



**Ministério da Saúde**

**Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**

**Coordenação de Pós-graduação *Stricto Sensu***

**RODRIGO OTAVIO DE CASTRO ARAUJO**

**REGRESSÃO DO ESTÁDIO CLÍNICO, PRESERVAÇÃO ESFINCTERIANA E  
QUALIDADE DE VIDA EM CÂNCER DE RETO: RESULTADOS DE UM ESTUDO  
PROSPECTIVO RANDOMIZADO COMPARANDO DOIS ESQUEMAS DE  
RADIOQUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**

**Orientador: Dr. Carlos Gil Moreira Ferreira**

**Coorientador: Dr. Eduardo Linhares Riello de Mello**

**RIO DE JANEIRO**

**2013**



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**  
**Coordenação de Pós-graduação *Stricto Sensu***

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA  
Pós-Graduação em Oncologia

**RODRIGO OTAVIO DE CASTRO ARAUJO**

**REGRESSÃO DO ESTÁDIO CLÍNICO, PRESERVAÇÃO ESFINCTERIANA E  
QUALIDADE DE VIDA EM CÂNCER DE RETO: RESULTADOS DE UM ESTUDO  
PROSPECTIVO RANDOMIZADO COMPARANDO DOIS ESQUEMAS DE  
RADIOQUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de  
Câncer José Alencar Gomes da Silva, como parte dos  
requisitos para obtenção do Grau de Mestre em  
Oncologia.

**Orientador: Dr. Carlos Gil Moreira Ferreira**  
**Coorientador: Dr. Eduardo Linhares Riello de Mello**

**RIO DE JANEIRO**

**2013**

**II**

A663r Araujo, Rodrigo Otavio de Castro.

Regressão do estágio clínico, preservação esfinteriana e qualidade de vida em câncer de reto: resultados de um estudo prospectivo randomizado comparando dois esquemas de radioquimioterapia neoadjuvante. / Rodrigo Otavio de Castro Araujo.– Rio de Janeiro, 2013. xxi, 211 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Oncologia) - Instituto Nacional de Câncer José Gomes da Silva, 2013.

Orientador: Carlos Gil Moreira Ferreira.

1. Neoplasias retais - terapia. 2. Neoplasias retais – quimioterapia. 3. Neoplasias retais - radioterapia. 4. Neoplasias retais - cirurgia. 5. Fluoruracila - análogos e derivados. 6. Tratamentos com Preservação do Órgão. 7. Qualidade de Vida. 8. Ensaio Clínico Controlado Aleatório. I. Ferreira, Carlos Gil (orient.). II. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. III. Título.

CDD 616.994347



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**  
**Coordenação de Pós-graduação *Stricto Sensu***

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA  
Pós-Graduação em Oncologia

**RODRIGO OTAVIO DE CASTRO ARAUJO**

**REGRESSÃO DO ESTÁDIO CLÍNICO, PRESERVAÇÃO ESFINCTERIANA E  
QUALIDADE DE VIDA EM CÂNCER DE RETO: RESULTADOS DE UM ESTUDO  
PROSPECTIVO RANDOMIZADO COMPARANDO DOIS ESQUEMAS DE  
RADIOQUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**

**Orientador: Dr. Carlos Gil Moreira Ferreira**

**Coorientador: Dr. Eduardo Linhares Riello de Mello**

Aprovada em 27 de maio de 2013

Examinadores:

---

Profa. Dra. Raquel Ciuvalschi Maia

---

Profa. Dra. Claudete Esteves Klumb

---

Prof. Dr. Ruy Garcia Marques

---

Prof. Dr. Jose Morgado Dias (suplente)

---

Prof. Dr. Alberto Schanaider (suplente)

**RIO DE JANEIRO**

**2013**



Ministério da Saúde

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

Coordenação de Pós-graduação *Stricto Sensu*

**REGRESSÃO DO ESTÁDIO CLÍNICO, PRESERVAÇÃO ESFINCTERIANA E QUALIDADE DE VIDA EM CÂNCER DE RETO: RESULTADOS DE UM ESTUDO PROSPECTIVO RANDOMIZADO COMPARANDO DOIS ESQUEMAS DE RADIOQUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**

