de reto é o sétimo tumor mais incidente no mundo, correspondendo a cerca de 3,8% das neoplasias malignas diagnosticadas em 2020 e a um terço dos tumores colorretais^{1,2}. Predomina no sexo masculino, com um risco cumulativo de ocorrência durante a vida estimado em 1,2% para homens e 0,65% para mulheres em 2020¹.

Na América Latina, o câncer colorretal é o terceiro mais incidente e a segunda causa de mortalidade¹⁶. No ano de 2020, foram reportados 17.273 óbitos por câncer de reto na América Latina, representando 5,1% das mortes por esta neoplasia no mundo¹. A incidência dos tumores colorretais é crescente ao longo dos anos e tem como principais fatores de risco ambientais aspectos dietéticos, como dieta pobre em cálcio, leite e fibras, e o uso de álcool¹⁷.

A histologia predominante do câncer de reto é o adenocarcinoma. Sua localização é definida como em reto baixo, médio e alto, de acordo com a distância da lesão tumoral em relação à borda anal ou à linha pectínea, conforme ilustrado na figura 1. As lesões de reto baixo são aquelas situadas de 2 a 3 centímetros (cm) até 6 a 7cm da borda anal (ou até 5cm da linha pectínea); as de reto médio, de 6 a 7cm até 10 a 12 cm da borda anal (ou de 5 a 10cm da linha pectínea); e as de reto alto, de 10 a 12cm até 15 a 17cm da borda anal (ou de 10 a 15cm da linha pectínea). O reto baixo e o médio correspondem às porções do órgão sem revestimento peritoneal¹⁸.

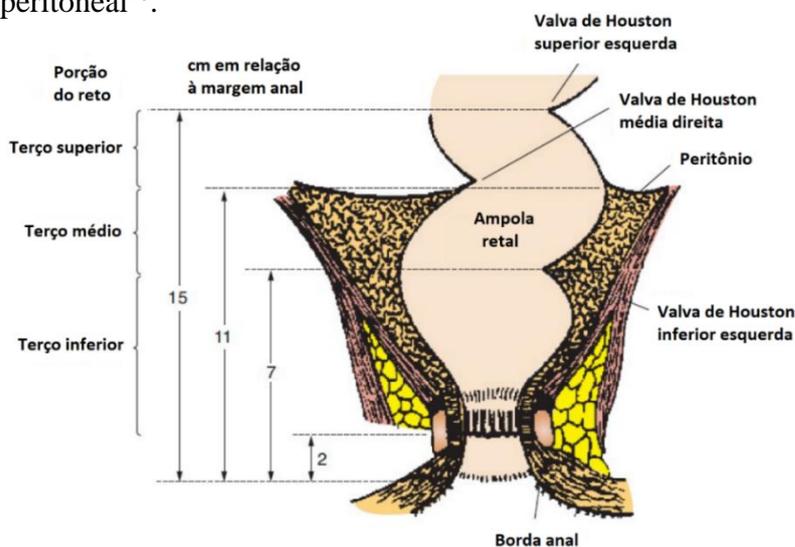


Figura 1: Divisões do reto: alto, médio e baixo. Adaptado e traduzido de DeVita¹⁸.

O estadiamento do câncer retal visa avaliar sua extensão para a definição do prognóstico e para adoção do melhor tratamento. Em geral, recomenda-se a realização da colonoscopia, ressonância nuclear magnética de pelve, tomografia computadorizada de tórax e tomografia ou ressonância de abdome superior¹⁹. Utiliza-se mais comumente os critérios do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) para a determinação do estadiamento. A Tabela 1 demonstra de

forma resumida o estadiamento do câncer de reto segundo a oitava edição do AJCC²⁰.

Tabela 1: Estadiamento do câncer de reto segundo a oitava edição do AJCC²⁰

T: tumor primário	N: linfonodos regionais	M: metástase à distância	Estadiamento
Tx: tumor primário não acessível	Nx: linfonodos não acessíveis	M0: ausência de metástase	0: Tis N0 M0
Tis: carcinoma <i>in situ</i> (restrito à lâmina própria)	N0: ausência de acometimento linfonodal	M1: metástase presente	I: T1-T2 N0 M0
T1: invasão da submucosa	N1: 1 a 3 linfonodos positivos ou qualquer depósito tumoral locorregional		II: T3-T4 N0 M0
T2: invasão da camada muscular própria			III: qualquer T, N1-2 M0
T3: invasão além da muscular própria, até os tecidos pericólicas	N2: ≥ 4 linfonodos acometidos		IV: qualquer T e N, M1
T4: invasão do peritônio visceral ou de órgãos e estruturas adjacentes			

AJCC: American Joint Committee on Cancer

1.2. Tratamento neoadjuvante do câncer de reto localmente avançado

O estadiamento clínico (tabela 1) e a localização do câncer de reto são essenciais para definir o emprego da terapia neoadjuvante.

Os tumores de reto alto, localizados acima da reflexão peritoneal, são tratados em geral como os tumores de cólon, para os quais é indicada a cirurgia como terapia inicial na ausência de metástases^{3,4}.

A terapia neoadjuvante, envolvendo pelo menos quimioterapia e radioterapia, é indicada para a maioria dos tumores de reto baixo e médio com estadiamento clínico II e III^{3,4}. A ausência do revestimento seroso local se associa a altas taxas de recorrência locorregional, variando de 6% a 65% quando a cirurgia é empregada de forma isolada^{21,22}. Evolutivamente, a excisão total do mesorreto e a terapia neo/adjuvante auxiliaram na obtenção de maiores taxas de sobrevida livre de doença (especialmente relacionada à redução da recorrência local) no câncer de reto localmente avançado^{21,23-25}.

1.2.1. Quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes para o câncer de reto

A quimiorradioterapia adjuvante baseada em 5-fluorouracil para o câncer de reto com estadiamento II e III demonstrou benefício em sobrevida livre de recorrência, tanto local quanto à distância, e em sobrevida global, em relação à cirurgia isolada ou cirurgia associada à radioterapia adjuvante^{21,24}. A toxicidade deste tratamento, porém, não é desprezível, com taxas de não completude do tratamento de até 45%²⁴.

Conforme demonstrado em metanálise englobando dados de seis estudos clínicos, a quimiorradioterapia neoadjuvante se associou a maiores taxas de resposta patológica completa e menor recorrência local em relação à radioterapia isolada (redução absoluta de cerca de 8% na recorrência local). A quimioterapia empregada nos estudos foi 5-FU, isolado ou em combinação, e a radioterapia com cursos curtos ou longos²³. Não houve, porém, incremento de sobrevida global ou livre de doença, ou mesmo menor taxa de recorrência à distância ou maior preservação de esfíncter^{23,26,27}. As toxicidades agudas predominam para o braço de combinação, sem diferença em toxicidade tardia ou complicações pós-operatórias entre os grupos²³.

Em comparação à quimiorradioterapia adjuvante, a neoadjuvante se associou a menores taxas de recorrência local. Não houve diferença em recorrências à distância ou sobrevida global entre as duas modalidades terapêuticas²⁸. A terapia neoadjuvante relacionou-se ainda à menor ocorrência de eventos adversos (especialmente diarreia e complicações na anastomose) e à maior taxa de preservação do esfíncter anal. Observou-se também, maior completude do tratamento, sendo de cerca de 90-92% para a neoadjuvância e 50-54% para a adjuvância²⁹.

Diante do exposto, a quimioterapia neoadjuvante baseada em fluoropirimidina associada à radioterapia, tornou-se o tratamento padrão para o câncer de reto com estadiamento II e III.

1.2.1.1. Comparações entre capecitabina e 5-fluorouracil neoadjuvante

A capecitabina, que é uma fluoropirimidina oral, demonstrou equivalência ao 5-FU em concomitância à radioterapia neoadjuvante para o câncer de reto e, por sua facilidade posológica, muitas vezes é um esquema preferido^{6,7}.

Dois estudos comprovaram a não-inferioridade da capecitabina neoadjuvante em comparação ao 5-fluorouracil, em relação à sobrevida global. A sobrevida livre de doença e taxa de resposta patológica completa também foram similares para ambas fluoropirimidinas. Os eventos adversos diferiram entre os dois tratamentos, com maiores taxas de síndrome-mão-pé, diarreia, fadiga e retite para a capecitabina^{6,7}. A adoção da dose de 1650mg/m²/dia apenas nos dias da radioterapia reduziu as toxicidades associadas à droga oral⁷. Hofheinz et al.,

sugeriram ainda uma tendência à superior sobrevida global, sobrevida livre de doença e recorrência à distância a favor da capecitabina. Os tratamentos são considerados como equivalentes pela comunidade científica.

1.2.2. Tratamento neoadjuvante total

Recentemente, a adoção do chamado tratamento neoadjuvante total (TNT) se tornou padrão em diversos centros para o câncer de reto estadio III e alguns tumores com estadio II. Ele consiste no emprego de quimioterapia em dose sistêmica neoadjuvante, prévia ou posteriormente à radioterapia, a qual pode ser associada à quimioterapia com dose radiosensibilizante ou não. O racional para a intensificação do tratamento anterior à cirurgia é o aumento na taxa de resposta patológica completa e na taxa de completude da terapia sistêmica, com potencial redução da recorrência à distância. O advento da estratégia de *watch and wait* para tumores de reto baixo visando a preservação esfinteriana reforça o interesse na terapia neoadjuvante total^{30,31}.

Os resultados dos estudos RAPIDO e PRODIGE-23 foram considerados como alteradores de conduta, sendo as principais publicações sobre o tema na atualidade^{32,33}. Ambos os estudos tinham como critério de inclusão pacientes com estadios clínicos II e III, mas no PRODIGE-23, era necessário que os pacientes com estadiamento II possuísem tumor cT4 (cT3N0 eram incluídos no RAPIDO). A porcentagem de pacientes randomizados com linfonodos clinicamente positivos foi em torno de 90% nos dois estudos e de tumores cT4, de 18% no PRODIGE-23 e 30% no RAPIDO. No estudo PRODIGE-23, o esquema FOLFIRINOX (5-FU + irinotecano + oxaliplatina) foi empregado por seis ciclos, seguido de quimiorradioterapia com capecitabina na neoadjuvância no grupo experimental. O grupo controle realizou a quimiorradioterapia neoadjuvante convencional. FOLFOX (5-FU + oxaliplatina) ou capecitabina isolada adjuvantes foram administrados em ambos os grupos, por 3 meses no experimental e 6 meses no grupo controle³². No estudo RAPIDO, a radioterapia de curto período foi seguida por 4,5 meses de quimioterapia neoadjuvante com CAPOX (capecitabina + oxaliplatina) ou FOLFOX no grupo experimental, sem o emprego de tratamento adjuvante. No grupo controle, a quimiorradioterapia neoadjuvante com capecitabina e adjuvância com 6 meses de CAPOX ou FOLFOX (opcional) foram empregadas³³. Embora com critérios de inclusão e estratégias de tratamento distintos, ambos demonstraram incremento na taxa de resposta completa de cerca de 15% em valores absolutos, com taxas de resposta completa patológicas de 28% para o grupo experimental. Houve também redução absoluta do risco de

recorrência de 7% a favor do TNT (HR 0,75 no estudo RAPIDO e 0,69 no PRODIGE-23), majoritariamente devido redução de recorrência à distância, sem incremento em sobrevida global nas análises com seguimento de aproximadamente 4 anos^{32,33}.

1.3. Interações medicamentosas

A interação medicamentosa consiste na interação farmacológica de uma medicação com outro medicamento, droga, alimento, substância natural ou excipiente, culminando com a alteração de efeito clínico de um ou ambos³⁴. Esta alteração pode significar a potencialização ou redução da atividade da droga, ou mesmo o surgimento um efeito distinto do esperado⁹.

Os pacientes oncológicos têm vulnerabilidade particular às interações medicamentosas, seja porque muitos são idosos, pela polifarmácia envolvida na terapia antineoplásica, ou mesmo por alterações farmacocinéticas consequentes do tumor/terapia oncológica (alterações absorptivas por mucosite, diarreia, estase gástrica ou lesões no trato gastrointestinal; alterações de distribuição por derrames cavitários, edema, hipoalbuminemia)^{8,9}. Estima-se que 12% a 63% dos pacientes oncológicos estejam sujeitos a interações medicamentosas, as quais são responsáveis por 2% das hospitalizações e 3,8% dos óbitos nesta população^{8,35,36}.

1.3.1. Tipos de interações medicamentosas

As interações medicamentosas podem ser farmacocinéticas, farmacodinâmicas, farmacológicas ou uma combinação dos mecanismos^{9,34}.

(1) Interações farmacocinéticas: envolvem alterações nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e/ou eliminação^{9,34};

(2) Interações farmacodinâmicas: competição das duas medicações/substâncias pelo mesmo alvo terapêutico ou mesmo sítio de ligação, culminando com sinergismo ou antagonismo^{9,34};

(3) Interações farmacológicas: interferências físicoquímicas, como, por exemplo, incompatibilidade com o frasco de diluição³⁴.

1.3.2. Interação medicamentosa entre capecitabina e inibidores de bombas de prótons

A interação medicamentosa proposta entre a capecitabina e os IBP é farmacocinética. A alcalinização do pH gástrico pelos IBP teoricamente teria o potencial de reduzir a absorção e dissolução do quimioterápico oral, reduzindo sua efetividade^{10,11}.

Os dados sobre esta interação são conflitantes na literatura.

1.3.2.1. Mecanismo de ação da capecitabina

A capecitabina é uma fluoropirimidina oral, que sofre metabolização envolvendo três processos enzimáticos, até sua ativação seletiva a 5-fluorouracil (5-FUa) no leito tumoral. Após ingestão e absorção gastrointestinal (gástrica e no intestino delgado) em sua forma intacta, a capecitabina atinge o fígado pela circulação portal, onde ocorre a primeira etapa metabólica, sendo convertida a 5'-deoxi-fluorocitidina (5-DFCR) pela carboxilesterase. Posteriormente, ainda em nível hepático ou já no leito tumoral, a conversão de 5-DFCR a 5'-deoxi-fluorouridina (5-DFUR) é mediada pela enzima citidina deaminase. Finalmente, a conversão de 5-DFUR ao metabólito ativo 5-FUa no leito tumoral é catalisada por uma enzima primordialmente expressa pelos tumores, a timidina fosforilase (dThdPase)^{5,37}. A ativação seletiva da capecitabina se associa a concentrações de seu metabólito ativo no leito tumoral até 127 vezes superiores às aquelas no plasma e 22 vezes superiores às musculares em modelos animais³⁷.

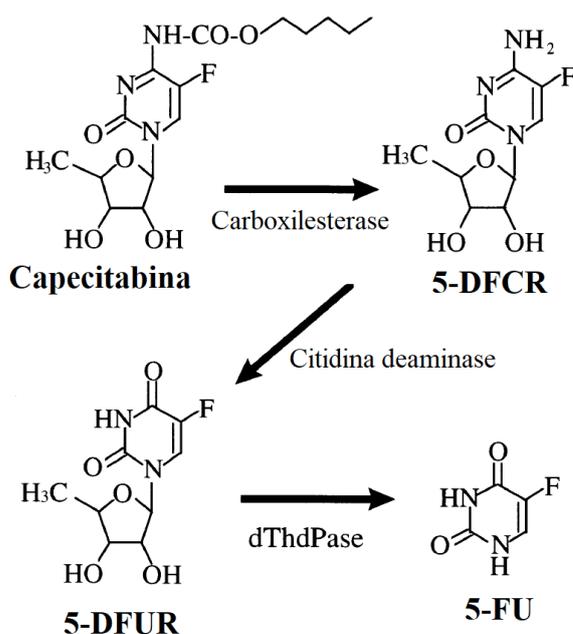


Figura 2: Metabolização da capecitabina. Traduzido e adaptado de Ishikawa et al³⁷.

Uma vez ativado, o 5-fluorouracil tem como mecanismos de ação o bloqueio da enzima timidilato sintetase, interferindo na redução dos folatos e na síntese de pirimidinas; a incorporação ao DNA e RNA; e a ativação de mecanismos pró-apoptóticos no tumor. O 5-FUa então é catabolizado pela diidropirimidina deidrogenase (DPD), possibilitando a eliminação de seus produtos de degradação principalmente pelos rins³⁸.

A capecitabina deve ser administrada em duas tomadas diárias, com água e cerca de 30 minutos após a alimentação, dada sua alta instabilidade em pH gástrico extremamente ácido

(pH=1). A droga atinge o pico de concentração plasmática cerca de 2 horas após sua ingestão oral. Seus metabólitos têm meia-vida curta, incluindo os tóxicos, e não se acumulam no plasma ao longo do tempo de uso, com exceção do metabólito ativo 5-FUa, que atinge maiores concentrações ao final de cada ciclo^{5,39}.

A efetividade da capecitabina foi demonstrada para diversos subtipos tumorais, sendo um quimioterápico amplamente empregado em oncologia.

1.3.2.2. Mecanismo de ação dos inibidores de bombas de prótons

Os IBP têm como função a supressão da acidez gástrica. São pró-drogas com propriedades ácidas, que se convertem a suas formas ativas, as sulfonamidas ou ácido sulfônico, nas células parietais do estômago. Estas então, ligam-se à subunidade α da enzima H^+/K^+ ATPase, ocasionando o bloqueio irreversível da bomba gástrica e a alcalinização do pH local⁴⁰. Após atuação, os IBP sofrem metabolização oxidativa hepática via enzimas do complexo CYP para eliminação⁴¹.

Os IBP são disponíveis em formulações orais e venosas e os atualmente comercializados são o omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol e dexlansoprazol. É recomendada sua administração em jejum, dado que a ativação destas drogas é mais rápida em pH ácido (1,3 a 4,6 minutos em pH de 1,2)^{40,41}.

Os IBP estão entre as medicações mais prescritas no mundo, com prevalência de uso em torno de 15% em estudos populacionais⁴²⁻⁴⁴. Em pacientes oncológicos, a utilização é ainda mais frequente, variando de 20% a 33%, com prevalência superior nos pacientes com tumores gastrointestinais⁴⁵. As principais indicações dos IBP são: doença do refluxo gastroesofágico, esofagite, esôfago de Barrett, doença ulcerosa péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, profilaxia de úlcera de estresse e gastrite induzida por anti-inflamatórios, erradicação do *Helicobacter pylori*, sangramento gastrointestinal alto, esofagite eosinofílica e insuficiência pancreática exócrina. Seu uso indiscriminado, porém, deve ser evitado, devido aos potenciais eventos adversos e interações medicamentosas^{45,46}.

1.3.2.3. Análises farmacocinéticas da interação entre capecitabina e IBP

A interação entre capecitabina e IBP não foi demonstrada *in vitro*. Os IBP elevam o pH gástrico a valores em torno de 3,0 a 5,0, o que hipoteticamente não afetaria a dissolução da capecitabina, que ocorre de forma rápida e em amplo espectro de pH (entre 2,0 e 6,8)^{10,41}. O mesmo é válido para a absorção do quimioterápico, que tem ionização significativa apenas a

partir de pH de 8,0, como demonstrado na Tabela 2 abaixo¹⁰.

Tabela 2: Ionização teórica da capecitabina de acordo com o pH gástrico. Traduzido e adaptado de Cheng et al¹⁰.

pH	% de ionização da capecitabina
2,0-6,0	0
7,0	1,6
8,0	13,7
8,5	33,4

Similarmente aos IBP, a alimentação eleva o pH gástrico e, caso tivesse interação com a capecitabina, poderia mimetizar uma interação dos alcalinizantes gástricos. Um estudo em 11 pacientes com câncer colorretal avaliou aspectos farmacocinéticos da capecitabina quando administrada após 30 minutos da tomada do café da manhã ou com o estômago vazio. Embora a concentração máxima plasmática tenha reduzido com a ingestão alimentar e o tempo para atingir esta concentração aumentado, a meia-vida da droga não sofreu alteração. Ao se observar a capecitabina e seus metabólitos de forma isolada, as diferenças foram significativas apenas para o composto inicial. As concentrações de 5-FUa não diferiram entre jejum e alimentação e, portanto, conclui-se sobre a ausência de interferência da comida na atividade da capecitabina³⁹.