**RESUMO**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**RODRIGO OTAVIO DE CASTRO ARAUJO**

**Introdução:** O tratamento do câncer de reto localmente avançado é a radioquimioterapia, seguido de ressecção, reduzindo a taxa de recidiva local. Estudos sugerem que a capecitabina, uma droga oral, usada como droga única combinada à radioterapia neoadjuvante em substituição ao 5-fluorouracil e leucovorin (5-FU/LV) intravenoso possa aumentar a taxa de resposta clínica e patológica. Um benefício potencial da regressão tumoral com o tratamento neoadjuvante é a redução da taxa de colostomia definitiva em pacientes com tumores no reto inferior. **Objetivo:** Comparar o esquema neoadjuvante com capecitabina ao esquema padrão no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) (5-FU/LV em bólus), avaliando a taxa de preservação esfinteriana, complicações cirúrgicas, e o impacto na qualidade de vida. **Métodos:** Estudo de fase II randomizado, incluindo pacientes com adenocarcinoma retal localmente avançado ( $T \geq 3$  ou  $N \geq 1$ , M0) até 10 cm da margem anal pela retossigmoidoscopia foram randomizados no INCA entre os esquemas: (1) capecitabina oral  $825\text{mg}/\text{m}^2$  2x ao dia 5 dias por semana por cinco semanas e (2) 5-FU/LV IV na dose de  $350\text{mg}/\text{m}^2$  /  $20\text{mg}/\text{m}^2$  em bólus do 1º ao 5º dia na primeira e na quinta semanas, ambos concomitantes à radioterapia pélvica 50,4 Gy em 28 frações. Estadiamento clínico realizado antes e após o tratamento neoadjuvante por tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve, ressonância magnética (RNM) pélvica e ecoendoscopia transretal. Operação programada seis a oito semanas após o término da neoadjuvância. Preservação esfinteriana tentada sempre que possível se margens negativas. Avaliação histopatológica pela classificação TNM 7ª edição e incluiu o grau de regressão tumoral (GRT) segundo Mandard. Questionários de qualidade de vida QLQ-30 e QLQ-CR38 foram aplicados antes e após a neoadjuvância, após a operação e no seguimento. **Resultados:** Entre fevereiro de 2011 e dezembro de 2012, 50 pacientes foram randomizados (25 em cada braço). 49 pacientes foram operados. Os grupos foram equivalentes quanto à idade, gênero, índice de massa corpórea, *performance status*, antígeno carcinoembrionário, estadiamento, e localização tumoral. Ambos os esquemas foram bem tolerados, apenas uma paciente com toxicidade Grau  $\geq 3$ . Regressão do estágio clínico foi mais frequente no grupo 1 (capecitabina) avaliado pela ecoendoscopia (50% vs 17%,  $p=0,02$ ), assim como a variável T (35% vs 8%,  $p=0,05$ ). Houve tendência a maior regressão da variável T pela RNM no grupo 1 (44% vs 20%,  $p=0,07$ ). Não houve diferença entre os grupos quanto a complicações pós-operatórias (29,1% vs 32%  $p=0,247$ ), e preservação esfinteriana (83,3% vs 84,0,  $p=1,00$ ). Não houve diferença entre os grupos em relação ao estágio patológico ( $p=0,552$ ) e ao GRT ( $p=0,546$ ), mas houve mais resposta completa no grupo da capecitabina (22% vs 8%). Houve melhora da pontuação nos escores de qualidade de vida após o tratamento neoadjuvante, e queda posterior ao tratamento cirúrgico, em ambos os grupos. **Conclusão:** A radioquimioterapia neoadjuvante com capecitabina é bem tolerada e parece levar a uma maior taxa de resposta clínica. Pode ser substituída ao 5-FU, principalmente quando se pretende maior regressão tumoral, preservação esfinteriana ou aumento de margens, além da conveniência oral. **Palavras-chave:** câncer de reto, neoadjuvância, capecitabina, preservação esfinteriana, qualidade de vida.