Um estudo adicional avaliou o impacto do maalox, um antiácido composto por hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio, na farmacocinética da capecitabina. A avaliações foram feitas para 12 pacientes randomizados em 3 braços: para a ingestão de capecitabina 30 minutos após a refeição isoladamente; com 20ml de maalox imediatamente após sua tomada; ou 2 horas após sua tomada. O antiácido não influenciou no pico de concentração plasmática ou na meia-vida de eliminação do quimioterápico ou de seus metabólitos. O maalox incrementou de forma não significativa o pico de concentração da capecitabina e do 5-DFCR, mas não do seu metabólito ativo⁴⁷.

Dois trabalhos reportaram dados de farmacocinética em pacientes com câncer colorretal tratados com capecitabina associada ao rabeprazol, um inibidor de bombas de prótons pouco influenciado por polimorfismos no gene da enzima hepática CYP2C19. A interação medicamentosa foi avaliada no cenário adjuvante e metastático, incluindo o esquema CAPOX em um estudo e a capecitabina metronômica em outro. O rabeprazol não teve influência no pico de concentração máxima (C_{max}), no tempo para atingir esta concentração ou na meia-vida de eliminação da capecitabina e seu metabólito ativo. Os mesmos resultados foram obtidos *in*

in vitro, em culturas celulares de tumores colorretais^{48,49}. Esta interação também foi avaliada para o esomeprazol e tumores sólidos tratados com capecitabina, dentre eles 81,8% tumores colorretais. Ao contrário do esperado, o IBP aumentou significativamente a meia vida da capecitabina e, numericamente, mas não estatisticamente, de seu metabólito ativo. Este feito foi parcialmente revertido com a administração de Coca-cola, sugerindo que o aumento da meia-vida não é consequência de redução de metabolismo. Numericamente, a Cmax também se elevou⁵⁰. Apesar de as Cmax do pantoprazol e da capecitabina serem coincidentes quando os fármacos são administrados com intervalo inferior a 4 horas, e isto potencialmente interferir nas avaliações farmacocinéticas da capecitabina pelos métodos convencionais, a leitura dos metabólitos do quimioterápico não tem prejuízo, reafirmando os dados apresentados acima⁵¹.

A Tabela 3 abaixo sumariza os dados farmacocinéticos da associação de capecitabina e IBP.

Tabela 3: Dados farmacocinéticos da associação de IBP e capecitabina⁴⁸⁻⁵⁰

Estudo	Composto	Cmax	tmax	Meia-vida
Roberto, 2020 ⁴⁹	Capecitabina			
	IBP	0,58(4sem)/ 0,38(8sem)		
	Sem IBP	0,38(4sem)/ 0,41(8sem)		
		p=0,31/0,16	-	-
	5-FUa			
	IBP	0,29(4sem)/ 0,31(8sem)		
	Sem IBP	0,33(4sem)/ 0,26(8sem)		
		p=0,27/0,97		
Sekido, 2019 ⁴⁸	Capecitabina			
	IBP	8,97(8-9h)	1,5h	0,67h
	Sem IBP	10,1(8-9h)	1,3h	0,63h
		p=0,64	p=0,66	p=0,39
	5-FUa			
	IBP	0,70(8-9h)	1,8h	
	Sem IBP	0,86(8-9h)	1,7h	-
		p=0,74	p=0,88	

Capecitabina					
vaan Door, 2021 ⁵⁰	IBP	3040,6*	2,0h	0,63h	
	Sem IBP	2832,1*	1,0h	0,46h	
	Com IBP e cola	2731,2*	1,0h	0,51	
		p=1,00	p=1,00	p=0,005	
	5-FUa				
	IBP	181,5	2,0h	0,88h	
Sem IBP	198,6	2,0h	0,76h		
Com IBP e cola	168,2	2,0h	0,86h		
	p=1,00	p=1,00	p=0,08		

Cmax: pico de concentração máxima; tmax: tempo para atingir a concentração máxima; IBP: inibidores de bombas de prótons; 5-FUa: 5-fluorouracil, metabólito ativo da capecitabina; sem: semanas; h: horas.

* Descrição da concentração máxima atingida da droga, mas não do pico de concentração máxima

1.3.2.4. Interação entre capecitabina e IBP e desfechos oncológicos

Apesar da ausência de comprovação farmacocinética da interação entre capecitabina e IBP, sua influência em desfechos oncológicos foi demonstrada. Dois estudos publicados em 2016 por Chu et al. e Sun et al., levaram à recomendação em duas bases de dados de interações medicamentosas (Micromedex e Lexicomp) sobre evitar a combinação das duas drogas em pacientes oncológicos, por potenciais efeitos negativos comprovados¹⁰⁻¹². Alguns estudos publicados posteriormente, porém, tem dados conflitantes com estes.

O estudo de fase 3 TRIO-013/LOGiC falhou em demonstrar benefício com a adição de lapatinibe a CAPOX em primeira linha para tumores gástricos metastáticos com hiperexpressão do HER2. Uma subanálise deste trabalho, porém, foi crucial para a discussão atual sobre interação IBP-capecitabina. Foi evidenciado um aumento de risco (*Hazard ratio* 1,55, 95%IC 1,29-1,81) de progressão de doença ao longo do estudo de 1,5 vezes (4,2 *versus* 5,7 meses de mediana) e de morte de 1,3 vezes (9,2 *versus* 11,3 meses de mediana; HR 1,34, 95%IC 1,06-1,62) para os pacientes do braço CAPOX + placebo que usaram IBP. O mesmo não foi visto para o braço CAPOX + lapatinibe^{11,52}. Sun et al., estudaram retrospectivamente a interação no cenário adjuvante de câncer colorretal, para pacientes com estágio I a III tratados com capecitabina isolada. O uso de IBP se associou à redução absoluta de 9% na sobrevida livre de recorrência em 5 anos (HR 1,89; 95%IC 1,07-3,35), com tendência à significância como fator prognóstico negativo nas análises multivariadas. Não houve redução da sobrevida global neste estudo¹².

Os dois trabalhos existentes no cenário neoadjuvante de câncer de reto, contraditoriamente, não demonstraram malefício com a associação de IBP à quimiorradioterapia^{14,53}. Zhang et al., evidenciaram maiores taxas de boa resposta patológica

para os usuários de omeprazol em concomitância à quimiorradioterapia com CAPOX (50,8% *versus* 30,6%, $p=0,02$). O uso de doses otimizadas de omeprazol ($\geq 200\text{mg}$ de dose acumulada) foi fator prognóstico independente para o incremento de sobrevida livre de doença nesta população, sem impacto em sobrevida global¹⁴. Menon et al., não encontraram diferença em qualquer desfecho oncológico entre os pacientes que utilizaram ou não IBP durante a quimiorradioterapia neoadjuvante com capecitabina. Curiosamente, no grupo tratado com 5-fluorouracil infusional concomitante à radioterapia, os IBP se correlacionaram com maior recorrência local (12,6% *versus* 2,6%, $p=0,003$) e menor sobrevida global em 36 meses (74,2% *versus* 84,2%, $p=0,007$)⁵³. Achados similares foram observados em uma análise retrospectiva combinada de 6 estudos clínicos para pacientes com câncer colorretal metastático tratados em primeira ou segunda linha com fluoropirimidinas em combinação com outros agentes. Os IBP foram deletérios para a sobrevida global e livre de progressão na população total, porém, ao separar o tratamento entre 5-fluorouracil e capecitabina, o detrimento se manteve apenas para a droga infusional, sem significância para a droga oral¹³.

A Tabela 4 abaixo resume os achados dos estudos que avaliaram o impacto da associação de IBP e capecitabina em desfechos oncológicos de pacientes com tumores colorretais.

Tabela 4: Associação de IBP e capecitabina e desfechos oncológicos

Estudo	Desenho	N Cap	Cenário/ Quimio	%IBP	Comparação	TR (%)	SLP/SLD HR (95%IC)	SG HR (95%IC)
Sun, 2016 ¹²	Retrosp	298	Adjuvante CRC I-III Capecitabina	26,0	IBP Sem IBP	-	74,0% (5a) 83,0% (5a) 1,89(1,07-3,35)	81,0% (5a) 78,0% (5a) 1,13(0,60-2,14)
Zhang, 2017 ¹⁴	Retrosp	125	QTRT neo Reto CAPOX	23,2	Omepr* Sem IBP	55,2 36,5 $p=0,07$	65,9m 62,0m 0,30(0,09-0,90)	66,9m 65,8m 0,37(0,11-1,23)
Wang, 2017 ⁵⁴	Retrosp	364	Metastático CRC CAPOX	68,9	IBP Sem IBP	-	$p=0,52^{**}$	$p=0,98^{**}$
Wong, 2019 ⁵⁵	Retrosp	214	Adjuvante CRC II-III CAPOX	23,4	IBP Sem IBP	-	69,5% (3a) 82,6% (3a) 2,03(1,06-3,88)	90,1% (3a) 91,2% (3a) 1,46(0,66-3,24)

Rhinehart, 2019 ⁵⁶	Retrosp	70	CRC I-IV Cap	25,0	IBP/iH2 Sem IBP	-	** 1,43(0,70-2,72)	** 1,86(0,81-3,91)
Lu, 2019 ⁵⁷	Retrosp	72	Colon I-IV Cap	-	Omeprazol IV Sem IBP	33,3 30,6 p>0,05	8,5m 8,0m p>0,05	-
Roberto, 2020 ⁴⁹	Fase II Random	67	Metastático GI Cap metron.	47,8	Rabeprazol Sem IBP	28,0 31,0 p=0,77	3,0m 3,0m 1,22(0,75-2,00)	7,0m 6,0m 0,89(0,54-1,48)
Kichenadasse, 2020 ¹³	Retrosp <i>Post hoc</i> 6 EC	980	Metastático CRC Cap + QT	16,1	IBP Sem IBP	-	** 1,00(0,83-1,20)	** 0,92(0,75-1,12)
Kim, 2021 ⁵⁸	Retrosp <i>Post hoc</i> AXEPT	239	Metastático CRC XELIRI	10,4	IBP Sem IBP	-	8,0m 8,0m 1,11(0,73-1,70)	16,0m 16,0m 1,46(0,94-2,26)
Menon, 2021 ⁵³	Retrosp	204	QTRT neo Reto Cap	9,8	IBP Sem IBP	20,0 20,7 p=0,94	73,2% (60m) 80,9% (60m) p=0,46	85,0% (60m) 87,1% (60m) 1,18(0,35-3,97)

Ncap: número de participantes do estudo que fez uso de capecitabina; IBP: inibidores de bombas de prótons; TR: taxa de resposta; SLP/SLD: sobrevida livre de progressão/doença; HR: *hazard ratio*; 95%IC: intervalo de confiança de 95%; SG: sobrevida global; Retrospec: retrospectivo; CRC: carcinoma colorretal; a: anos; QTRT: quimiorradioterapia; neo: neoadjuvante; CAPOX: capecitabina + oxaliplatina; Omeprazol: omeprazol; m: meses; Cap: capecitabina; iH2: inibidor H2; Random: randomizado; metron.: metronomica; EC: estudos clínicos; XELIRI: capecitabina + irinotecano.

* Omeprazol em dose otimizada (≥ 200 mg de dose acumulada durante a neoadjuvância)

** Sem detalhamento de valores medianos pelos autores.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo primário

O objetivo primário deste estudo foi comparar a resposta patológica (ypR) após o tratamento neoadjuvante de quimiorradioterapia com capecitabina para pacientes com câncer de reto com estadiamento II ou III, de acordo com uso de inibidores de bombas de prótons durante a neoadjuvância.

2.2. Objetivos secundários

Os objetivos secundários do estudo foram comparar os seguintes fatores entre os participantes que usaram capecitabina em concomitância ou não a IBP durante a neoadjuvância para o câncer de reto estadio II e III:

- (1) resposta clínica;
- (2) sobrevida livre de doença (SLD);
- (3) sobrevida global (SG);
- (4) toxicidade, incluindo ocorrência de eventos adversos (EA) \geq grau 3 e hospitalização;
- (5) necessidade de suspensão do tratamento neoadjuvante;

Além disso, buscou-se determinar os fatores prognósticos associados à resposta patológica.

Uma segunda coorte de pacientes que fizeram uso de 5-fluorouracil e radioterapia na neoadjuvância para o câncer de reto foi incluída, após a publicação de dados da análise *post hoc* de seis estudos clínicos randomizados sugerindo a existência de interação medicamentosa entre IBP e 5-FU¹³. Os mesmos fatores foram comparados entre os pacientes que fizeram ou não uso de IBP em concomitância ao 5-FU: (1) resposta patológica; (2) resposta clínica; (3) sobrevida livre de doença; (4) sobrevida global; (5) toxicidade; (6) suspensão do tratamento. Avaliou-se também os fatores prognósticos associados à resposta patológica neste grupo de pacientes.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

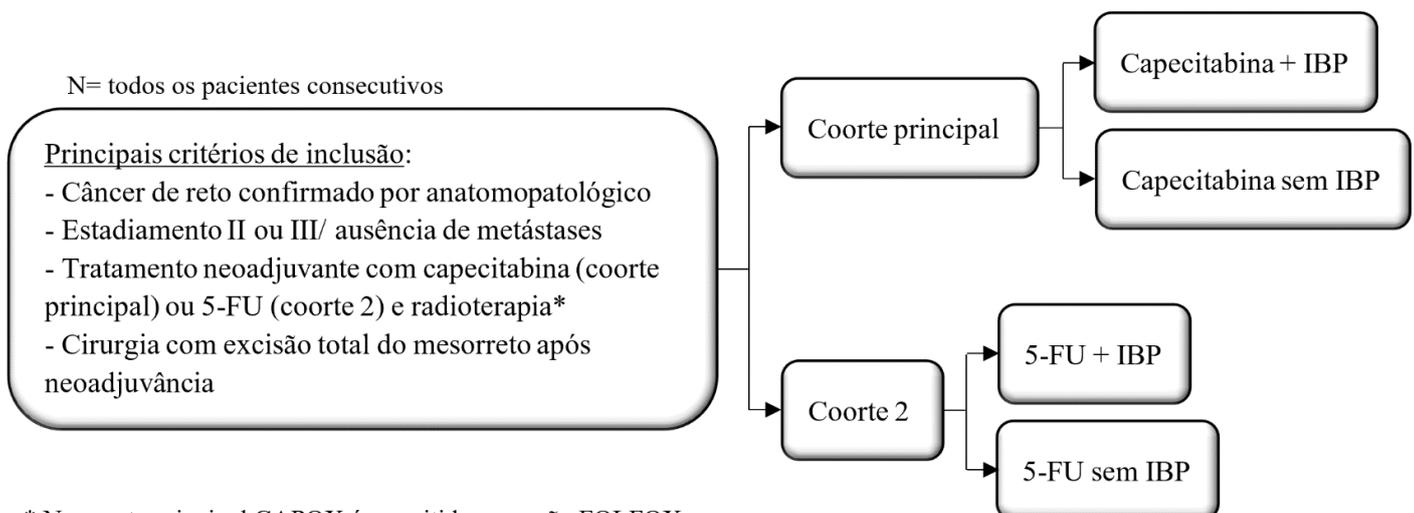
Trata-se de estudo primário, observacional, longitudinal, analítico, retrospectivo, multicêntrico na América Latina e comparativo. Buscou comparar o impacto em resposta patológica com a associação de IBP à neoadjuvância com quimiorradioterapia para câncer de reto.

O estudo teve como centro coordenador o A.C. Camargo Cancer Center (São Paulo, Brasil) e centros coparticipantes:

1. Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brasil;
2. Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, Brasil;
3. Hospital Sírio Libanês, Distrito Federal, Brasil;
4. Instituto Nacional de Cancerología, Cidade do México, México;
5. Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo, Buenos Aires, Argentina;
6. Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina.

O estudo foi realizado através da coleta de dados de prontuários eletrônicos dos pacientes com câncer de reto estadio II e III submetidos a tratamento neoadjuvante com capecitabina e radioterapia em uma das instituições participantes entre 01 de janeiro de 2007 e 30 de novembro de 2020. A coleta de dados foi realizada por um investigador de cada centro. A segunda coorte retrospectiva de pacientes que realizaram 5-fluorouracil e radioterapia na neoadjuvância foi exclusivamente do A.C. Camargo Cancer Center, tratados no período de 01 de janeiro de 2015 a 30 de novembro de 2020.

A figura 3 abaixo ilustra o desenho do estudo.



* Na coorte principal CAPOX é permitido, mas não FOLFOX. O inverso é válido para a coorte 2. A oxaliplatina concomitante à radioterapia não é permitida.

Figura 3: Desenho do estudo

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do centro coordenador, numeração 2762/19.

3.2. Participantes do estudo

Foram incluídos no estudo pacientes com o diagnóstico de câncer de reto estadio II e III submetidos a tratamento neoadjuvante com capecitabina e radioterapia em uma das instituições participantes entre 01 de janeiro de 2007 e 30 de novembro de 2020. A segunda coorte de pacientes que realizaram 5-fluorouracil e radioterapia na neoadjuvância foi exclusivamente do A.C. Camargo Cancer Center, tratados no período de 01 de janeiro de 2015 a 30 de novembro de 2020.

A busca pelos pacientes foi realizada nos sistemas de pesquisa de cada instituição, utilizando os termos “capecitabina” e “câncer de reto” ou “C20” e através dos bancos de dados dos serviços de radioterapia das instituições. Os pacientes recrutados foram então selecionados de acordo com o preenchimento dos critérios de inclusão e ausência dos critérios de exclusão que estão detalhados abaixo.

3.2.1. Critérios de inclusão

Incluiu-se na coorte principal do estudo os participantes que respeitavam os seguintes critérios:

- (1) idade maior ou igual a 18 anos;
- (2) diagnóstico de câncer de reto confirmado por exame anatomopatológico;
- (3) estadiamento II ou III;

(4) tratamento neoadjuvante em uma das instituições participantes, à escolha do médico assistente do paciente envolvendo capecitabina e radioterapia (em concomitância ou não). Foram incluídos: os pacientes que realizaram capecitabina concomitante à radioterapia; aqueles que realizaram capecitabina concomitante à oxaliplatina previamente ou após a radioterapia (sendo a radioterapia concomitante ou não à capecitabina); e aqueles que realizaram radioterapia em curto período sem quimioterapia concomitante, desde que tenham realizado previamente capecitabina neoadjuvante*;

- (6) cirurgia para o câncer de reto com excisão total do mesorreto após a neoadjuvância.

Inclui-se na coorte 2 do estudo os participantes que respeitavam os critérios (1), (2), (3), (4) e (6) acima e o critério (5) abaixo:

(5) tratamento neoadjuvante no A.C. Camargo Cancer Center, à escolha do médico assistente do paciente envolvendo 5-fluorouracil e radioterapia em concomitância. O uso de 5-fluorouracil + oxaliplatina (FOLFOX) previamente ou após a quimiorradioterapia foi permitido.

* Devido à publicação dos dados dos estudos RAPIDO e PRODIGE-23^{32,33}, que tornaram o tratamento neoadjuvante total um padrão para o câncer de reto, foi realizada uma emenda no protocolo do estudo em dezembro de 2020 para permitir a inclusão de CAPOX neoadjuvante e radioterapia em curto período, tal como para permitir FOLFOX neoadjuvante na coorte 2.