Ministério da Saúde

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

Coordenação de Pós-graduação *Stricto Sensu*

**REGRESSÃO DO ESTÁDIO CLÍNICO, PRESERVAÇÃO ESFINCTERIANA E  
QUALIDADE DE VIDA EM CÂNCER DE RETO: RESULTADOS DE UM ESTUDO  
PROSPECTIVO RANDOMIZADO COMPARANDO DOIS ESQUEMAS DE  
RADIOQUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**

**ABSTRACT**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**RODRIGO OTAVIO DE CASTRO ARAUJO**

**Introduction:** Locally Advanced Rectal Cancer is usually treated with preoperative chemoradiotherapy (CRT), which decreases local recurrence. Recent data indicates that the oral drug capecitabine used in substitution to 5-Fluorouracil and Leucovorin (5-FU/LV) combined to neoadjuvant radiotherapy may increase both clinical and pathological response. A potential benefit of tumour regression after preoperative CRT is to allow sphincter preservation in low rectal cancer, reducing the need for a permanent stoma. Our purpose was to compare preoperative CRT with capecitabine to our standard CRT with *bolus* 5-FU/LV. We evaluated sphincter preservation rate, surgical morbidity and quality of life (QOL) implications in our patients. **Methods:** Patients harbouring rectal adenocarcinoma T3-4 or N>0 M0 within 10 cm to anal verge were randomized in two treatment arms: (1) capecitabine orally 825mg/m<sup>2</sup> bid. 5 days a week for 5 weeks and (2) *bolus* intravenous 5-FU/LV 350mg/m<sup>2</sup>/20 mg/m<sup>2</sup> D1-D5 on the first and fifth weeks, both combined to pelvic radiotherapy, total dose 50.4 Gy in 28 fractions. Clinical stage before and after CRT was determined using pelvic Magnetic Resonance Imaging (MRI), endorectal ultrasonography (ERUS) and chest, abdominal and pelvic Computer Tomography. Surgery was planned 6 to 8 weeks after CRT. Sphincter preservation was always considered when negative margins were possible. Pathological assessment included stage (TNM 7th Ed.) and Mandard's Tumor Regression Grade (TRG). QOL questionnaires QLQ-C30 and CR38 were completed by patients before and after CRT, after surgery and during follow-up. **Results:** From 2011 to 2012 50 patients were randomized to receive CRT and surgery. 49 patients went to operation (total mesorectal excision) and one refused it. Groups were similar in gender, age, body mass index, *performance status*, carcinoembryonic antigen, clinical stage and mean tumor distance from anal verge. Both drug schemes were well tolerated. One patient had grade III toxicity during CRT (diarrhea). Clinical stage and T variable regression on ERUS occurred more often with capecitabine (50% vs. 17%, p=0.02; 35% vs. 8%, p=0.05, respectively). There was also a trend to more T variable regression after comparing baseline to post-CRT MRI within Group 1 (44% vs. 20%, p=0.07). No differences in surgical complications (29.1% vs. 32%, p=0.247) and sphincter preservation rate (83.3% vs. 84.0, p=1.00) were found. Pathological stage distribution (p=0.552) and TRG (p=0.546) were equivalent in both Groups. Pathological complete response (pCR; TRG 1) occurred in 20.8% of patients in Group 1 and 8.0% in Group 2. QOL scores in both functional and symptoms scales showed improvement after CRT, but declined soon after surgical resection, recovering gradually in some scales but not in sexual function scale, micturition problems scale and stoma related problems scale. **Conclusion:** CRT with oral capecitabine led more often to clinical down staging compared to 5-FU/LV and was well tolerated, becoming an acceptable drug option for preoperative CRT, especially if tumor regression is aimed to improve margins. Sphincter preservation is possible in some low rectal cancers with good response to CRT, even if there is partial invasion of the sphincter complex.

**Key words:** Rectal cancer; preoperative CRT; capecitabine, sphincter preservation; quality of life.

## DEDICATÓRIA

Ao meu saudoso e querido pai, por tudo que me deixou como exemplo e pelo que procuro fazer jus até hoje: honestidade, ética, respeito ao próximo, dedicação à família e ao trabalho. Sei que continua ao meu lado durante minha trajetória.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador Carlos Gil Ferreira, que me delegou o privilégio e a responsabilidade de executar este trabalho de pós-graduação.

Ao Dr. Eduardo Linhares Riello de Mello, pela confiança e a oportunidade que me ofereceu de reingressar no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva em projeto de pesquisa, enquanto Chefe da Seção de Cirurgia Abdominopélvica.

Ao Dr. Fernando Meton, colega e parceiro, sem o qual não teria ingressado nesta jornada.

Ao Dr. José Paulo de Jesus, atual Chefe da Seção de Cirurgia Abdominopélvica, pelo apoio que manteve as condições necessárias à execução do estudo.

Às Coordenadoras da Pesquisa Clínica Alessandra Marins, Perla de Mello Andrade e Fabiana de Oliveira Magalhães, pela seriedade, competência e altivo espírito no atendimento aos pacientes do estudo.