3.2.2. Critérios de exclusão

Excluiu-se das coortes principal e secundária os participantes com os seguintes critérios:

- (1) Ausência de dados sobre o uso de inibidores de bombas de prótons durante a neoadjuvância;
- (2) uso de oxaliplatina em concomitância à radioterapia durante a neoadjuvância;
- (3) câncer de reto com estadiamento I ou IV;
- (4) radioterapia de curto período anteriormente a 2019; ou cirurgia com menos de 6 semanas após o término da radioterapia de curto período após 2019.

3.3. Variáveis de interesse

Os dados abaixo foram coletados dos prontuários médicos dos pacientes incluídos:

- (1) Características demográficas: data de nascimento, sexo, presença de comorbidades, *performance status* graduada pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)⁵⁹ e número de medicações em uso;
- (2) Uso de inibidores de bombas de prótons na neoadjuvância: se uso presente, tipo de IBP utilizado e tempo de uso;
- (3) Características iniciais do tumor: data do diagnóstico, localização, estadiamento clínico, diferenciação;
- (4) Dados sobre o tratamento neoadjuvante e suas toxicidades: uso ou não de terapia neoadjuvante total, drogas usadas na neoadjuvância, tipo e dose de radioterapia, data de início e término das terapias empregadas, necessidade de pausa, interrupção ou redução de dose das terapias, presença de toxicidades grau 3 ou superior (diarreia, síndrome mão-pé, mucosite oral, retite, cistite, infecção, outros), necessidade de hospitalização, dias de internação, necessidade

de internação em unidade de terapia intensiva (UTI);

(5) Dados sobre a cirurgia e resposta à neoadjuvância: data da cirurgia, estadiamento patológico, resposta patológica (estadiamento pelo AJCC²⁰, classificação de Dworak⁶⁰ células viáveis), resposta clínica (radiológica);

(6) Dados sobre adjuvância: realização ou não de adjuvância, drogas utilizadas;

(7) Dados sobre recorrência e seguimento: data, presença e local de recorrência (distância ou local), data da última visita; presença ou não de óbito.

3.4. Desfechos

Todos os desfechos foram avaliados para a população total que fez uso de capecitabina na coorte principal e de 5-fluorouracil na coorte 2 do estudo. Foram também avaliados para a população sem terapia neoadjuvante total nas duas coortes.

3.4.1. Desfechos primários

A resposta patológica foi considerada como resposta patológica completa ou resposta patológica completa + parcial, cujas definições se encontram abaixo:

- Resposta patológica completa (ypRC): estadiamento patológico ypT0ypN0

- Resposta patológica parcial (ypRP): redução do estadiamento patológico em relação ao estadiamento clínico; ou redução do cT para o ypT sem incremento do ypN; ou redução do cN para o ypN sem incremento do ypT.

O estadiamento clínico e patológico foi definido de acordo com os critérios do AJCC oitava edição²⁰, conforme exposto na tabela 1.

O uso de IBP foi considerado em qualquer momento e por qualquer período (contínuo ou intermitente) durante a neoadjuvância, desde que em concomitância à capecitabina na coorte principal do estudo ou ao 5-FU na coorte 2 do estudo.

A taxa de regressão tumoral foi avaliada de acordo com os critérios de regressão tumoral de Dworak: TRG0: sem regressão; TRG1: massa tumoral dominante, com presença óbvia de fibrose e/ou vasculopatia; TRG2: alterações fibróticas dominantes, com poucas células ou grupos de células fáceis de se identificar; TRG3: muito poucas células tumorais em meio ao tecido fibrótico, de difícil identificação microscópica, podendo haver substância mucoide associada; TRG4: regressão total, com ausência de células tumorais e identificação única de fibrose⁶¹.

3.4.2. Desfechos secundários

(1) A resposta clínica foi definida de acordo com a descrição em prontuário pelo médico assistente, baseada em exame físico e exames de imagem e foi dividida em resposta completa, parcial, estável ou progressão de doença. Sempre que o laudo de imagens estava disponível no prontuário, este foi considerado para avaliação de resposta clínica.

(2) A sobrevida livre de doença foi definida como o tempo entre o início do tratamento neoadjuvante com quimioterapia e/ou radioterapia e a ocorrência de recidiva local ou à distância, documentada por imagem, ou morte por qualquer causa. Aumento isolado de antígeno carcinoembrionário ou surgimento de novo tumor primário de cólon não foram considerados recidiva. Devido ao distinto tempo de neoadjuvância para os diversos esquemas de terapia adotados, foi também realizado cálculo da sobrevida livre de doença após a cirurgia (cSLD), definida como o tempo entre a data da cirurgia e a ocorrência de recidiva local ou à distância, documentada por imagem, ou morte por qualquer causa.

(3) A sobrevida global foi definida como o tempo entre o início do tratamento neoadjuvante com quimioterapia e/ou radioterapia e a ocorrência de morte por qualquer causa. Devido ao distinto tempo de neoadjuvância para os diversos esquemas de terapia adotados, foi também realizado cálculo da sobrevida global após a cirurgia (cSG), definida como o tempo entre a data da cirurgia e a ocorrência de morte por qualquer causa.

(4) Eventos adversos foram considerados como qualquer ocorrência médica desfavorável durante o tratamento neoadjuvante. Foram considerados para análises do estudo os eventos adversos de grau 3 ou superior segundo a classificação do CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versão 5.0⁶². Os eventos adversos de interesse coletados foram: diarreia, síndrome mão-pé (ou eritrodismestesia palmo-plantar), mucosite oral, retite, cistite, cistite, infecção ou outros. Hospitalização foi considerada quando houve permanência intra-hospitalar por pelo menos 24 horas.

(5) A interrupção ou pausa no tratamento foi definida como suspensão temporária da capecitabina (ou do 5-FU na coorte 2) durante a neoadjuvância, com posterior retomada do tratamento. A suspensão definitiva ou descontinuação do tratamento foi definida como suspensão da capecitabina (ou do 5-FU na coorte 2) durante a neoadjuvância, sem posterior retomada do tratamento. A redução de dose foi avaliada no momento de início do tratamento e ao longo do período da neoadjuvância. A dose padrão da capecitabina considerada foi de 1650mg/m²/dia durante a radioterapia e 2000mg/m²/dia do D1 ao D14 a cada 3 semanas quando empregada no tratamento neoadjuvante total. A dose padrão de 5-fluorouracil infusional

considerada foi de 1000mg/m²/dia por 5 dias do D1 ao D5 e D29 ao D33 (ou 425mg/m²/dia do D1 ao D5 e D29 ao D33 se em bolus) durante a radioterapia e 2400mg/m² no D1 a cada 2 semanas quando empregado no tratamento neoadjuvante total.

(6) Os potenciais fatores prognósticos avaliados como associados à resposta patológica foram: idade (< 65 anos e ≥ 65 anos), sexo, comorbidades (presença ou não), estadiamento clínico (II *versus* III), tipo de radioterapia (3D ou outra), tempo entre o término da radioterapia e a cirurgia (≤ 8 semanas ou > 8 semanas), duração da radioterapia (≤ 5 semanas *versus* ≥ 6 semanas), dose intensidade da capecitabina (dose padrão *versus* dose reduzida em qualquer momento da neoadjuvância), resposta clínica (presença ou não – para resposta patológica completa, utilizada presença ou não de resposta clínica completa e para resposta patológica completa + parcial utilizada presença ou não de resposta clínica completa + parcial), uso de IBP (sim ou não e por mais de 50% do tempo da neoadjuvância ou não).

3.5. Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas com o programa SPSS versão 20.0. Foram realizadas análises de duas coortes distintas: a coorte que utilizou capecitabina na neoadjuvância e a que utilizou 5-fluorouracil. Em cada coorte, foram analisadas duas populações distintas: a população total e a população que não fez uso de terapia neoadjuvante total.

Estatísticas descritivas foram utilizadas para a definição das características da população e para a descrição dos desfechos primários. A comparação entre variáveis categóricas foi realizada através do teste qui-quadrado de Pearson bicaudal ou Fisher. Análises multivariadas dos fatores associados à resposta patológica foram realizadas por regressão logística. O estadiamento clínico foi fator de inclusão obrigatório nas análises multivariadas. As demais variáveis incluídas foram aquelas com p-valor <0.2 nas análises univariadas.

Variáveis contínuas foram descritas como médias ou medianas e a comparação entre elas foi realizada através do teste t de Student (para as médias) e U de Mann-Whitney.

As variáveis tempo-para-o-evento (SLD, cSLD, SG, cSG) foram descritas através de curvas de Kaplan-Meier e comparadas através do teste de Log-Rank não ajustado e modelos de razões proporcionais de Cox. O tempo de seguimento mediano foi determinado através de Kaplan-Meier reverso.

Intervalos de confiança de 95% foram utilizados para os desfechos mais relevantes os valores de p < 0,05 bicaudados foram considerados estatisticamente significantes.

4. RESULTADOS

4.1. População da coorte principal

Após o recrutamento inicial de 351 pacientes, 100 foram excluídos das análises por não preencherem os critérios de inclusão do estudo. A análise final foi referente a 251 pacientes que realizaram capecitabina e radioterapia neoadjuvantes para o câncer de reto.

A figura 4 abaixo ilustra o número de pacientes recrutados por cada centro e os principais motivos para exclusão.

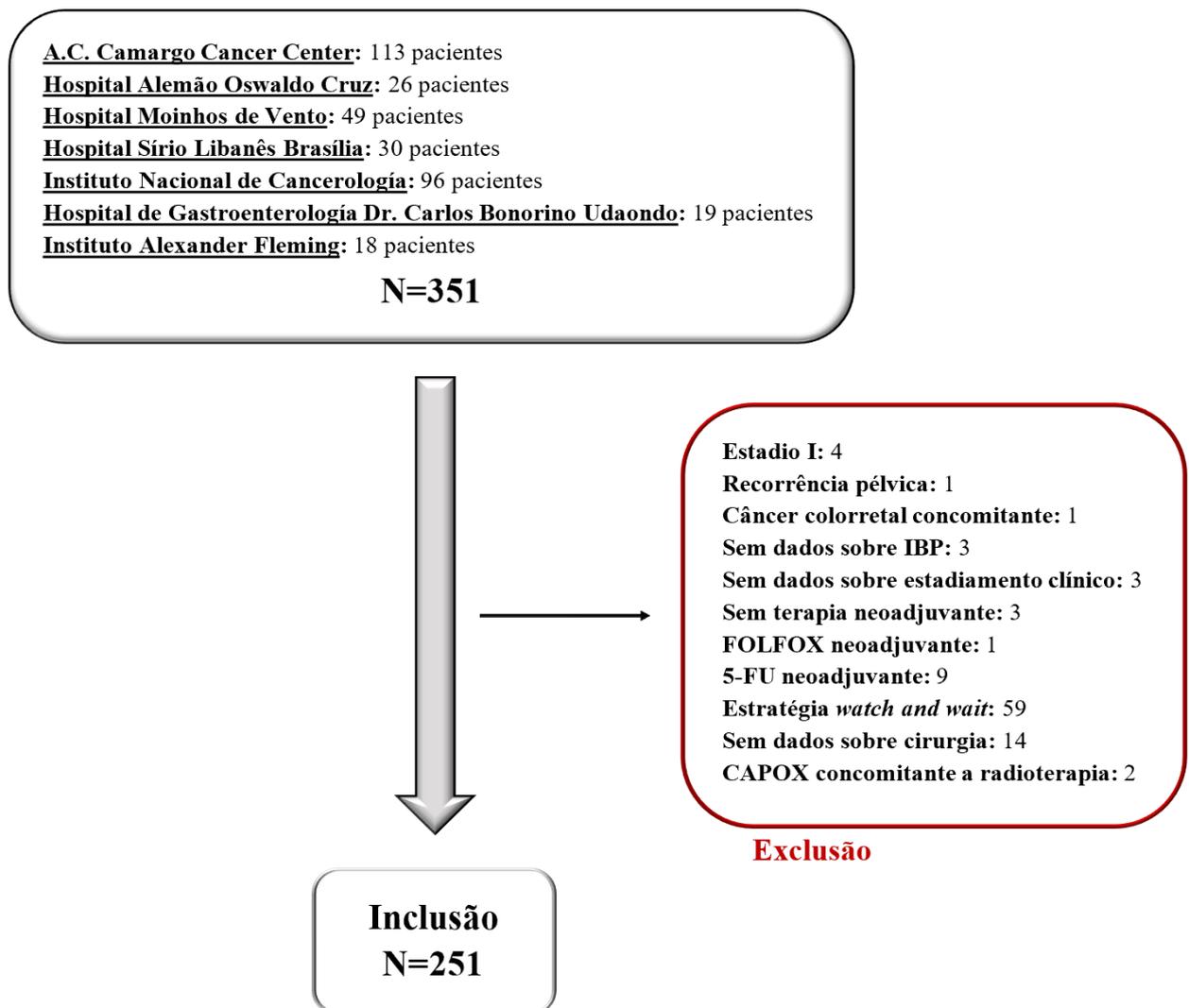


Figura 4: População do estudo - coorte principal

4.1.2. Características da população

O tempo mediano de seguimento dos pacientes foi de 22 meses (95%IC 19,1-24,9). A população do estudo teve mediana de idade de 58 anos (21-90), sendo 66,5% < 65 anos (N=167); predomínio de pacientes do sexo masculino (59,0%, N=148), com comorbidades (59,4%, N=149) e ECOG \geq 1 (65,3%, N=164). As comorbidades predominantes eram

cardiovasculares (31,5%, N=79) e diabetes (17,1%, N=43). Os participantes do estudo utilizavam uma mediana de 1 medicação para o tratamento de suas patologias de base ou sintomas. Polifarmácia, definida como a tomada de pelo menos 5 medicações diárias, foi caracterizada em 24 casos (9,6%).

Os tumores tratados em sua maioria possuíam estadiamento clínico III (80,1%, N=201), localização em reto distal (53,4%, N=134) e eram moderadamente diferenciados (66,9%, N=168).

No total, 51 participantes do estudo (20,3%) utilizaram IBP em concomitância à capecitabina na neoadjuvância; 32 (12,7%), por mais de 50% do tempo da neoadjuvância (IBP>50). O omeprazol foi o IBP com maior frequência de utilização. A figura 5 ilustra o uso de IBP na população coorte 1 (capecitabina) do estudo.

Uso de IBP na coorte principal

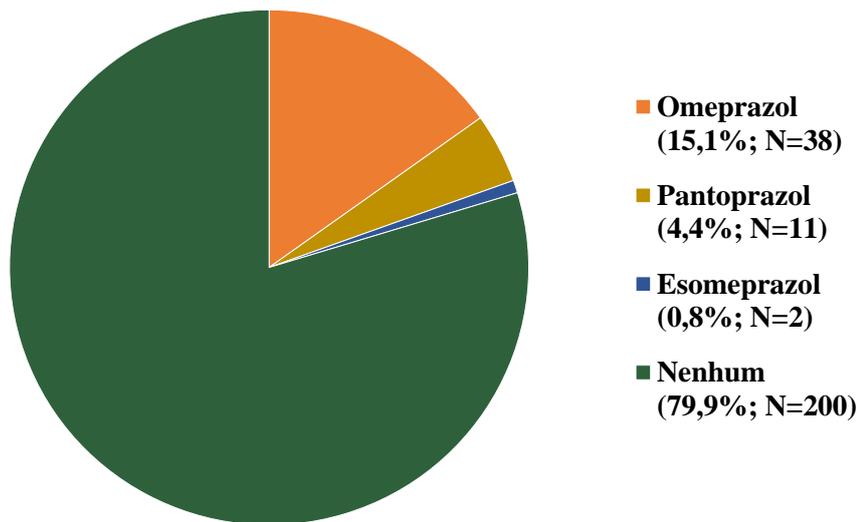


Figura 5: Uso de IBP na coorte principal.

As características foram em geral bem balanceadas entre os grupos com e sem IBP, exceto pelo sexo, com predomínio de participantes do sexo feminino no grupo que utilizou IBP (58,8% *versus* 36,5%, $p=0,006$); e pela maior porcentagem de idosos no grupo IBP (49,0% *versus* 29,0%, $p=0,012$). A tabela 5 abaixo ilustra as principais características da população.

Tabela 5: Características da população da coorte principal e comparação entre os usuários e não usuários de IBP

	Total (N=251)	IBP (N=51)	Sem IBP (N=200)	p valor
Idade (mediana)	58 (21-90)	64 (31-90)	57 (21-89)	0,05
< 65 anos	167 (66,5%)	26 (51,0%)	141 (70,5%)	
≥ 65 anos	83 (33,1%)	25 (49,0%)	58 (29,0%)	0,01
Dado ausente	1 (0,4%)	0	1 (0,5%)	
Sexo				
Feminino	103 (41,0%)	30 (58,8%)	73 (36,5%)	0,006
Masculino	148 (59,0%)	21 (41,2%)	127 (63,5%)	
ECOG				
0	83 (33,1%)	11 (21,6%)	72 (36,0%)	0,65
≥ 1	164 (65,3%)	39 (76,5%)	125 (62,5%)	
Dado ausente	4 (1,6%)	1 (1,9%)	3 (1,5%)	
Comorbidades				
Não	102 (40,6%)	20 (39,2%)	82 (41,0%)	0,87
Sim	149 (59,4%)	31 (60,8%)	118 (59,0%)	
Estadio clínico				
II	50 (19,9%)	12 (23,5%)	38 (19,0%)	0,56
III	201 (80,1%)	39 (76,5%)	162 (81,0%)	
Diferenciação				
Bem/moderada	206 (82,1%)	44 (86,3%)	162 (81,0%)	0,49
Pobre	35 (13,9%)	5 (9,8%)	30 (15,0%)	
Dado ausente	10 (4,0%)	2 (3,9%)	8 (4,0%)	
Local				
Distal	134 (53,4%)	31 (60,8%)	103 (51,5%)	0,54
Médio	99 (39,4%)	17 (33,3%)	82 (41,0%)	
Alto	15 (6,0%)	3 (5,9%)	12 (6,0%)	
Dado ausente	3 (1,2%)	0	3 (1,5%)	

IBP: inibidores de bombas de prótons; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*.

A terapia neoadjuvante total foi realizada por apenas 18,3% (N=46) dos pacientes. A radioterapia teve duração mediana de 5 semanas e a técnica 3D foi a mais empregada (73,7%, N=185); apenas 4,8% dos pacientes não realizaram quimiorradioterapia com capecitabina. A adjuvância foi oferecida a 164 pacientes (65,3%), predominantemente com capecitabina associada a oxaliplatina (CAPOX) - 25,5% (N=64).

O tempo mediano entre o término da neoadjuvância e a cirurgia foi de 12 semanas (95%IC 10,9-13,1) e entre o término da radioterapia e a cirurgia foi de 14 semanas (95%IC 12,6-15,3). A tabela 6 abaixo ilustra as principais características do tratamento neoadjuvante e adjuvante.

Tabela 6: Características do tratamento neo e adjuvante na coorte principal e comparação entre os usuários e não usuários de IBP

	Total (N=251)	IBP (N=51)	Sem IBP (N=200)	p valor
CAPOX TNT				
Não	205 (81,7%)	36 (94,7%)	165 (82,5%)	0,54
Sim	46 (18,3%)	2 (5,3%)	35 (17,5%)	
Tipo de RT				
3D	185 (73,7%)	34 (66,6%)	151 (75,5%)	0,21
2D	1 (0,3%)	0	1 (0,5%)	
IMRT	30 (12,0%)	6 (11,8%)	24 (12,0%)	
Curto período	25 (10,0%)	9 (17,6%)	16 (8,0%)	
Dado ausente	10 (4,0%)	2 (4,0%)	8 (4,0%)	
Capecitabina + RT				
Não	12 (4,8%)	4 (7,8%)	8 (4,0%)	0,27
Sim	239 (95,2%)	47 (92,2%)	192 (96,0%)	
ΔT Neo-cirurgia (sem)				
Término neo	13 (11,4-14,6)	13 (9,5-16,5)	12 (10,9-13,1)	0,35
Término RT	14 (12,4-15,6)	16 (14,3-17,7)	13 (11,6-14,4)	0,85
Adjuvância				
Não	85 (33,9%)	18 (35,3%)	67 (33,5%)	0,87
Sim	164 (65,3%)	33 (64,7%)	131 (65,5%)	
Dado ausente	2 (0,8%)	0	2 (1,0%)	
Esquema adjuvante				
Nenhum	85 (33,9%)	18 (35,3%)	67 (33,5%)	0,42
Capecitabina	62 (24,7%)	14 (27,5%)	48 (24,0%)	
CAPOX	64 (25,5%)	15 (29,4%)	49 (24,5%)	
FOLFOX	38 (15,1%)	4 (7,8%)	34 (17,0%)	
Dado ausente	2 (0,8%)	0	2 (1,0%)	

IBP: inibidores de bombas de prótons; CAPOX (capecitabina + oxaliplatina); TNT: tratamento neoadjuvante total; RT: radioterapia; 3D: tridimensional; IMRT: radioterapia com intensidade modulada; Δ T: período de tempo; sem: semanas; neo: neoadjuvância; FOLFOX: 5-fluorouracil + oxaliplatina

A população sem tratamento neoadjuvante total (N=205) exibiu características semelhantes à população total. O uso de IBP foi realizado por 19,5% (N=40) dos pacientes

durante a neoadjuvância com capecitabina. A polifarmácia foi observada em 10,7% (N=22) dos casos e a mediana de medicações também foi de uma.

Embora com porcentagens numericamente distintas e predomínio do sexo feminino no grupo sem IBP, não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos na subpopulação sem TNT. O grupo IBP também apresentou maior porcentagem de pacientes idosos (47,5% *versus* 29,7%; $p=0,04$). A tabela 7 abaixo ilustra as características da população sem TNT.

Tabela 7: Características da população sem TNT na coorte principal e comparação entre os usuários e não usuários de IBP

	Total sem TNT (N=205)	IBP (N=40)	Sem IBP (N=165)	p valor
Idade (mediana)	58 (30-90)	63 (31-90)	57 (36-86)	0,08
< 65 anos	136 (66,3%)	21 (52,5%)	115 (69,7%)	
≥ 65 anos	68 (33,2%)	19 (47,5%)	49 (29,7%)	0,04
Dado ausente	1 (0,5%)	0	1 (0,6%)	
Sexo				
Feminino	84 (41,0%)	21 (52,5%)	63 (38,2%)	0,11
Masculino	121 (59,0%)	19 (47,5%)	102 (61,8%)	
ECOG				
0	77 (37,5%)	10 (25,0%)	67 (49,6%)	0,10
≥ 1	124 (60,5%)	29 (72,5%)	95 (57,6%)	
Dado ausente	4 (2,0%)	1 (2,5%)	3 (1,8%)	
Comorbidades				
Não	81 (39,5%)	13 (32,5%)	68 (41,2%)	0,37
Sim	124 (60,5%)	27 (67,5%)	97 (58,8%)	
Estadio clínico				
II	44 (21,5%)	12 (30,0%)	32 (19,4%)	0,20
III	161 (78,5%)	28 (70,0%)	133 (80,6%)	
Diferenciação				
Bem/moderada	172 (83,9%)	37 (92,5%)	135 (81,8%)	0,17
Pobre	24 (11,7%)	2 (5,0%)	22 (13,3%)	
Dado ausente	9 (4,4%)	1 (2,5%)	8 (4,9%)	

Local				
Distal	104 (50,7%)	25 (62,5%)	79 (47,9%)	0,26
Médio	87 (42,4%)	14 (35,0%)	73 (44,2%)	
Alto	11 (5,4%)	1 (2,5%)	10 (6,1%)	
Dado ausente	3 (1,5%)	0	3 (1,8%)	
Tipo de RT				
3D	162 (79,0%)	32 (80,0%)	130 (78,9%)	0,67
2D	1 (0,5%)	0	1 (0,6%)	
IMRT	28 (13,7%)	6 (15,0%)	22 (13,3%)	
Curto período	5 (2,4%)	0	5 (3,0%)	
Dado ausente	9 (4,4%)	2 (5,0%)	7 (4,2%)	
Adjuvância				
Não	57 (27,8%)	10 (25,0%)	47 (28,5%)	0,70
Sim	146 (71,2%)	30 (75,0%)	116 (70,3%)	
Dado ausente	2 (1,0%)	0	2 (1,2%)	
Esquema adjuvante				
Nenhum	57 (27,8%)	10 (25,0%)	47 (28,5%)	0,15
Capecitabina	56 (27,3%)	13 (32,5%)	43 (26,0%)	
CAPOX	53 (25,9%)	14 (35,0%)	39 (23,7%)	
FOLFOX	37 (18,0%)	3 (7,5%)	34 (20,6%)	
Dado ausente	2 (1,0%)	0	2 (1,2%)	

IBP: inibidores de bombas de prótons; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; CAPOX (capecitabina + oxaliplatina); TNT: tratamento neoadjuvante total; RT: radioterapia; 3D: tridimensional; IMRT: radioterapia com intensidade modulada; FOLFOX: 5-fluorouracil + oxaliplatina

4.2. Resposta clínica na coorte principal

A resposta clínica foi avaliável em 217 dos 251 pacientes da população total e em 177 dos 205 pacientes da população sem TNT devido a dados ausentes nos prontuários. A resposta clínica completa foi descrita para 43 pacientes (19,8%) e a resposta clínica completa + parcial para 173 (79,7%) na população total. Na população sem TNT, estas taxas foram de 14,7% e 77,4%, respectivamente.

A resposta clínica completa e a completa + parcial não diferiram entre os grupos com e sem IBP em nenhuma das duas populações; porém, numericamente, o grupo IBP obteve maiores taxas de cRC e cRC+RP, conforme evidenciado na tabela 8 abaixo.

Tabela 8: Resposta clínica à terapia neoadjuvante na coorte principal

	Total (N=217)*		p valor	Sem-TNT (N=177)**		p valor
	IBP (N=46)	Sem IBP (N=171)		IBP (N=35)	Sem IBP (N=142)	
cRC	30,4%	17,0%	0,06	20,0%	13,4%	0,42
cRP	54,3%	61,4%		62,9%	62,7%	
cRC + RP	84,8%	78,4%	0,41	82,9%	76,1%	0,50
cDE	17,5%	18,7%		14,3%	20,4%	
cPD	2,8%	2,9%		2,9%	3,5%	

TNT: tratamento neoadjuvante total; IBP: inibidores de bombas de prótons; cRC: resposta clínica completa; cRP: resposta clínica parcial; cRC + RP: resposta clínica completa + parcial; cDE: doença estável clínica; cPD: progressão de doença clínica.

* Dados ausentes de 34 dos 251 pacientes

** Dados ausentes de 28 dos 205 pacientes

4.3. Resposta patológica na coorte principal

A resposta patológica foi avaliada para todos os participantes do estudo (N=251). Observou-se resposta patológica completa em 54 casos (21,5%) e resposta parcial em 129 (51,4%). Para a população sem tratamento neoadjuvante total, estas taxas foram de 18,0% (N=37) e 53,2% (N=109), respectivamente. Já na população com TNT, foram de 37,0% (N=17) e 43,5% (N=20).

Tal como para a resposta clínica, a resposta patológica completa e completa + parcial não diferiram estatisticamente entre os grupos IBP e sem IBP. Mais uma vez, numericamente, as taxas de resposta foram superiores para os usuários de IBP em concomitância à capecitabina. A Tabela 9 ilustra as taxas de resposta patológica nos dois grupos.

Tabela 9: Resposta patológica à terapia neoadjuvante na coorte principal

	Total (N=251)		p valor	Sem-TNT (N=205)		p valor
	IBP (N=51)	Sem IBP (N=200)		IBP (N=40)	Sem IBP (N=165)	
ypRC	29,4%	19,5%	0,13	20,0%	17,6%	0,82

ypRP	47,1%	52,5%		52,5%	53,3%	
ypRC + RP	76,5%	72,0%	0,60	72,5%	70,9%	1,00
ypDE	17,6%	18,5%		20,0%	19,4%	
ypPD	8,8%	9,5%		7,5%	9,7%	

TNT: tratamento neoadjuvante total; IBP: inibidores de bombas de prótons; ypRC: resposta patológica completa; ypRP: resposta patológica parcial; ypRC + RP: resposta patológica completa + parcial; ypDE: doença estável patológica; ypPD: progressão de doença patológica.

Uma análise exploratória comparando a população que utilizou IBP por mais de 50% do período da neoadjuvância com a população sem IBP ou com IBP < 50%, também não evidenciou diferença estatisticamente significativa nas taxas de resposta patológica completa (21,9% para IBP>50 *versus* 21,5%; $p=1,00$) ou completa + parcial (81,3% para IBP>50 *versus* 71,7%; $p=0,29$).

Foi optado por não utilizar a classificação de Dworak como parâmetro de resposta patológica, dada à ausência de 24,3% de dados para esta variável, o que poderia comprometer as análises do estudo.

4.3.1. Fatores associados à resposta patológica completa

Nas análises univariadas, apenas a resposta clínica completa se associou a maiores taxas de resposta patológica completa, como demonstrado na Tabela 10 abaixo.

Tabela 10: Fatores associados à resposta patológica completa na coorte principal - análises univariadas

	ypRC (N=54)	Sem ypRC (N=197)	p valor
Idade			
< 65 anos	31 (57,4%)	136 (69,4%)	0,10
≥ 65 anos	23 (42,6%)	60 (30,6%)	
Sexo			
Feminino	25 (46,3%)	78 (39,6%)	0,43
Masculino	19 (53,7%)	119 (60,4%)	

ECOG			
0	18 (33,3%)	65 (33,7%)	1,00
≥ 1	36 (66,7%)	128 (66,3%)	
Dado ausente	0	3	
Comorbidades			
Não	22 (40,7%)	80 (40,6%)	1,00
Sim	32 (59,3%)	117 (59,4%)	
Estadiamento			
II	11 (20,4%)	39 (19,8%)	1,00
III	43 (79,6%)	158 (80,2%)	
IBP			
Não	39 (72,1%)	161 (81,7%)	0,13
Sim	15 (27,8%)	36 (18,3%)	
IBP > 50%			
Não	47 (87,0%)	172 (87,3%)	1,00
Sim	7 (13,0%)	25 (12,7%)	
Tipo de RT			
3D	42 (77,8%)	143 (76,5%)	1,00
Outra	12 (22,2%)	44 (23,5%)	
Dado ausente	0	9	
Tempo RT - Cirurgia			
≤ 8 sem	7 (13,2%)	21 (11,1%)	0,63
> 8 sem	46 (86,8%)	168 (88,9%)	
Dado ausente	1	7	
Duração RT			
≤ 5 sem	39 (72,2%)	119 (61,3%)	0,15
> 5 sem	15 (27,8%)	75 (38,7%)	
Dado ausente	0	3	
Dose intensidade Cap			
100%	37 (71,2%)	133 (70,7%)	1,00
< 100%	15 (28,8%)	55 (29,3%)	
Dado ausente	2	8	
Resposta clínica*			
Não	20 (40,0%)	154 (92,2%)	<0,001
Sim	30 (60,0%)	13 (7,8%)	
Dado ausente	4	30	

ypRC: resposta patológica completa; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; IBP: inibidores de bombas de prótons; IBP > 50%: uso de IBP por mais de 50% do tempo da neoadjuvância; RT: radioterapia; 3D: tridimensional; sem: semanas; Cap: capecitabina.

* Resposta clínica completa

Foram incluídos nas análises multivariadas idade, estadiamento, uso de IBP (sim *versus* não), duração da radioterapia e resposta clínica completa. A resposta clínica completa e a duração de radioterapia ≤ 5 semanas permaneceram como fatores prognósticos independentes para resposta patológica completa.

Tabela 11: Fatores associados à resposta patológica completa na coorte principal - análises multivariadas

	OR (95%IC)	p valor
Idade		
< 65 anos	0,51 (0,22-1,17)	0,11
≥ 65 anos	1	
Estadiamento		
II	0,76 (0,29-2,03)	0,59
III	1	
Uso de IBP		
Não	1	0,85
Sim	1,101 (0,42-2,91)	
Duração RT		
≤ 5 sem	2,60 (1,06-6,38)	0,04
> 5 sem	1	
Resposta clínica*		
Não	1	<0,001
Sim	21,67 (8,92-52,68)	

OR: *Odds ratio*; 95%IC: intervalo de confiança de 95%; IBP: inibidores de bombas de prótons; RT: radioterapia

* Resposta clínica completa

Considerando a população sem tratamento neoadjuvante total, somente a resposta clínica se associou a maiores taxas de resposta completa nas análises univariadas, conforme ilustrado na Tabela 12 abaixo.

Tabela 12: Fatores associados à resposta patológica completa na população sem TNT na coorte principal - análises univariadas

	ypRC (N=37)	Sem ypRC (N=168)	p valor
Idade			
< 65 anos	23 (62,2%)	113 (67,7%)	0,56
≥ 65 anos	14 (37,8%)	54 (32,3%)	
Dado ausente	0	1	
Sexo			
Feminino	17 (45,9%)	67 (39,9%)	0,58
Masculino	20 (54,1%)	101 (60,1%)	
ECOG			
0	15 (40,5%)	62 (37,8%)	0,85
≥ 1	22 (59,5%)	102 (62,2%)	
Dado ausente	0	4	
Comorbidades			
Não	12 (32,4%)	69 (41,1%)	0,36
Sim	25 (67,6%)	99 (58,9%)	
Estadiamento			
II	8 (21,6%)	36 (21,4%)	1,00
III	29 (78,4%)	132 (78,6%)	
IBP			
Não	29 (78,4%)	136 (81,0%)	0,82
Sim	8 (21,6%)	32 (19,0%)	
IBP > 50%			
Não	32 (86,5%)	145 (86,3%)	1,00
Sim	5 (13,5%)	23 (13,7%)	
Tipo de RT			
3D	34 (91,9%)	128 (80,5%)	0,15
Outra	3 (8,1%)	31 (19,5%)	
Dado ausente	0	9	
Tempo RT - Cirurgia			
≤ 8 sem	7 (18,9%)	21 (13,1%)	0,43
> 8 sem	30 (81,1%)	139 (86,9%)	
Dado ausente	0	8	

Duração RT			
≤ 5 sem	24 (64,9%)	96 (58,2%)	0,60
> 5 sem	13 (35,1%)	69 (41,8%)	
Dado ausente	0	3	
Dose intensidade Cap			
100%	24 (66,7%)	118 (73,3%)	0,42
< 100%	12 (33,3%)	43 (26,7%)	
Dado ausente	1	7	
Resposta clínica*			
Não	19 (57,6%)	132 (91,7%)	<0,001
Sim	14 (42,4%)	12 (8,3%)	
Dado ausente	4	24	

TNT: tratamento neoadjuvante total; ypRC: resposta patológica completa; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; IBP: inibidores de bombas de prótons; IBP > 50%: uso de IBP por mais de 50% do tempo da neoadjuvância; RT: radioterapia; 3D: tridimensional; sem: semanas; Cap: capecitabina.

* Resposta clínica completa

Foram incluídos resposta clínica completa, estadiamento e tipo de radioterapia nas análises multivariadas. Somente a resposta clínica completa permaneceu como fator prognóstico para a resposta patológica completa na população sem TNT.

Tabela 13: Fatores associados à resposta patológica completa na população sem TNT na coorte principal - análises multivariadas

	OR (95%IC)	p valor
Estadiamento		
II	1,32 (0,50-3,51)	0,57
III	1	
Tipo de radioterapia		
3D	1	0,10
Outra	0,28 (0,06-1,29)	
Resposta clínica*		
Não	1	0,01
Sim	16,32 (1,42-28,11)	

TNT: tratamento neoadjuvante total; OR: *Odds ratio*; 95%IC: intervalo de confiança de 95%; 3D: tridimensional.

* Resposta clínica completa

4.3.2. Fatores associados à resposta patológica completa + parcial

Diferentemente ao observado para a resposta patológica completa, a radioterapia 3D e o estadiamento III se associaram a maiores taxas de resposta patológica completa + parcial nas análises univariadas. A resposta clínica completa + parcial também demonstrou essa associação. A Tabela 14 abaixo demonstra as análises univariadas.

Tabela 14: Fatores associados à resposta patológica completa + parcial na coorte principal - análises univariadas

	ypRC + RP (N=183)	Sem ypRC/RP (N=68)	p valor
Idade			
< 65 anos	123 (67,6%)	44 (64,7%)	0,76
≥ 65 anos	59 (32,4%)	24 (35,3%)	
Dado ausente	1	0	
Sexo			
Feminino	80 (43,7%)	23 (33,8%)	0,19
Masculino	103 (56,3%)	45 (66,2%)	
ECOG			
0	60 (33,5%)	23 (33,8%)	1,00
≥ 1	119 (66,5%)	45 (66,2%)	
Dado ausente	4	0	
Comorbidades			
Não	79 (43,2%)	23 (33,8%)	0,19
Sim	104 (56,8%)	45 (66,2%)	
Estadiamento			
II	28 (15,3%)	22 (32,4%)	0,004
III	155 (84,7%)	46 (67,6%)	
IBP			
Não	144 (78,7%)	56 (82,4%)	0,60
Sim	39 (21,3%)	12 (17,6%)	
IBP > 50%			
Não	157 (85,8%)	62 (91,2%)	0,29
Sim	26 (14,2%)	6 (8,8%)	

Tipo de RT			
3D	143 (80,3%)	42 (66,7%)	0,04
Outra	35 (19,7%)	21 (33,3%)	
Dado ausente	5	5	
Tempo RT - Cirurgia			
≤ 8 sem	20 (11,1%)	8 (12,9%)	0,65
> 8 sem	160 (88,9%)	54 (87,1%)	
Dado ausente	3	6	
Duração RT			
≤ 5 sem	109 (60,2%)	49 (73,1%)	0,07
> 5 sem	72 (39,8%)	18 (26,9%)	
Dado ausente	2	1	
Dose intensidade Cap			
100%	124 (70,1%)	46 (73,0%)	0,75
< 100%	53 (29,9%)	17 (27,0%)	
Dado ausente	6	5	
Resposta clínica*			
Não	22 (13,8%)	22 (37,9%)	<0,001
Sim	137 (86,2%)	36 (62,1%)	
Dado ausente	24	10	

ypRC + RP: resposta patológica completa + parcial; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; IBP: inibidores de bombas de prótons; IBP > 50%: uso de IBP por mais de 50% do tempo da neoadjuvância; RT: radioterapia; 3D: tridimensional; sem: semanas; Cap: capecitabina.

* Resposta clínica completa + parcial

Foram incluídos nas análises multivariadas o sexo, comorbidades, estadiamento, tipo de radioterapia e resposta clínica. Tanto a resposta clínica completa + parcial quanto a radioterapia 3D foram prognósticos para resposta patológica completa + parcial.

Tabela 15: Fatores associados à resposta patológica completa + parcial na coorte principal - análises multivariadas

	OR (95%IC)	p valor
Sexo		
Feminino	1,39 (0,70-2,79)	0,35
Masculino	1	

Comorbidades		
Não	1,60 (0,78-3,29)	0,20
Sim	1	
Estadiamento		
II	0,49 (0,22-1,09)	0,08
III	1	
Tipo de RT		
3D	1	0,01
Outra	0,39 (0,18-0,83)	
Duração RT		
≤ 5 sem	0,52 (0,25-1,10)	0,08
> 5 sem	1	
Resposta clínica*		
Não	4,09 (1,91-8,74)	<0,001
Sim	1	

OR: *Odds ratio*; 95%IC: intervalo de confiança de 95%; RT: radioterapia; 3D: tridimensional.