À minha esposa Aline, que soube me reconfortar nos momentos difíceis e acolher o ônus de ser ao mesmo tempo mulher de pós-graduando, mãe de um bebê, profissional brilhante, e dona do lar.

À minha mãe Yvonne pelo caminho da educação, e ao meu filho Pedro pela alegria diária.

Aos colegas de trabalho do INCA, Flávio Sabino e Marcus Valadão, que são verdadeiros amigos e sempre me ajudaram quando precisei.

À Thalita Matta de Castro, da Coordenação de Pesquisa Clínica, pelas análises estatísticas.

Aos colegas médicos participantes do estudo multidisciplinar, cada um atuando com dedicação e excelência em sua área: Dra. Ivanir Martins, da Divisão de Patologia; Dra. Ana Paula Ornellas, Oncologista da Pesquisa Clínica; Dra. Simone Guaraldi, do Serviço de Endoscopia Digestiva; Dra. Cláudia Carrada Torres e Dra. Juliana Serafim, radiologistas; Dra. Lílian Faroni, do Serviço de Radioterapia.

A todos os funcionários do INCA e da Coordenação de Pesquisa Clínica, que de alguma forma me ajudaram em suas funções ou além delas.

Aos pacientes que aceitaram o meu convite e se submeteram ao tratamento no protocolo de pesquisa INCAGI004.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS.....</b>	<b>XIV</b>
<b>LISTA DE QUADROS E TABELAS.....</b>	<b>XVII</b>
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....</b>	<b>XIX</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>22</b>
<b>1.1 Incidência.....</b>	<b>23</b>
<b>1.2 Fatores de Risco.....</b>	<b>24</b>
1.2.1 Fatores de risco hereditários.....	24
1.2.2 Fatores de risco adquiridos.....	26
1.2.3 Fatores de risco relacionados à dieta e ao estilo de vida.....	26
<b>1.3 Apresentação Clínica.....</b>	<b>29</b>
<b>1.4 Anatomia do Reto e Canal Anal.....</b>	<b>30</b>
1.4.1 Ânus e canal anal.....	30
1.4.2 Complexo esfinteriano.....	31
1.4.3 Reto.....	32
1.4.4 Relações anatômicas do reto.....	32
1.4.5 Plexo hipogástrico e plexo pélvico.....	34
<b>1.5 Estadiamento Locorregional do Câncer de Reto.....</b>	<b>34</b>
<b>1.6 Tratamento do Câncer de Reto.....</b>	<b>39</b>
1.6.1 Tratamento neoadjuvante do câncer de reto.....	39
1.6.2 Capecitabina no tratamento neoadjuvante para o câncer de reto.....	43
1.6.3 Adição de uma segunda droga ao esquema neoadjuvante.....	46
1.6.4 Preservação esfinteriana em câncer de reto.....	47

1.6.5 Margens distais em cirurgia do câncer de reto.....	48
1.6.6 Acometimento do complexo esfinteriano.....	52
1.6.7 Preservação esfinteriana após tratamento neoadjuvante.....	54
1.6.8 Tratamento cirúrgico atual do câncer de reto.....	55
1.6.8.1 Excisão mesorretal total.....	55
1.6.8.2 Ressecção anterior de reto com técnica de duplo grampeamento.....	55
1.6.8.3 Amputação abdominoperineal de reto.....	56
1.6.8.4 Ressecção interesfinteriana.....	59
1.6.8.5 Ressecção local.....	60
1.6.8.6 Ressecções alargadas.....	62
1.6.8.7 Cirurgia minimamente invasiva.....	63
<b>1.7 Avaliação de Resposta Histopatológica ao Tratamento Neoadjuvante.....</b>	<b>65</b>
<b>1.8. Avaliação de Qualidade de Vida em Câncer de Reto.....</b>	<b>69</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>78</b>
<b>2.1 Objetivo Primário.....</b>	<b>79</b>
<b>2.2 Objetivos Secundários.....</b>	<b>79</b>
<b>3 MÉTODOS.....</b>	<b>80</b>
<b>3.1 Critérios de Inclusão.....</b>	<b>81</b>
3.1.1 Característica da doença.....	81
3.1.2 Características dos pacientes.....	81
3.1.3 Outros.....	82
<b>3.2 Critérios de Exclusão.....</b>	<b>82</b>
3.2.1 Tratamentos anteriores.....	82
3.2.2 Características dos pacientes.....	82

<b>3.3 Plano de Estudo.....</b>	<b>83</b>
<b>3.4 Tratamento.....</b>	<b>84</b>
3.4.1 Quimioterapia neoadjuvante.....	84
3.4.2 Radioterapia neoadjuvante.....	84
3.4.3 Tratamento cirúrgico.....	85
3.4.4 Quimioterapia adjuvante.....	86
3.4.5 Seguimento.....	86
<b>3.5 Variáveis Clínicas e Anatomopatológicas Estudadas .....</b>	<b>86</b>
3.5.1 Na RNM de pelve pré-tratamento ou basal (realizada no período de rastreamento, iniciado 28 dias antes da randomização).....	87
3.5.2 Na RNM de pelve pré-operatória (quatro a seis semanas após o término da radioterapia).....	87
3.5.3 Na EcoE transretal pré-tratamento (realizada no período de rastreamento, iniciado 28 dias antes da randomização).....	88
3.5.4 Na EcoE endoscopia transretal pré-operatória (quatro a seis semanas após o término da radioterapia).....	88
3.5.5 Na RSC pré-tratamento (realizada no período de rastreamento, iniciado 28 dias antes da randomização).....	88
3.5.6 Na RSC pré-operatória (quatro a seis semanas após o término da radioterapia).....	89
3.5.7 Variáveis Histopatológicas (análise da peça cirúrgica realizada pela Divisão de Patologia do INCA - DIPAT).....	89
3.5.8 Variáveis Cirúrgicas.....	90
3.5.9 Outras variáveis clínicas e demográficas estudadas.....	91
<b>3.6 Questionários de Qualidade de Vida.....</b>	<b>92</b>
<b>3.7 Cálculo do Tamanho Amostral.....</b>	<b>94</b>
<b>3.8 Randomização.....</b>	<b>95</b>
<b>3.9 Análise Estatística.....</b>	<b>96</b>
<b>3.10 Considerações Éticas.....</b>	<b>97</b>

<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>98</b>
<b>4.1</b>	<b>Características dos Pacientes.....</b>	<b>99</b>
<b>4.2</b>	<b>Características dos Tumores à Apresentação.....</b>	<b>100</b>
<b>4.3</b>	<b>Regressão de Estádio Clínico.....</b>	<b>101</b>
<b>4.4</b>	<b>Resultados Cirúrgicos.....</b>	<b>102</b>
<b>4.5</b>	<b>Resultados Histopatológicos.....</b>	<b>110</b>
<b>4.6</b>	<b>Análise de Sobrevida Livre de Doença.....</b>	<b>123</b>
<b>4.7</b>	<b>Qualidade de Vida.....</b>	<b>126</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>131</b>
<b>5.1</b>	<b>Características dos Pacientes .....</b>	<b>132</b>
<b>5.2</b>	<b>Características dos Tumores.....</b>	<b>133</b>
<b>5.3</b>	<b>Regressão de Estádio Clínico.....</b>	<b>136</b>
<b>5.4</b>	<b>Resultados Cirúrgicos.....</b>	<b>140</b>
<b>5.4</b>	<b>Via de Acesso.....</b>	<b>141</b>
<b>5.5</b>	<b>Resultados Histopatológicos.....</b>	<b>143</b>
<b>5.6</b>	<b>Sobrevida Livre de Doença.....</b>	<b>150</b>
<b>5.7</b>	<b>Qualidade de Vida.....</b>	<b>151</b>
<b>5.8</b>	<b>Dificuldades Encontradas.....</b>	<b>154</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>156</b>
<b>7</b>	<b>PERSPECTIVAS FUTURAS.....</b>	<b>158</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>160</b>
<b>9</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>184</b>