* Resposta clínica completa + parcial

Na população sem tratamento neoadjuvante total, o estadiamento III, a radioterapia 3D, a duração da radioterapia > 5 semanas e a resposta clínica se associaram a maiores taxas de resposta completa + parcial nas análises univariadas, conforme ilustrado na Tabela 16 abaixo.

Tabela 16: Fatores associados à resposta patológica completa + parcial na população sem TNT na coorte principal - análises univariadas

	ypRC + RP (N=146)	Sem ypRC/RP (N=59)	p valor
Idade			
< 65 anos	96 (66,2%)	40 (67,8%)	0,87
≥ 65 anos	49 (33,8%)	19 (32,2%)	
Dado ausente	1	0	
Sexo			
Feminino	65 (44,5%)	19 (32,2%)	0,12
Masculino	81 (55,5%)	40 (67,8%)	

ECOG			
0	54 (38,0%)	23 (39,0%)	1,00
≥ 1	88 (62,0%)	36 (61,0%)	
Dado ausente	4	0	
Comorbidades			
Não	59 (40,4%)	22 (37,3%)	0,75
Sim	87 (59,6%)	37 (62,7%)	
Estadiamento			
II	25 (17,1%)	19 (32,2%)	0,02
III	121 (82,9%)	40 (67,8%)	
IBP			
Não	117 (80,1%)	48 (81,4%)	1,00
Sim	29 (19,9%)	11 (18,6%)	
IBP > 50%			
Não	123 (84,2%)	54 (91,5%)	0,26
Sim	23 (15,8%)	5 (8,5%)	
Tipo de RT			
3D	123 (86,6%)	39 (72,2%)	0,02
Outra	19 (13,4%)	15 (27,8%)	
Dado ausente	4	5	
Tempo RT - Cirurgia			
≤ 8 sem	20 (13,9%)	8 (15,1%)	0,82
> 8 sem	124 (86,1%)	45 (84,9%)	
Dado ausente	2	4	
Duração RT			
≤ 5 sem	77 (53,5%)	43 (74,1%)	0,007
> 5 sem	67 (46,5%)	15 (25,9%)	
Dado ausente	2	1	
Dose intensidade Cap			
100%	100 (70,4%)	42 (76,4%)	0,48
< 100%	42 (29,6%)	13 (23,6%)	
Dado ausente	4	4	
Resposta clínica*			
Não	20 (15,6%)	20 (40,8%)	0,001
Sim	108 (84,4%)	29 (59,2%)	
Dado ausente	18	10	

TNT: tratamento neoadjuvante total; ypRC + RP: resposta patológica completa + parcial; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; IBP: inibidores de bombas de prótons; IBP > 50%: uso de IBP por mais de 50% do tempo da neoadjuvância; RT: radioterapia; 3D: tridimensional; Cap: capecitabina.

* Resposta clínica completa + parcial

Foram incluídos nas análises multivariadas a resposta clínica completa + parcial, estadiamento, sexo e tipo de radioterapia. Resposta clínica completa + parcial, duração da radioterapia > 5 semanas e a radioterapia 3D permaneceram como fatores prognósticos para a resposta patológica completa + parcial na população sem TNT.

Tabela 17: Fatores associados à resposta patológica completa + parcial na população sem TNT na coorte principal - análises multivariadas

	OR (95%IC)	p valor
Sexo		
Feminino	1,52 (0,70-3,31)	0,29
Masculino	1	
Estadiamento		
II	0,52 (0,22-1,27)	0,15
III	1	
Tipo de RT		
3D	1	0,01
Outra	0,30 (0,12-0,7)	
Duração RT		
≤ 5 sem	0,38 (0,17-0,85)	0,02
> 5 sem	1	
Resposta clínica*		
Não	1	0,001
Sim	3,87 (1,71-8,678)	

TNT: tratamento neoadjuvante total; OR: *Odds ratio*; 95%IC: intervalo de confiança de 95%; Cap: capecitabina.

* Resposta clínica completa + parcial

4.4. Análises de sobrevida na coorte principal

4.4.1. Sobrevida livre de doença

Apenas 51 eventos de recorrência de doença ou óbito por qualquer causa ocorreram. A sobrevida livre de doença mediana não foi atingida e os dados estavam imaturos para a sua avaliação. A SLD em 3 anos estimada para a população foi de 68,8%.

A sobrevida livre de doença em 3 anos foi estimada em 69,7% para a população sem IBP e em 65,0% para a população com IBP ($p=0,96$).

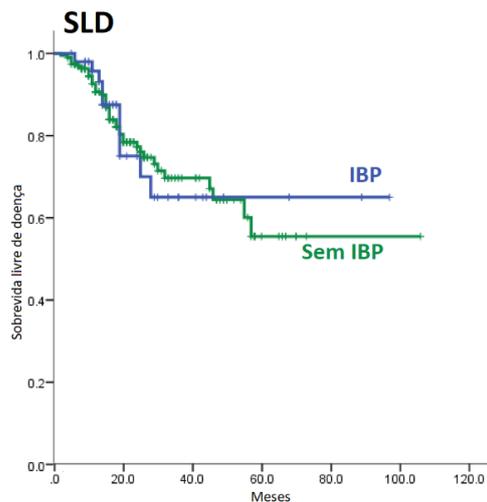


Figura 6: Sobrevida livre de doença na coorte principal

4.4.2. Sobrevida global

Apenas 23 eventos de óbito por qualquer causa ocorreram. A sobrevida global mediana não foi atingida e os dados estavam imaturos para a sua avaliação. A sobrevida global em 3 anos estimada para a população foi de 89,0%.

A sobrevida global em 3 anos foi estimada em 87,7% para a população sem IBP e em 95,0% para a população com IBP. ($p=0,10$).

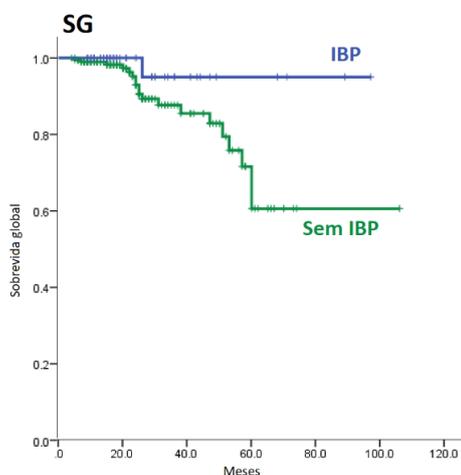


Figura 7: Sobrevida global na coorte principal

4.5. Toxicidade ao tratamento na coorte principal

Eventos adversos de grau 3 ou superior ocorreram em 39,5% (N=96) da população (dados disponíveis de 243 pacientes) e em 34,3% (N=68) da população sem TNT (dados disponíveis de 198 pacientes). Os mais frequentes foram diarreia, cistite e síndrome mão-pé. Em geral, os EA G3 não diferiram entre os grupos com e sem IBP, com exceção de infecção e diarreia, que foram mais frequentes quando a capecitabina foi utilizada em concomitância aos IBP (embora a diarreia não tenha atingido nível de significância estatística). A Tabela 18 e as figuras 6 e 7 abaixo ilustram os eventos adversos G3 ou superiores nas populações total e sem TNT.

Tabela 18: Eventos adversos \geq G3 na coorte principal e comparação entre os usuários e não usuários de IBP

	População Total*			p valor	População sem TNT**			p valor
	Total (N=243)	IBP (N=50)	Sem IBP (N=193)		Total (N=198)	IBP (N=39)	Sem IBP (N=159)	
Todos	39,5%	48,0%	37,3%	0,19	34,3%	46,2%	31,4%	0,09
Diarreia	21,4%	32,0%	18,7%	0,05	19,2%	30,8%	16,4%	0,07
Cistite	18,1%	24,0%	16,6%	0,22	15,7%	23,1%	13,8%	0,22
SMP	16,0%	22,0%	14,5%	0,20	12,1%	15,4%	11,3%	0,58
Retite	6,6%	6,0%	6,7%	1,00	6,6%	7,7%	6,3%	0,72
Mucosite	6,2%	8,0%	5,7%	0,52	5,6%	2,6%	6,3%	0,70
Infecção	2,9%	8,0%	1,6%	0,03	3,5%	10,3%	1,9%	0,03
Outros	2,5%	2,0%	2,6%	1,00	2,0%	0	2,5%	1,00

TNT: tratamento neoadjuvante total; IBP: inibidores de bombas de prótons; SMP: síndrome mão-pé.

* Dados ausentes de 8 dos 251 pacientes.

** Dados ausentes de 7 dos 205 pacientes.

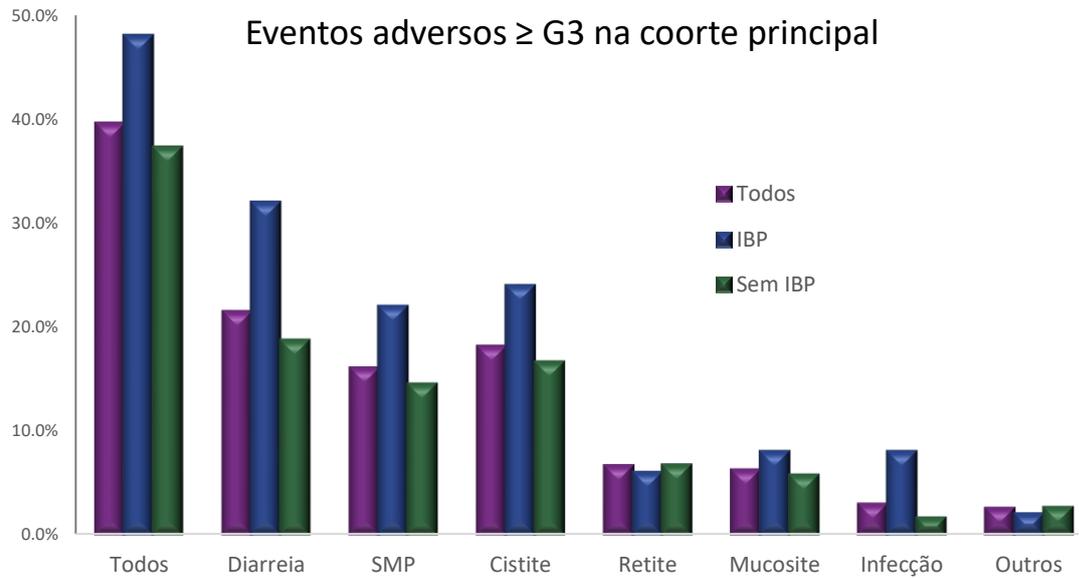


Figura 8: Eventos adversos na coorte principal

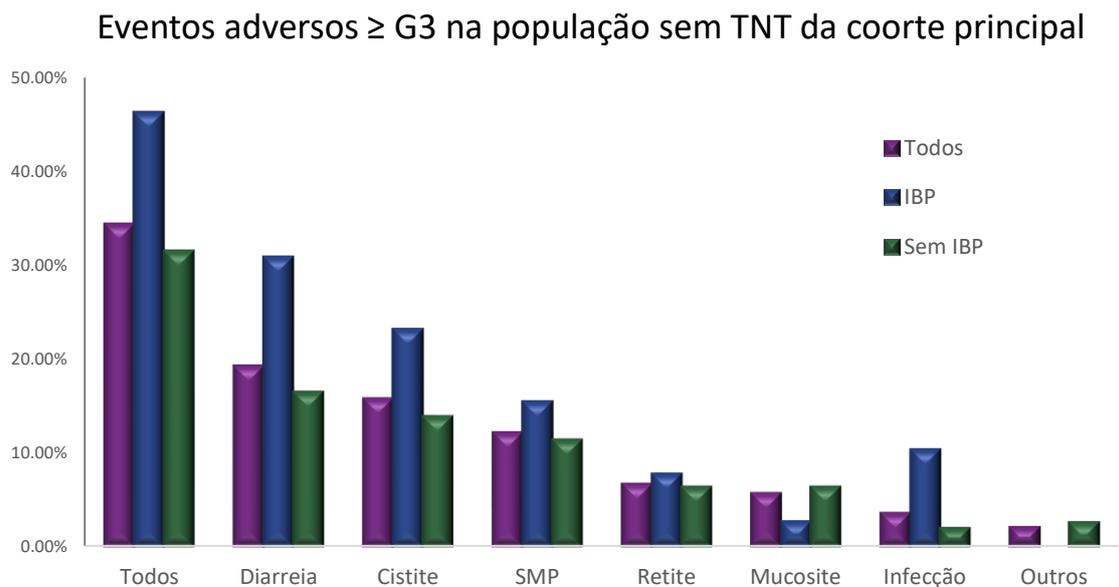


Figura 9: Eventos adversos na população sem TNT da coorte principal

A ocorrência de EA não teve influência nas taxas de pRC (22,9% *versus* 20,4% para casos com e sem EA, respectivamente; $p=0,64$) ou pRC+RP (75,0% *versus* 72,1%, $p=0,66$) na população total. EA específicos como diarreia (23,1% *versus* 20,9% de pRC, $p=0,71$; e 75,0% *versus* 72,8% de pRC+RP, $p=0,86$) e infecção (28,6% *versus* 21,2% de pRC, $p=0,64$; e 85,7% *versus* 72,9% de pRC+RP, $p=0,68$) também não tiveram influência nas taxas de pRC e pRC+RP. Achados semelhantes foram observados para a população sem TNT, tanto em relação aos EA como um todo (22,1% *versus* 16,2% de pRC para casos com e sem EA, respectivamente, $p=0,33$; e 73,5% *versus* 70,8% de pRC+RP, $p=0,74$), quanto aos EA específicos como diarreia

(23,7% versus 16,9% de pRC, $p=0,35$; e 71,1% versus 71,9% de pRC+RP, $p=1,0$) e infecção (28,6% versus 17,8% de pRC, $p=0,61$; e 85,7% versus 71,2% de pRC+RP, $p=0,67$)

A hospitalização durante a neoadjuvância teve frequência de 6,1% (N=15) e 5,5% (N=11) para a população total e a sem TNT, respectivamente. Não houve diferença em hospitalização para os grupos com e sem IBP. A Tabela 19 abaixo detalha as hospitalizações e a figura 8 o tempo de hospitalização.

Tabela 19: Hospitalização na coorte principal e comparação entre os usuários e não usuários de IBP

	População Total*				População sem TNT**			
	Total (N=245)	IBP (N=50)	Sem IBP (N=195)	p valor	Total (N=199)	IBP (N=39)	Sem IBP (N=160)	p valor
Hospitalização	6,1%	8,0%	5,6%	0,51	5,8%	7,7%	5,0%	0,45
Dias (mediana)	2 (1-22)	1,5 (1-22)	2 (1-16)	1,00	10 (1-22)	1,0 (1-22)	1,5 (1-6)	1,00
UTI	1,2%	2,0%	1,0%	0,50	2,0%	2,5%	1,2%	0,48

TNT: tratamento neoadjuvante total; IBP: inibidores de bombas de prótons; UTI: unidade de terapia intensiva.

* Dados ausentes de 6 dos 251 pacientes.

** Dados ausentes de 6 dos 205 pacientes.

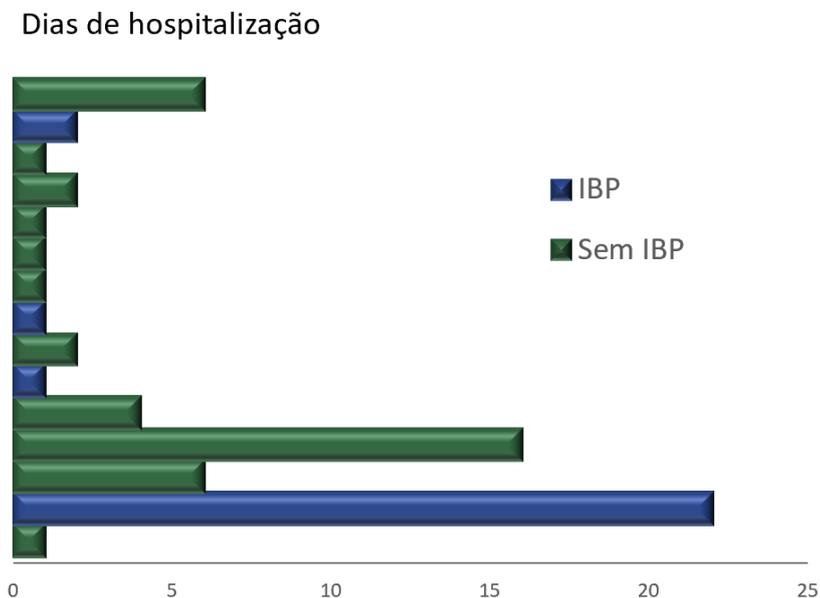


Figura 10: Tempo de hospitalização na coorte principal

Apenas 12 (4,8%) pacientes não completaram o esquema proposto de capecitabina na neoadjuvância. Vinte e dois (8,8%) pausaram o tratamento de forma definitiva ou temporária por toxicidade e 70 (27,9%) necessitaram de redução de doses. A redução de doses ou pausa

por toxicidades não diferiram entre os grupos com e sem IBP, conforme demonstrado na Tabela 20 abaixo.

Tabela 20: Redução de dose ou pausa de capecitabina por toxicidade na coorte principal e comparação entre os usuários e não usuários de IBP

	Total (N=251)	IBP (N=51)	Sem IBP (N=200)	p valor
Redução de dose				
Não	170 (67,7%)	36 (73,5%)	134 (70,2%)	0,73
Sim	70 (27,9%)	13 (26,5%)	57 (29,8%)	
Dado ausente	11 (4,4%)	2	9	
Pausa por toxicidade*				
Não	229 (91,2%)	46 (93,9%)	173 (89,6%)	0,58
Sim	22 (8,8%)	3 (6,1%)	20 (10,4%)	
Dado ausente	9 (3,6%)	2	7	

IBP: inibidores de bombas de prótons.

* Pausa temporária ou definitiva

Na população sem TNT, o número de pacientes que não completaram o esquema de capecitabina foi de 7 (3,4%). Dezoito (8,8%) pausaram o tratamento de forma definitiva ou temporária por toxicidade e 55 (26,8%) necessitaram de redução de doses. Novamente, a redução de doses ou pausa por toxicidades não diferiram entre os grupos com e sem IBP.

Tabela 21: Redução de dose ou pausa de capecitabina por toxicidade na coorte principal e comparação entre os usuários e não usuários de IBP - população sem TNT

	Total (N=205)	IBP (N=40)	Sem IBP (N=165)	p valor
Redução de dose				
Não	142 (69,3%)	28 (73,7%)	114 (71,7%)	1,00
Sim	55 (26,8%)	10 (26,3%)	45 (28,3%)	
Dado ausente	8 (3,9%)	2	6	
Pausa por toxicidade*				
Não	154 (87,8%)	35 (92,1%)	144 (90,0%)	1,00
Sim	18 (8,8%)	3 (7,9%)	16 (10,0%)	
Dado ausente	7 (3,4%)	2	5	

TNT: tratamento neoadjuvante total; IBP: inibidores de bombas de prótons.

* Pausa temporária ou definitiva

4.6. Análises da coorte 2 de 5-fluorouracil

4.6.1. População da coorte 2 de 5-fluorouracil

A coorte de 5-fluorouracil compreendeu participantes apenas do A.C. Camargo Cancer Center. Foram recrutados inicialmente 224 participantes, porém, 27 foram excluídos por não se adequarem aos critérios de elegibilidade do estudo. A figura 9 abaixo ilustra os pacientes recrutados e os principais motivos para exclusão.

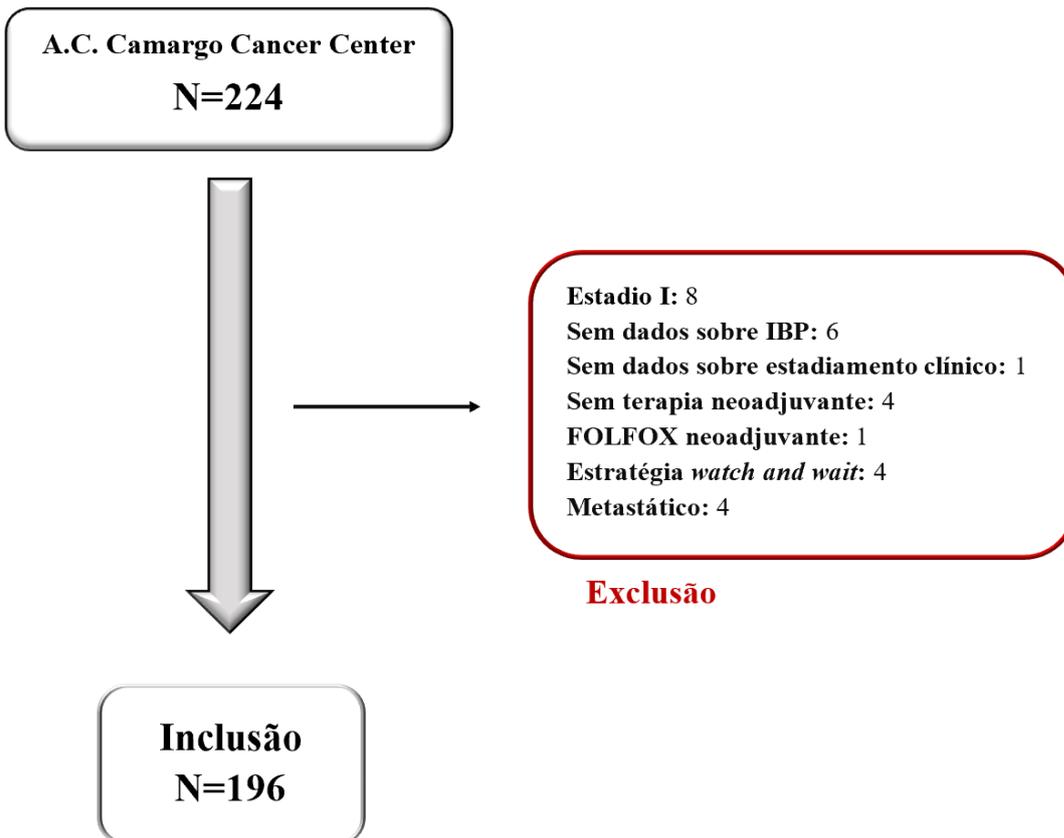


Figura 11: População da coorte de 5-fluorouracil.

O tempo mediano de seguimento dos pacientes foi de 60 meses (95%IC 56,2-63,8). A coorte de 5-FU teve mediana de idade de 59 anos (22-92), sendo 67,9% < 65 anos (N=133); predomínio de pacientes do sexo masculino (59,2%, N=116), com comorbidades (73,0%, N=143) e ECOG 0 (66,8%, N=131). As comorbidades predominantes eram cardiovasculares (50,5%, N=99) e diabetes (21,4%, N=42). Os participantes do estudo utilizaram uma mediana de 1 medicação para o tratamento de suas patologias de base ou sintomas. Polifarmácia, foi caracterizada em 19 casos (9,7%).

Os tumores tratados em sua maioria possuíam estadiamento clínico III (77,6%, N=152), localização em reto distal (57,7%, N=113) e eram moderadamente diferenciados (78,1%, N=153). A maioria foi tratada com 5-FU com infusão contínua em 24 horas (83,2%, N=163)

na neoadjuvância e recebeu tratamento adjuvante (72,4%, N=142), principalmente com FOLFOX (43,9%, N=86). O tempo mediano entre o término da radioterapia e a cirurgia foi de 10 semanas (95%IC 9,6-10,4).

As características entre a população com e sem IBP foram bem balanceadas. Houve uma maior porcentagem, porém, sem significância estatística, do sexo feminino e de tumores pobremente diferenciados no grupo IBP. A tabela 22 detalha as características da coorte de 5-FU e do tratamento destes participantes do estudo.

No total, 52 participantes da coorte de 5-FU (26,5%) utilizaram IBP em concomitância ao 5-FU neoadjuvância; 25 (12,8%), por mais de 50% do tempo da neoadjuvância (IBP>50). O omeprazol foi o IBP com maior frequência de utilização. A figura 10 ilustra o uso de IBP na população do estudo.

Uso de IBP coorte 5-FU

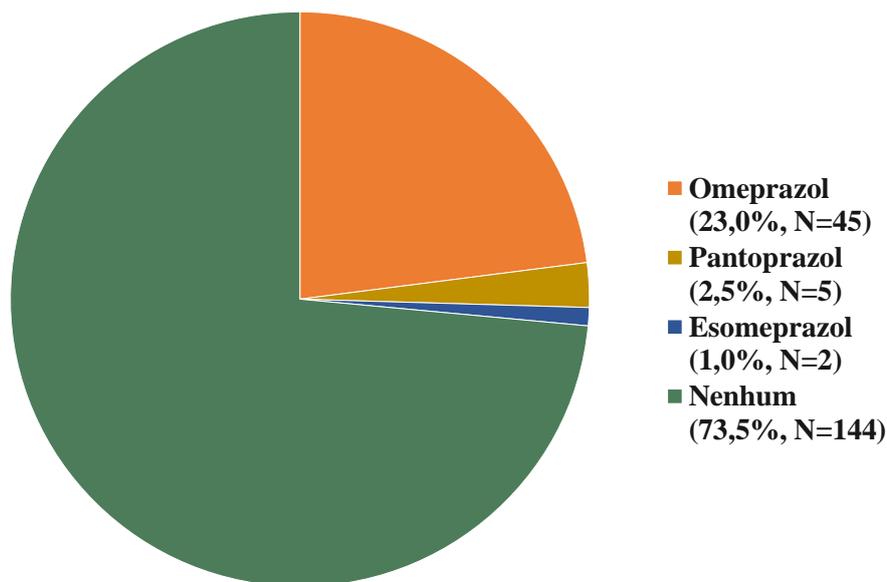


Figura 12: Uso de IBP na coorte de 5-FU

Tabela 22: Características da coorte 2 de 5-FU e comparação entre os usuários e não usuários de IBP

	Total (N=196)	IBP (N=52)	Sem IBP (N=144)	p valor
Idade (mediana)	59 (22-92)	59 (29-84)	60 (22-92)	0,96
< 65 anos	133 (67,9%)	35 (67,3%)	98 (68,1%)	1,00
≥ 65 anos	63 (32,1%)	17 (32,7%)	46 (31,9%)	

Sexo				
Feminino	80 (40,8%)	26 (50,0%)	54 (37,5%)	0,14
Masculino	116 (59,2%)	26 (50,0%)	90 (62,5%)	
ECOG				
0	131 (66,8%)	31 (59,6%)	100 (69,4%)	0,23
≥ 1	64 (32,6%)	21 (40,4%)	43 (29,9%)	
Dado ausente	1 (0,8%)	0	1 (0,7%)	
Comorbidades				
Não	53 (27,0%)	12 (23,1%)	41 (28,5%)	0,58
Sim	143 (73,0%)	40 (76,9%)	103 (71,5%)	
Estadio clínico				
II	44 (22,4%)	12 (23,1%)	32 (22,2%)	1,00
III	152 (77,6%)	40 (76,9%)	112 (77,8%)	
Diferenciação				
Bem/moderada	175 (89,3%)	42 (80,8%)	133 (92,3%)	0,08
Pobre	12 (6,1%)	6 (11,5%)	6 (4,2%)	
Dado ausente	9 (4,6%)	4 (7,7%)	5 (3,5%)	
Local				
Distal	113 (57,7%)	29 (55,8%)	84 (58,3%)	0,87
Médio	74 (37,7)	20 (38,5%)	54 (37,5%)	
Alto	9 (4,6%)	3 (4,6%)	6 (4,2%)	
Tipo de RT				
3D	176 (89,8%)	50 (96,2%)	126 (87,5%)	0,18
2D	5 (2,5%)	1 (1,9%)	4 (2,8%)	
IMRT	15 (7,7%)	1 (1,9%)	14 (9,7%)	
5-FU infusional				
Não	33 (16,8%)	7 (13,5%)	26 (18,1%)	0,52
Sim	163 (83,2%)	45 (86,5%)	118 (81,9%)	
ΔT RT-cirurgia (semanas)				
	10 (9,6-10,4)	11 (9,7-12,3)	10 (9,6-10,4)	0,10
Adjuvância				
Não	54 (27,6%)	16 (30,8%)	38 (26,4%)	0,59
Sim	142 (72,4%)	36 (69,2%)	106 (73,6%)	

Esquema adjuvante

Nenhum	54 (27,6%)	16 (30,8%)	38 (26,4%)	0,34
Capecitabina	10 (5,1%)	4 (7,7%)	6 (4,2%)	
5-FU	34 (17,3%)	12 (23,1%)	22 (15,3%)	
CAPOX	12 (6,1%)	2 (3,8%)	10 (6,9%)	
FOLFOX	86 (43,9%)	18 (34,6%)	68 (47,2%)	

5-FU: 5-fluorouracil; IBP: inibidores de bombas de prótons; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; RT: radioterapia; 3D: tridimensional; IMRT: radioterapia com intensidade modulada; ΔT: período de tempo; CAPOX: capecitabina + oxaliplatina; FOLFOX: 5-fluorouracil + oxaliplatina.

4.6.2. Resposta clínica e resposta patológica da coorte 2 de 5-FU

A resposta clínica foi avaliável em 176 dos 196 pacientes da coorte de 5-FU. Resposta clínica completa foi descrita para 28 pacientes (14,3%) e resposta clínica completa + parcial para 130 (66,3%). As respostas clínicas completa e a completa + parcial não diferiram entre os grupos com e sem IBP.

A resposta patológica, avaliável para toda a coorte de 5-FU, também não diferiu de acordo com o uso de IBP. Foram descritos 51 (26,0%) casos de resposta patológica completa e 155 (79,1%) de resposta patológica completa + parcial.

A tabela 23 ilustra as respostas clínica e patológica na coorte de 5-FU.

Tabela 23: Resposta clínica e patológica à terapia neoadjuvante na coorte 2 de 5-FU

	Resposta clínica (N=176)*				Resposta patológica (N=196)			
	Total	IBP (N=48)	Sem IBP (N=128)	p valor	IBP (N=52)	Sem IBP (N=144)	p valor	
RC	15,9%	18,8%	14,8%	0,64	26,0%	25,0%	26,4%	1,00
RP	58,0%	60,4%	57,0%		53,1%	61,5%	50,0%	
RC + RP	73,9%	79,2%	71,9%	0,44	79,1%	86,5%	76,4%	0,16
DE	25,6%	20,8%	27,3%		11,7%	7,7%	13,2%	
PD	0,6%	0	0,8%		9,2%	5,8%	10,4%	

IBP: inibidores de bombas de prótons; RC: resposta clínica; cP: resposta parcial; RC + RP: resposta completa + parcial; DE: doença estável; PD: progressão de doença.

* Dados ausentes de 20 dos 196 pacientes

5.6.3 Fatores associados à resposta patológica completa e completa + parcial na coorte de 2 5-FU

Nas análises univariadas e multivariadas, apenas a resposta clínica completa se associou a maiores taxas de resposta patológica completa na coorte de 5-FU, como demonstrado na Tabela 24 abaixo.

Tabela 24: Fatores associados à resposta patológica completa na coorte 2 de 5-FU

	Análises univariadas		p valor	Análises multivariadas	
	ypRC (N=51)	Sem ypRC (N=145)		OR (95%IC)	p valor
Idade					
< 65 anos	36 (70,6%)	97 (66,9%)	0,73	-	-
≥ 65 anos	15 (29,4%)	48 (33,1%)			
Sexo					
Feminino	23 (45,1%)	57 (39,3%)	0,51	-	-
Masculino	28 (54,9%)	88 (60,7%)			
ECOG					
0	35 (70,0%)	96 (66,2%)	0,73	-	-
≥ 1	15 (30,0%)	49 (33,8%)			
Dado ausente	1	0			
Comorbidades					
Não	10 (19,6%)	43 (29,7%)	0,20	-	-
Sim	41 (80,4%)	102 (70,3%)			
Estadiamento					
II	12 (23,5%)	32 (22,1%)	0,85	1,30 (0,55-3,07)	0,54
III	39 (76,5%)	113 (77,9%)			
IBP					
Não	38 (74,5%)	106 (73,1%)	1,00	-	-
Sim	13 (25,5%)	39 (26,9%)			
IBP > 50%					
Não	44 (86,3%)	125 (86,2%)	1,00	-	-
Sim	7 (13,7%)	20 (13,8%)			

Tipo de RT					
3D	2 (3,9%)	18 (12,4%)	0,11	1	0,15
Outra	49 (96,1%)	127 (87,6%)		0,32 (0,07-1,51)	
Tempo RT - Cirurgia					
≤ 8 sem	7 (13,7%)	21 (14,5%)	1,00	-	-
> 8 sem	44 (86,3%)	124 (85,5%)			
Duração RT					
≤ 5 sem	21 (41,2%)	66 (45,5%)	0,63	-	-
> 5 sem	30 (58,8%)	79 (54,5%)			
Dose intensidade 5-FU					
100%	41 (80,4%)	121 (83,4%)	0,67	-	-
< 100%	10 (19,6%)	24 (16,6%)			
5-FU infusional					
Não	7 (13,7%)	26 (17,9%)	0,66	-	-
Sim	44 (86,3%)	119 (82,1%)			
Resposta clínica*					
Não	30 (65,2%)	118 (90,8%)	<0,001	1	<0,001
Sim	16 (34,8%)	12 (9,2%)		15,21 (2,21-12,31)	
Dado ausente	5	15			

5-FU: 5-fluorouracil; ypRC: resposta patológica completa; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; IBP: inibidores de bombas de prótons; IBP > 50%: uso de IBP por mais de 50% do tempo da neoadjuvância; RT: radioterapia; 3D: tridimensional; sem: semanas.

* Resposta clínica completa

Nas análises univariadas e multivariadas, o sexo feminino e a ausência de comorbidades se associaram a maiores taxas de resposta patológica completa + parcial na coorte de 5-FU, como demonstrado na Tabela 25 abaixo.

Tabela 25: Fatores associados à resposta patológica completa + parcial na coorte 2 de 5-FU

	Análises univariadas		p valor	Análises multivariadas	
	ypRC + RP (N=155)	Sem ypRC/RP (N=41)		OR (95%IC)	p valor
Idade					
< 65 anos	106 (68,4%)	27 (65,9%)	0,85	-	-
≥ 65 anos	49 (31,6%)	14 (34,1%)			

Sexo					
Feminino	69 (44,5%)	11 (26,8%)	0,049	2,22 (1,05-4,85)	0,046
Masculino	86 (55,5%)	30 (73,2%)		1	
ECOG					
0	102 (66,2%)	29 (70,7%)	0,71	-	-
≥ 1	52 (33,8%)	12 (29,3%)			
Dado ausente	1	0			
Comorbidades					
Não	47 (30,3%)	6 (14,6%)	0,049	1	0,047
Sim	108 (69,7%)	35 (85,4%)		2,62 (1,01-6,79)	
Estadiamento					
II	31 (20,0%)	13 (31,7%)	0,14	0,50 (0,22-1,05)	0,09
III	124 (80,0%)	28 (68,3%)		1	
IBP					
Não	110 (71,0%)	34 (82,9%)	0,16	0,48 (0,19-1,20)	0,12
Sim	45 (29,0%)	7 (17,1%)		1	
IBP > 50%					
Não	133 (85,8%)	36 (87,8%)	1,00	-	-
Sim	22 (14,2%)	5 (12,2%)			
Tipo de RT					
3D	16 (10,3%)	4 (9,8%)	1,00	-	-
Outra	139 (89,7%)	37 (90,2%)			
Tempo RT - Cirurgia					
≤ 8 sem	25 (16,1%)	3 (7,3%)	0,21	-	-
> 8 sem	130 (83,9%)	38 (92,7%)			
Duração RT					
≤ 5 sem	69 (44,5%)	18 (43,9%)	1,00	-	-
> 5 sem	86 (55,5%)	23 (56,1%)			
Dose intensidade 5-FU					
100%	126 (81,3%)	36 (87,8%)	0,49	-	-
< 100%	29 (18,7%)	5 (12,2%)			
5-FU infusional					
Não	27 (11,4%)	6 (14,6%)	0,82	-	-
Sim	128 (82,6%)	35 (85,4%)			

Resposta clínica*

Não	38 (27,1%)	8 (22,2%)	0,67	-	-
Sim	102 (72,9%)	28 (77,8%)			
Dado ausente	15	5			

5-FU: 5-fluorouracil; ypRC + PR: resposta patológica completa + parcial; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; IBP: inibidores de bombas de prótons; IBP > 50%: uso de IBP por mais de 50% do tempo da neoadjuvância; RT: radioterapia; 3D: tridimensional; sem: semanas.

* Resposta clínica completa + parcial

4.6.4. Análises de sobrevida na coorte 2 de 5-FU

Setenta e um eventos de recorrência de doença ou óbito por qualquer causa e 31 eventos de óbito por qualquer causa ocorreram na população de 5-FU. As medianas da sobrevida livre de doença e sobrevida global não foram atingidas e os dados estavam imaturos para sua avaliação.

A SLD em 3 anos e a SG em 3 anos foram estimadas em 66,4% e 90,4%, respectivamente. A estimativa da SLD em 3 anos para o grupo sem IBP foi de 64,0% e para o grupo IBP de 72,7% ($p=0,44$). Já as estimativas para SG foram de 89,9% para o grupo sem IBP e 91,7% para o grupo com ($p=0,92$).

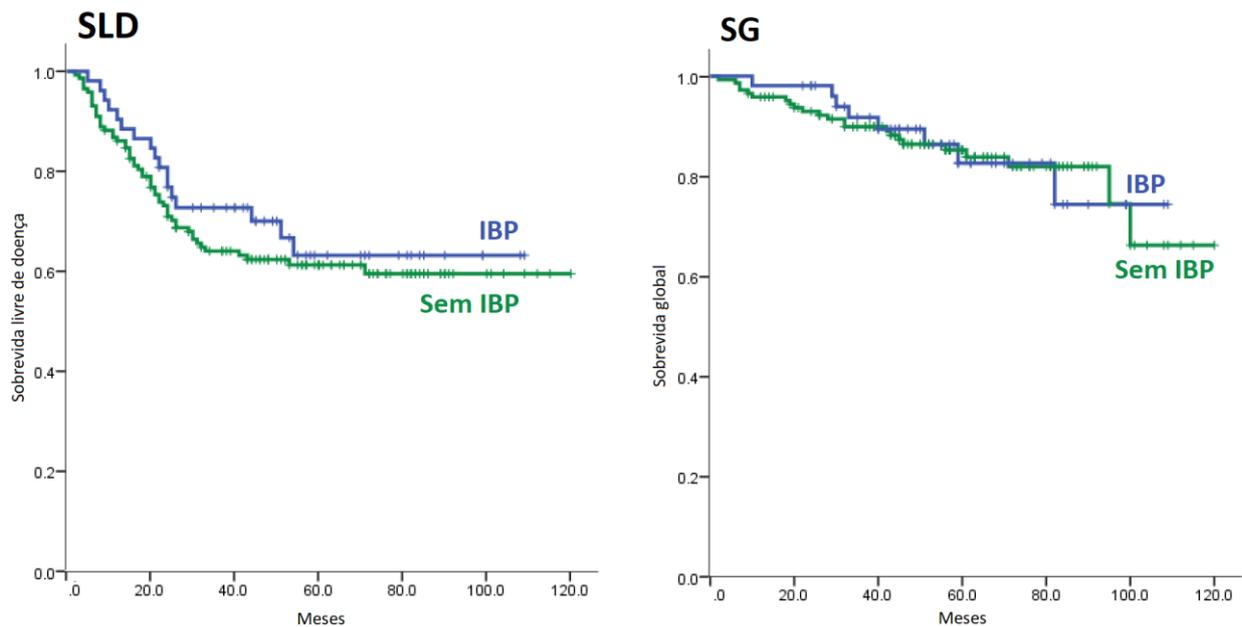


Figura 13: Sobrevida livre de doença e sobrevida global na coorte de 5-FU.

4.6.5. Toxicidade ao tratamento na coorte de 5-FU

Eventos adversos de grau 3 ou superior ocorreram em 29,1% (N=57) da coorte de 5-FU. Os mais frequentes foram diarreia, mucosite oral e retite. Hospitalização ocorreu em 9,2%

(N=18) dos casos, com uma mediana de 7 dias de internação (2-25) e necessidade de UTI em 1,5% (N=3) dos casos. Os EA G3 foram superiores no grupo IBP (40,4% *versus* 25,0%; p=0,049), especialmente a ocorrência de diarreia (23,1% *versus* 9,0%; p=0,01). A hospitalização não diferiu entre os grupos com e sem IBP. A Tabela 23 e as figuras 11 e 12 abaixo ilustram os eventos adversos G3 ou superiores e hospitalização na coorte de 5-FU.

Tabela 26: Eventos adversos \geq G3 e hospitalização associados ao tratamento com 5-FU neoadjuvante e comparação entre os usuários e não usuários de IBP

	Total (N=196)	IBP (N=52)	Sem IBP (N=144)	p valor
Todos	29,1%	40,4%	25,0%	0,049
Diarreia	12,8%	23,1%	9,0%	0,01
Mucosite	9,7%	11,5%	9,0%	0,69
Retite	8,7%	11,5%	7,6%	0,71
Infecção	4,6%	1,9%	5,6%	0,01
Cistite	0,5%	0	0,7%	0,34
SMP	0	0	0	-
Outros	5,6%	7,7%	4,9%	1,0
Hospitalização	9,2%	13,5%	7,6%	0,26
Dias (mediana)	7 (2-25)	7 (2-12)	7 (3-25)	0,48
UTI	1,5%	3,8%	0,7%	0,17

G3: grau 3; 5-FU: 5-fluorouracil; IBP: inibidores de bombas de prótons; SMP: síndrome mão-pé.

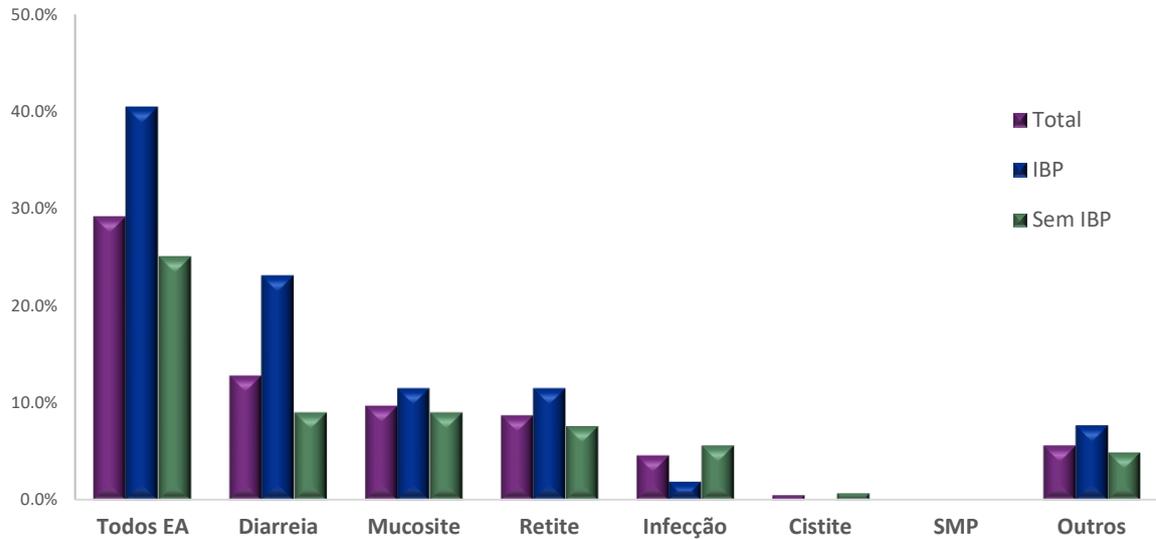
Eventos adversos \geq G3 na coorte 5-FU

Figura 14: Eventos adversos \geq grau 3 na coorte de 5-FU.

Dias de hospitalização

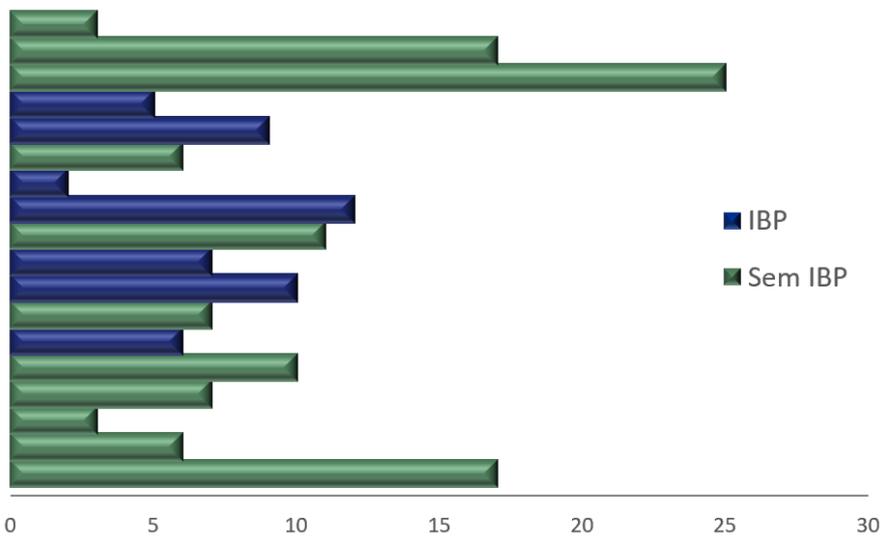


Figura 15: Tempo de hospitalização na coorte de 5-FU.

A ocorrência de EA não teve impacto negativo nas taxas de resposta patológica na coorte de 5-FU. Os pacientes com maior ocorrência de EA foram os que obtiveram maiores taxas de pRC (43,1% *versus* 24,1% para casos com e sem EA, respectivamente; $p=0,013$), sem diferença para as taxas de pRC+RP (71,0% *versus* 70,7%, $p=1,0$). EA específicos como diarreia (15,7% *versus* 11,7% de pRC, $p=0,47$; e 87,7% *versus* 85,4% de pRC+RP, $p=0,79$) e infecção (7,8% *versus* 3,4% de pRC, $p=0,24$; e 95,5% *versus* 95,1% de pRC+RP, $p=1,0$) não tiveram influência nas taxas de pRC e pRC+RP.

Apenas nove (4,6%) pacientes não completaram o esquema proposto de 5-fluorouracil na neoadjuvância. Trinta e quatro (17,3%) realizaram dose acumulada de 5-FU inferior à dose padrão, sendo que sete (3,6%) necessitaram de redução de doses após o início do tratamento. A redução de doses ou pausa por toxicidades não diferiram entre os grupos com e sem IBP, conforme demonstrado na Tabela 27 abaixo.

Tabela 27: Redução de dose ou pausa de 5-FU por toxicidade e comparação entre os usuários e não usuários de IBP

	Total (N=196)	IBP (N=52)	Sem IBP (N=144)	p valor
Redução de dose				
Não	162 (82,7%)	43 (82,7%)	119 (82,6%)	1,00
Sim	34 (17,6%)	9 (17,3%)	25 (17,4%)	
Pausa por toxicidade*				
Não	187 (95,4%)	51 (98,1%)	136 (94,4%)	0,45
Sim	9 (4,6%)	1 (1,9%)	8 (5,6%)	

5-FU: 5-fluorouracil; IBP: inibidores de bombas de prótons.

* Pausa temporária ou definitiva

5. DISCUSSÃO

A presente análise retrospectiva, multicêntrica na América Latina, não sugeriu a existência de interação medicamentosa de impacto oncológico entre capecitabina ou 5-FU e IBP, tendo em vista que as taxas de resposta patológica completa e completa + parcial foram semelhantes para os usuários ou não de IBP durante a neoadjuvância, mesmo após ajustarmos para fatores prognósticos e potencialmente confundidores. Esses resultados foram semelhantes nas populações total e sem TNT. Este dado está em conformidade com os estudos previamente apresentados para o câncer de reto em estádios iniciais, conforme será discutido a diante. No entanto, observamos maior frequência de eventos adversos de graus 3 ou mais, especialmente diarreia e infecções, nos pacientes que receberam IBP.

5.1. Uso de inibidores de bombas de prótons

O uso de IBP no presente estudo foi de 20,3% para os pacientes que utilizaram a capecitabina na neoadjuvância e de 26,5% para aqueles que utilizaram o 5-FU. Estes números estão de acordo com a literatura, em que a tomada de inibidores da acidez gástrica varia entre 23,5% e 36,9% em pacientes com câncer colorretal^{45,63}. Alguns fatores como idade, ECOG, presença de metástases e o sítio tumoral gastrointestinal estão associados ao maior uso destas drogas⁶³.

Comparativamente com os estudos prévios que avaliaram especificamente a interação medicamentosa entre fluoropirimidinas e IBP na neoadjuvância do câncer de reto, a prevalência de uso de IBP orais na presente população foi cerca de duas vezes superior às demais. Zhang et al., descreveram o uso de omeprazol em 50,4% de sua população quando consideraram a utilização da droga por via oral ou venosa, porém, quando se restringiu o uso à via oral, esta porcentagem teve redução para 12,8% (número absoluto de 16 pacientes em uma coorte de 125). Quando foi considerado o uso de dose acumulada mínima de 200mg de omeprazol, a porcentagem encontrada de 23,2% foi semelhante à do nosso estudo¹⁴. A dose acumulada não foi avaliada no presente trabalho, mas sim a tomada de IBP por mais de 50% do tempo da neoadjuvância. Neste caso, as porcentagens de uso decaíram para 12,7% no grupo de capecitabina e 13,8% no de 5-fluorouracil. Menon et al., reportaram o uso de IBP por 9,8% da coorte de capecitabina (20 de 184 pacientes) e 10,2% da coorte de 5-fluorouracil (31 de 273 pacientes).

5.2. Taxas de resposta patológica completa

A taxa de resposta patológica completa com capecitabina neoadjuvante neste estudo estão em acordo com a literatura.

A taxa de resposta patológica completa de 26,0% com 5-FU neoadjuvante é superior aos dados da literatura para 5-FU isolado, mas é compatível com os estudos mais recentes de neoadjuvância^{32,33}. Este dado pode ser explicado pelo fato de todos os pacientes terem sido submetidos à excisão total do mesorreto no presente trabalho, o que era em geral uma recomendação nos estudos mais antigos, porém, não uma obrigatoriedade. Bosset et al., por exemplo, relataram a excisão total do mesorreto em apenas 37,9% a 39,9% dos pacientes submetidos à quimiorradioterapia neoadjuvante.

Tabela 28: Resposta patológica completa com quimiorradioterapia neoadjuvante na literatura

Estudo	Capecitabina Sem-TNT	5-FU Sem-TNT	TNT
Atual: Cesca, 2021	18,0%	26,0%	37,0%
Bahadoer, 2021 ³³	14,0%	-	28,0%
Conroy, 2021 ³²	12,0%	-	28,0%
O'Connell, 2014 ⁶⁴	20,7%	17,8%	-
Hofheinz, 2012 ⁶	14,0%	5,0%	-
Gérard, 2006 ²⁶	-	11,4%	-
Bosset, 2005 ^{27,65}	-	11,7%	-
Sauer, 2004 ²⁹	-	8,0%	-

TNT: tratamento neoadjuvante total; 5-FU: 5-fluorouracil

5.3. Interação medicamentosa entre IBP e capecitabina

Esta análise retrospectiva multicêntrica na América Latina não sugeriu a existência de interação medicamentosa entre capecitabina e IBP em doses baixas que resultasse em impacto em desfechos oncológicos. A resposta patológica completa foi semelhante entre os grupos com e sem IBP (29,4% *versus* 19,5%, respectivamente; $p=0,13$), tal como a resposta completa + parcial (76,5% *versus* 72,0%; $p=0,60$). Os desfechos de sobrevida livre de doença e global também foram similares. O único fator de desbalanço entre os grupos foi a idade dicotomizada, quando houve maior porcentagem de idosos entre os usuários de IBP (49,9% ≥ 65 anos no grupo IBP *versus* 29,1% no grupo sem IBP; $p=0,01$). A idade, porém, não foi fator significativamente impactante na resposta patológica nas uni ou multivariadas. Este desbalanço inclusive vai de encontro aos dados da literatura, com predomínio de consumo de IBP em idosos⁶³.

No intuito de buscar maior homogeneidade da população e excluir fatores confundidores, as análises foram realizadas também na população sem terapia neoadjuvante total. Embora sem significância estatística, o grupo IBP teve uma porcentagem pouco maior de pacientes que realizaram CAPOX neoadjuvante (21,6% *versus* 17,5%; $p=0,54$). Mesmo para a população sem TNT, os IBP não influenciaram nos desfechos oncológicos.

A interação farmacocinética entre capecitabina e IBP não conseguiu ser demonstrada *in vitro* ou em estudos com avaliações farmacocinéticas *in vivo*, reforçando os achados do nosso estudo^{10,48-50}. Ademais, mesmo os IBP mais potentes não permitem que o pH gástrico atinja um valor compatível com a ionização da capecitabina¹⁰.

Em relação aos desfechos oncológicos, a ausência de efeito da suposta interação foi reportada na maioria dos estudos em tumores gastrointestinais^{13,49,53,54,56-58}. Considerando especificamente o contexto de neoadjuvância para o câncer de reto, um estudo com CAPOX concomitante à radioterapia sugeriu diferença absoluta de 21% nas taxas de resposta patológica e redução do risco de recorrência ou óbito de 70% quando ocorreu o uso concomitante de IBP em dose efetivas. O benefício ocorre especialmente no subgrupo de pacientes que utilizou omeprazol em dose considerada como efetiva (ao menos 200mg de dose cumulativa na neoadjuvância), porém, esta não era uma análise pré-planejada¹⁴. O segundo trabalho, com desenho semelhante ao nosso, não demonstrou diferenças em resposta patológica ou sobrevida⁵³.

A análise exploratória do estudo TRIO-13/LOGiC sugeriu efeito prejudicial dos IBP em sobrevida global e sobrevida livre de progressão em tumores gástricos tratados com CAPOX,

mas não com CAPOX e lapatinibe. A hipótese de interação entre os IBP e a capecitabina foi levantada¹¹. A oxaliplatina é um substrato dos transportadores de cátions orgânicos (TCO), os quais tem os IBP como potentes inibidores, que não são translocados para o intracelular. Os IBP têm, portanto, um potencial para alterar a distribuição e excreção das drogas que dependem destes transportadores, culminando com interações medicamentosas relevantes⁶⁶. Análises *in vitro* demonstraram o bloqueio do transporte da metformina pelos TCO na presença de IBP⁶⁷. Estudos específicos com a oxaliplatina não foram encontrados, mas interação medicamentosa observada por Chu et al., poderia, hipoteticamente, também ter ocorrido com a oxaliplatina. Estes dados ressaltam um possível viés dos estudos de interação medicamentosa entre IBP e fluoropirimidinas diante da combinação com platinas. Wong et al., reportaram uma redução nas taxas de sobrevida livre de recorrência em 3 anos, mas não na sobrevida global, quando IBP foram associados a CAPOX adjuvante, mas não a FOLFOX, reforçando a potencial interação com a droga oral e não a oxaliplatina. O estudo avalia diferenças na intensidade de dose da capecitabina entre os grupos, mas não deixa claro se houve desbalanços que podem ter influenciado nas análises⁵⁵.

Sun et al., avaliaram pacientes que receberam capecitabina em monoterapia no cenário adjuvante do câncer colorretal. Houve uma diferença absoluta de 9% na sobrevida livre de recorrência em 5 anos, favorecendo o grupo sem IBP (83% *versus* 74%; HR 1,89, 95%IC 1,07-3,35), sem qualquer impacto em sobrevida global. Nas análises multivariadas, porém, o uso de IBP não foi um fator independentemente associado a sobrevida livre de recorrência. O estudo demonstrou ainda um impacto negativo expressivo em sobrevida para os pacientes com descontinuação do tratamento ou redução de doses da capecitabina¹². Não foi relatado se houve desbalanço entre a população com e sem IBP em relação à dose-intensidade da capecitabina, o que seria um potencial viés para os resultados encontrados.

Uma análise *post hoc* de seis ensaios clínicos randomizados no cenário do câncer colorretal metastático (5.594 pacientes) também sugeriu efeitos negativos, desta vez em sobrevida global, com associação de IBP a esquemas quimioterápicos contendo fluoropirimidinas. Devido aos diversos esquemas de quimioterapia e populações, foi observada uma heterogeneidade inter-estudo expressiva, o que, além da combinação de drogas, pode ser um viés de avaliação. Um dado curioso e que reforça nossos achados, é que no subgrupo de pacientes que realizou capecitabina, a tomada de IBP não teve qualquer impacto em sobrevida¹³.

Wang et al., descreveram maior mortalidade para os usuários de IBP (HR 1,38, IC95%

1,32-1,44) numa coorte retrospectiva de 32.411 pacientes com diagnóstico de câncer colorretal na Suécia. Este achado não teve correlação com a dosagem do IBP e foi mais importante para os pacientes que iniciaram o uso destas medicações após o diagnóstico do câncer⁶⁸. Não foram avaliados os tratamentos quimioterápicos empregados na população e, portanto, o estudo não teve poder para avaliação de potencial interação medicamentosa. Estudos prévios também reportaram desfechos piores para usuários de IBP^{69,70}. Alguns pontos, além da interação medicamentosa, foram discutidos como potenciais mecanismos diante do uso crônico de IBP: alteração da microbiota intestinal; aumento da secreção de gastrina pela supressão da secreção ácida e progressão de adenomas de cólon; possíveis alterações na função endotelial^{46,71-73}.

Diante do exposto, assume-se que as evidências farmacológicas sobre a existência de interação medicamentosa entre capecitabina e IBP são inexistentes e de que os dados clínicos são conflitantes e sujeitos a inúmeros vieses de avaliação.

5.4. Interação medicamentosa entre IBP e 5-fluorouracil

Tal como para a capecitabina, este estudo não sugeriu a existência de interação medicamentosa entre IBP e 5-fluorouracil.

Estudos *in vitro*, com linhagens de células tumorais gástricas, colorretais e outras, elucidaram a potencial propriedade dos IBP como inibidores da proliferação celular, baseado na capacidade de bloqueio das V-H⁺-ATPases expressas pelos tumores, culminando com alteração do pH intracelular e do microambiente e de vesículas ácidos. Foi demonstrado também que os IBP podem induzir a uma maior sensibilidade ao 5-FU quando as células são pré-tratadas com os inibidores. O mesmo não foi observado quando o tratamento ocorreu de forma simultânea, porque a administração em conjunto das drogas potencialmente leva a uma competição pela ativação (pelo quimioterápico) e inativação das V-H⁺-ATPases. Dessa forma, a interação medicamentosa farmacodinâmica de sinergismo entre 5-FU e IBP não consegue ser justificada, mas o efeito antagônico também não foi comprovado. Os IBP também não alteraram a metabolização do quimioterápico *in vitro*. Estudos de farmacocinética *in vivo* especificamente utilizando o 5-fluorouracil não foram encontrados.

Os resultados na literatura sobre desfechos oncológicos com 5-FU são mais limitados e assim como para a capecitabina, conflitam sobre a existência ou não de interação medicamentosa. A tabela 29 abaixo ilustra os principais resultados.

Tabela 29: Associação de IBP e 5-fluorouracil e desfechos oncológicos

Estudo	Desenho	N 5-FU	Cenário/ Químio	%IBP	Comparação	TR (%)	SLP/SLD HR (95%IC)	SG HR (95%IC)
Wang, 2017 ⁵⁴	Retrosp	307	Metastático CRC FOLFOX	84,4	IBP Sem IBP	-	Favorece IBP 0,67(1,10-2,05)*	Favorece IBP 0,72(1,02-1,90)*
Wong, 2019 ⁵⁵	Retrosp	175	Adjuvante CRC II-III FOLFOX	28,0	IBP Sem IBP	-	82,9% (3a) 61,7% (3a) 0,51(0,24-1,05)	77,4% (3a) 80,1% (3a) 0,96(0,44-2,08)
Kichenadasse, 2020 ¹³	Retrosp <i>Post hoc</i> 6 EC	4282	Metastático CRC 5-FU + QT	18,3	IBP Sem IBP	-	Desfavorece IBP 1,24(1,07-1,44)	Desfavorece IBP 1,27(1,08-1,50)
Kim, 2021 ⁵⁸	Retrosp <i>Post hoc</i> AXEPT	243	Metastático CRC FOLFIRI	9,9	IBP Sem IBP	-	10,0m 7,0m 0,55(0,33-0,91)	19,0m 15,0m 0,50(0,30-0,85)
Menon, 2021 ⁵³	Retrosp	304	QTRT neo Reto 5-FU	10,2	IBP Sem IBP	28,5 16,1 p=0,17	64,6% (60m) 76,4% (60m) p=0,17	58,1% (60m) 76,7% (60m) 2,07(1,20-3,54)

N: número de participantes; 5-FU: 5-fluorouracil; IBP: inibidores de bombas de prótons; TR: taxa de resposta; SLP/SLD: sobrevida livre de progressão/doença; HR: *hazard ratio*; 95%IC: intervalo de confiança de 95%; SG: sobrevida global; Retrospec: retrospectivo; CRC: carcinoma colorretal; a: anos; QTRT: quimiorradioterapia; neo: neoadjuvante; FOLFOX: 5-fluorouracil + oxaliplatina; m: meses; EC: estudos clínicos; FOLFIRI: 5-fluorouracil + irinotecano.

* Fornecido o risco relativo e o IC95% segundo o autor

5.5. Toxicidades ao tratamento e IBP

O uso de IBP também não influenciou na ocorrência maior de eventos adversos grau 3 ou superior, com exceção de infecção na coorte de capecitabina e de diarreia em ambas as coortes, que foram mais prevalentes para os usuários de IBP. Os IBP por si só podem se associar ao aumento do risco de diarreia e infecções gastrointestinais, especialmente pela sua influência na microbiota intestinal⁴⁶. Estes achados podem, portanto, resultar do efeito da classe em si e de toxicidades sobrepostas entre os IBP e as fluoropirimidinas, e não da interação medicamentosa entre estas drogas.

A maior parte dos estudos avaliando a interação medicamentosa entre os IBP e fluoropirimidinas não apresentou dados de toxicidade^{12-14,55,56,58}. Roberto et al., reportaram

maior incidência de diarreia no grupo de IBP concomitante à capecitabina, podendo, também, ser resultado de toxicidades superpostas, como exemplificado acima^{46,49}. Chu et al., observaram menor incidência de síndrome mão-pé no grupo IBP, o que também foi avaliado em modelos animais, com redução da hiperemia, ressecamento e produção de fator de necrose tumoral na região plantar com a administração de omeprazol. Acredita-se que haja relação destes achados com propriedades anti-inflamatórias da droga^{11,74}. Menon et al., não encontraram aumento/redução de toxicidades associadas ao consumo de IBP.

5.6. Limitações do estudo

Trata-se de estudo retrospectivo e, portanto, gerador de hipóteses.

Estudo sujeito a viés de informação, visto que é baseado nas anotações de prontuário dos participantes do estudo. Buscou-se minimizar este viés através de busca em informações médicas, farmacêuticas, de enfermagem e receituários contidos nos prontuários. Houve, porém, dados ausentes que trouxeram limitações: impossibilidade de utilização da taxa de regressão tumoral como desfecho primário por ausência de informações nos laudos anatomopatológicos; impossibilidade de cálculo de dose cumulativa de IBP pela ausência de anotações fidedignas sobre a dosagem diária de medicações; dificuldade na definição sobre usuário crônico ou esporádico de IBP pela ausência de data de início da medicação nos prontuários; impossibilidade de definição de dose cumulativa de capecitabina e aderência ao tratamento; indisponibilidade de exames de imagem para revisão de resposta radiológica, sendo a resposta clínica definida apenas por dados descritos no prontuário (por vezes baseados em exames de imagem e outras em exames endoscópicos).

O viés temporal também deve ser mencionado, dado que o uso de IBP concomitante à capecitabina provavelmente teve redução nos últimos anos após a publicação dos estudos iniciais sugerindo interação medicamentosa.

Como os dados foram coletados por um pesquisador distinto em cada centro (com exceção do A.C. Camargo Cancer Center e Hospital Alemão Oswaldo Cruz, em que o pesquisador foi o mesmo), existe também o potencial viés de coleta. Este foi minimizado pela criação de um dicionário e reunião entre os pesquisadores para padronização na coleta de dados.

5.7. Pontos importantes do estudo

Diante da presunção de potencial impacto negativo em desfechos oncológicos expressivos, como sobrevida global e livre de doença, o desenho retrospectivo pareceu o mais

adequado ao trabalho, respeitando-se o preceito da não-maleficência.

Este é o único estudo latino-americano a abordar o tema de interações medicamentosas e IBP em pacientes com câncer de reto submetidos ao tratamento neoadjuvante. Possui um número considerável de pacientes (N=447), multicêntrico, aumentando a potencial representatividade dos dados, apesar de ser retrospectivo. Número razoável de pacientes usuários de IBP, possibilitando análises estatísticas comparativas. O estudo incluiu centros de referência na América Latina, reduzindo a possibilidade de diferença de qualidade na oferta de serviços assistenciais e tratamentos com influência nos resultados.

Os dados de mundo-real são importantes para o conhecimento dos efeitos dos tratamentos em uma população menos seleta e representativa, como é a de estudos clínicos.

6. CONCLUSÕES

A associação de inibidores de bombas de prótons e capecitabina/5-FU na neoadjuvância para o câncer de reto não influenciou nas taxas de resposta patológica completa e parcial.

A ocorrência de eventos adversos grau 3 ou superiores (exceto infecção e diarreia, que foram mais comuns no grupo de concomitância) também não foi influenciada pelo uso de IBP no presente estudo.

Os três estudos publicados, incluindo o presente trabalho, direcionados à análise específica de pacientes em neoadjuvância com quimiorradioterapia para o câncer de reto falharam em demonstrar impacto negativo em desfechos oncológicos com a associação de IBP à capecitabina.

Os dados na literatura são conflitantes sobre o tema e não existe comprovação farmacológica da ocorrência desta interação medicamentosa. Os dados sobre a interação entre IBP e 5-fluorouracil são também conflitantes.

Estudos futuros são necessários, mas diante das evidências literárias atuais, acreditamos que para os pacientes que tenham indicação formal de IBP por patologias concomitantes, o desencorajamento do uso não deveria ser prática rotineira.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **71**, 209–249 (2021).
2. Brouwer, N. P. M. *et al.* An overview of 25 years of incidence, treatment and outcome of colorectal cancer patients. *International Journal of Cancer* **143**, 2758–2766 (2018).
3. Costas-Chavarri, A. *et al.* Treatment of Patients With Early-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *Journal of Global Oncology* 1–19 (2019) doi:10.1200/JGO.18.00214.
4. Glynne-Jones, R. *et al.* Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* **28**, iv22–iv40 (2017).
5. Mackean, M. *et al.* Phase I and pharmacologic study of intermittent twice-daily oral therapy with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic cancer. *Journal of Clinical Oncology* **16**, 2977–2985 (1998).
6. Hofheinz, R.-D. *et al.* Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* **13**, 579–588 (2012).
7. Allegra, C. J. *et al.* Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Journal of the National Cancer Institute* **107**, djv248 (2015).
8. Riechelmann, R. P. & del Giglio, A. Drug interactions in oncology: how common are they? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* **20**, 1907–12 (2009).
9. Scripture, C. D. & Figg, W. D. Drug interactions in cancer therapy. *Nature reviews. Cancer* **6**, 546–58 (2006).
10. Cheng, V., Lemos, M. de, Hunter, N., Badry, N. & Lemos, J. de. Concomitant use of capecitabine and proton pump inhibitors – Is it safe? *Journal of Oncology Pharmacy Practice* **25**, 1705–1711 (2019).
11. Chu, M. P. *et al.* Association of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine Efficacy in Advanced Gastroesophageal Cancer: Secondary Analysis of the TRIO-013/LOGiC Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* **3**, 767–773 (2017).

12. Sun, J. *et al.* Concomitant Administration of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine is Associated With Increased Recurrence Risk in Early Stage Colorectal Cancer Patients. *Clinical colorectal cancer* **15**, 257–63 (2016).
13. Kichenadasse, G. *et al.* Proton Pump Inhibitors and Survival in Patients With Colorectal Cancer Receiving Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 1–8 (2021) doi:10.6004/jnccn.2020.7670.
14. Zhang, J.-L. *et al.* Effects of omeprazole in improving concurrent chemoradiotherapy efficacy in rectal cancer. *World Journal of Gastroenterology* **23**, 2575 (2017).
15. Viñal, D. *et al.* Efficacy of capecitabine when used concomitantly with proton pump inhibitors in cancer patients: a systematic review. *Clinical and Translational Oncology* **22**, 1288–1294 (2020).
16. Piñeros, M., Bray, F. & Soerjomataram, I. Latin America & The Caribbean. in *The Cancer Atlas* (eds. Jemal, A., Torre, L. & Soerjomataram, Isabelle; Bray, Freddie.) 52–53 (The American Cancer Society, Inc, 2019).
17. GBD 2017 Colorectal Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of colorectal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The lancet. Gastroenterology & hepatology* **4**, 913–933 (2019).
18. Libutti, S., Willett, C. G. ;, Saltz, L. B. ; & Levine, R. A. Cancer of the Rectum. in *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology* (eds. DeVita, V. T. ;, Lawrence, T. S. ; & Rosenberg, S. A.) (Wolters Kluwer, 2019).
19. National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer (Version 1.2021). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf (2021).
20. Amin, M. B. ; *et al.* *AJCC Cancer Staging Manual (8th edition)*. (Springer International Publishing, 2017).
21. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *The New England journal of medicine* **312**, 1465–72 (1985).
22. Quirke, P. Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *The Lancet Oncology* **4**, 695–702 (2003).
23. McCarthy, K., Pearson, K., Fulton, R. & Hewitt, J. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2012) doi:10.1002/14651858.CD008368.pub2.

24. Krook, J. E. *et al.* Effective Surgical Adjuvant Therapy for High-Risk Rectal Carcinoma. *New England Journal of Medicine* **324**, 709–715 (1991).
25. Heald, R. J. & Ryall, R. D. H. RECURRENCE AND SURVIVAL AFTER TOTAL MESORECTAL EXCISION FOR RECTAL CANCER. *The Lancet* **327**, 1479–1482 (1986).
26. Gérard, J.-P. *et al.* Preoperative Radiotherapy With or Without Concurrent Fluorouracil and Leucovorin in T3-4 Rectal Cancers: Results of FFCO 9203. *Journal of Clinical Oncology* **24**, 4620–4625 (2006).
27. Bosset, J.-F. *et al.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *The New England journal of medicine* **355**, 1114–23 (2006).
28. Sauer, R. *et al.* Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years. *Journal of Clinical Oncology* **30**, 1926–1933 (2012).
29. Sauer, R. *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *The New England journal of medicine* **351**, 1731–40 (2004).
30. Socha, J. & Bujko, K. Are we already in the era of total neoadjuvant treatment for rectal cancer? *The Lancet Oncology* **22**, 575–577 (2021).
31. Kasi, A. *et al.* Total Neoadjuvant Therapy vs Standard Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Network Open* **3**, e2030097 (2020).
32. Conroy, T. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* **22**, 702–715 (2021).
33. Bahadoer, R. R. *et al.* Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* **22**, 29–42 (2021).
34. Riechelmann, R. P. Interações medicamentosas em oncologia. in *Tratado de oncologia* (ed. Hoff, P. M. G.) 1087–1096 (Atheneu, 2013).
35. Miranda, V. *et al.* Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. *Journal of pain and symptom management* **42**, 342–53 (2011).

36. Buajordet, I., Ebbesen, J., Erikssen, J., Brørs, O. & Hilberg, T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *Journal of internal medicine* **250**, 327–41 (2001).
37. Ishikawa, T. *et al.* Tumor selective delivery of 5-fluorouracil by capecitabine, a new oral fluoropyrimidine carbamate, in human cancer xenografts. *Biochemical pharmacology* **55**, 1091–7 (1998).
38. Lee, J. J. ; & Chu, E. Antimetabolites. in *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology* (eds. DeVita, V. T. ; Lawrence, T. S. ; & Rosenberg, S. A.) (Wolters Kluwer, 2019).
39. Reigner, B. *et al.* Effect of food on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites following oral administration in cancer patients. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **4**, 941–8 (1998).
40. Shin, J. M. & Sachs, G. Proton Pump Inhibitors. in *Encyclopedia of Gastroenterology* (ed. Johnson, L. R.) 259–262 (Elsevier, 2004). doi:10.1016/B0-12-386860-2/00599-2.
41. Robinson, M. & Horn, J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs* **63**, 2739–54 (2003).
42. Tosetti, C. & Nanni, I. Use of proton pump inhibitors in general practice. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics* **8**, 180 (2017).
43. Daniels, B., Pearson, S.-A., Buckley, N. A., Bruno, C. & Zoega, H. Long-term use of proton-pump inhibitors: whole-of-population patterns in Australia 2013-2016. *Therapeutic advances in gastroenterology* **13**, 1756284820913743 (2020).
44. Hálfðánarson, Ó. Ö. *et al.* Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Therapeutic advances in gastroenterology* **11**, 1756284818777943 (2018).
45. Smelick, G. S. *et al.* Prevalence of acid-reducing agents (ARA) in cancer populations and ARA drug-drug interaction potential for molecular targeted agents in clinical development. *Molecular pharmaceutics* **10**, 4055–62 (2013).
46. Malfertheiner, P., Kandulski, A. & Venerito, M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* **14**, 697–710 (2017).
47. Reigner, B. *et al.* Influence of the antacid Maalox on the pharmacokinetics of capecitabine in cancer patients. *Cancer chemotherapy and pharmacology* **43**, 309–15 (1999).

48. Sekido, M. *et al.* Rabeprazole intake does not affect systemic exposure to capecitabine and its metabolites, 5'-deoxy-5-fluorocytidine, 5'-deoxy-5-fluorouridine, and 5-fluorouracil. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* **83**, 1127–1135 (2019).
49. Roberto, M. *et al.* Combination Therapy of High-Dose Rabeprazole Plus Metronomic Capecitabine in Advanced Gastro-Intestinal Cancer: A Randomized Phase II Trial. *Cancers* **12**, 3084 (2020).
50. van Doorn, L. *et al.* Effect of the proton pump inhibitor esomeprazole on the systemic exposure of capecitabine: results of a randomized crossover trial. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (2021) doi:10.1002/cpt.2444.
51. Schreiber, V. *et al.* Impact of co-administered drugs on drug monitoring of capecitabine in patients with advanced colorectal cancer. *Anticancer research* **34**, 3371–6 (2014).
52. Hecht, J. R. *et al.* Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC—A Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology* **34**, 443–451 (2016).
53. Menon, A. *et al.* Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors With Capecitabine Based Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *American Journal of Clinical Oncology* **Publish Ah**, (2021).
54. Wang, X. *et al.* Proton pump inhibitors increase the chemosensitivity of patients with advanced colorectal cancer. *Oncotarget* **8**, 58801–58808 (2017).
55. Wong, G. G. *et al.* Effects of Proton Pump Inhibitors on FOLFOX and CapeOx Regimens in Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer* **18**, 72–79 (2019).
56. Rhinehart, H. E., Phillips, M. A., Wade, N. & Baran, A. Evaluation of the clinical impact of concomitant acid suppression therapy in colorectal cancer patients treated with capecitabine monotherapy. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* **25**, 1839–1845 (2019).
57. Lu, C. X. *et al.* [Effect of omeprazole on plasma concentration and adverse reactions of capecitabine in patients with colon cancer]. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]* **41**, 708–711 (2019).
58. Kim, S. Y. *et al.* Proton Pump Inhibitor Use and the Efficacy of Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Post Hoc Analysis of a Randomized Phase III Trial (AXEPT). *The oncologist* **26**, e954–e962 (2021).

59. Oken, M. M. *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology* **5**, 649–55 (1982).
60. Dworak, O., Keilholz, L. & Hoffmann, A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *International journal of colorectal disease* **12**, 19–23 (1997).
61. Dworak, O., Keilholz, L. & Hoffmann, A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *International Journal of Colorectal Disease* **12**, 19–23 (1997).
62. U.S. Department of Health and Human Services. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0*. (National Cancer Institute, 2017).
63. Raoul, J.-L. *et al.* Prevalence of Proton Pump Inhibitor Use Among Patients With Cancer. *JAMA Network Open* **4**, e2113739 (2021).
64. O’Connell, M. J. *et al.* Capecitabine and Oxaliplatin in the Preoperative Multimodality Treatment of Rectal Cancer: Surgical End Points From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial R-04. *Journal of Clinical Oncology* **32**, 1927–1934 (2014).
65. Bosset, J.-F. *et al.* Enhanced Tumorocidal Effect of Chemotherapy With Preoperative Radiotherapy for Rectal Cancer: Preliminary Results—EORTC 22921. *Journal of Clinical Oncology* **23**, 5620–5627 (2005).
66. Hucke, A. & Ciarimboli, G. The Role of Transporters in the Toxicity of Chemotherapeutic Drugs: Focus on Transporters for Organic Cations. *The Journal of Clinical Pharmacology* **56**, S157–S172 (2016).
67. Nies, A. T. *et al.* Proton Pump Inhibitors Inhibit Metformin Uptake by Organic Cation Transporters (OCTs). *PLoS ONE* **6**, e22163 (2011).
68. Wang, X. *et al.* Proton pump inhibitors and survival in patients with colorectal cancer: a Swedish population-based cohort study. *British Journal of Cancer* **125**, 893–900 (2021).
69. Tvingsholm, S. A., Dehlendorff, C., Østerlind, K., Friis, S. & Jäätelä, M. Proton pump inhibitor use and cancer mortality. *International Journal of Cancer* **143**, 1315–1326 (2018).
70. Graham, C. *et al.* A Retrospective Analysis of the Role of Proton Pump Inhibitors in Colorectal Cancer Disease Survival. *Current Oncology* **23**, 583–588 (2016).

71. Freedberg, D. E. *et al.* Proton Pump Inhibitors Alter Specific Taxa in the Human Gastrointestinal Microbiome: A Crossover Trial. *Gastroenterology* **149**, 883-885.e9 (2015).
72. Lundell, L., Vieth, M., Gibson, F., Nagy, P. & Kahrilas, P. J. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **42**, 649–663 (2015).
73. Yepuri, G. *et al.* Proton Pump Inhibitors Accelerate Endothelial Senescence. *Circulation Research* **118**, (2016).
74. Hiromoto, S. *et al.* Use of omeprazole, the proton pump inhibitor, as a potential therapy for the capecitabine-induced hand-foot syndrome. *Scientific Reports* **11**, 8964 (2021).