## LISTA DE FIGURAS e GRÁFICOS

<b>Figura 1.1</b> Incidência e mortalidade do câncer colorretal em ambos os sexos, em ordem decrescente, por região do planeta. (Fonte: GLOBOCAN/IARC 2013).....	24
<b>Figura 1.2</b> Anatomia do canal anal (Fonte: Wolff BG e cols., <i>The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery</i> . Springer 2007).....	31
<b>Figura 1.3</b> Relações anatômicas do reto no homem (A) e na mulher (B) (Fonte: Wolff BG e cols., <i>The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery</i> . Springer 2007).....	33
<b>Figura 1.4</b> Planejamento dos planos cirúrgicos de ressecção para o câncer de reto distal, orientado pelo exame de RNM (Fonte: Shibab O e cols., <i>Lancet Oncology</i> 2009).....	54
<b>Figura 1.5</b> Plano cirúrgico da APR tradicional com afunilamento da peça junto à inserção dos músculos elevadores do ânus (Fonte: HOLM T e cols. <i>Br J Surg</i> 2006).....	58
<b>Figura 1.6</b> Plano cirúrgico da APR estendida ou extraelevatória, sem o afunilamento da peça junto à inserção dos músculos elevadores do ânus, que são ressecados por completo (Fonte: HOLM T e cols., <i>Br J Surg</i> 2006).....	58
<b>Figura 1.7</b> Plano da ressecção interesfincteriana. A divisão transanal do esfíncter interno penetra do plano interesfincteriano e alcança o plano de dissecação pélvico obtido pela via abdominal. IS: esfíncter interno; ES: esfíncter externo; PR: músculos puborretal e elevadores do ânus (Fonte: RULLIER E e cols., <i>Annals of Surgery</i> 2005).....	60
<b>Figura 1.8</b> Classificação de Mandard para o grau de regressão tumoral (Fonte: MANDARD AM e cols., <i>Cancer</i> 1994).....	66

<b>Figura 1.9</b> Sobrevida livre de doença em pacientes portadores de câncer de esôfago operados, de acordo com o grau de regressão tumoral de Mandard (Fonte: MANDARD AM e cols., <i>Cancer</i> 1994).....	67
<b>Figura 1.10</b> Pontuação nas escalas funcionais dos questionários da EORTC QLQ-C30 para APR (branco) RAR baixo (cinza) e RAR alto (preto) no terceiro e quarto anos após a operação (Fonte: ENGEL J e cols., <i>Ann Surg</i> 2003).....	73
<b>Figura 4.1</b> Exame de RNM em plano coronal mostrando acometimento do plano interesfincteriano (setas) pelo tumor de reto inferior (Grau 2).....	106
<b>Figura 4.2</b> Exame de RNM pós-tratamento neoadjuvante mostrando regressão tumoral e liberação do plano interesfincteriano bilateralmente (setas), passando a ser classificado como acometimento esfinteriano Grau 1 (esfíncter interno).....	107
<b>Figura 4.3</b> Plano cirúrgico da EMT com ressecção interesfincteriana após tratamento neoadjuvante (pontilhado vermelho). Nota-se imagem de hipossinal em T2 na região do tumor (seta verde) característica de substituição por fibrose.....	108
<b>Figura 4.4</b> Peça de APR incluindo ressecção do complexo esfinteriano e EMT Grau III (ausência de violações da fáschia mesorretal).....	112
<b>Figura 4.5</b> Cortes histológicos de parede retal exibindo extensa fibrose e infiltrado inflamatório crônico; ausência de neoplasia residual - GRT 1 (HE).....	117
<b>Figura 4.6</b> Cortes histológicos de parede retal exibindo raros focos de adenocarcinoma (seta) em meio a extensa fibrose - GRT 2 (HE).....	118
<b>Figura 4.7</b> Cortes histológicos de parede retal do mesmo paciente da figura 4.2 em maior aumento, mostrando raros focos de adenocarcinoma (seta) em meio a	

extensa fibrose - GRT 2 (HE).....	118
<b>Figura 4.8</b> Cortes histológicos de parede retal exibindo adenocarcinoma residual com predomínio de fibrose - GRT 3 (HE).....	119
<b>Figura 4.9</b> Cortes histológicos de adenocarcinoma infiltrando toda a parede retal - grande quantidade de glândulas neoplásicas residuais - GRT 4 (HE).....	119
<b>Figura 4.10</b> Exame de RNM no plano sagital mostrando EMVI de grande vaso.....	126
<b>Gráfico 4.1</b> Pontuação mediana das escalas funcionais em câncer nos pacientes do estudo em quatro fases do tratamento.....	127
<b>Gráfico 4.2</b> Pontuação média das escalas de sintomas gerais em câncer nos pacientes do estudo em quatro fases do tratamento.....	128
<b>Gráfico 4.3</b> Pontuação média das escalas funcionais específicas em câncer colorretal nos pacientes do estudo em quatro fases do tratamento.....	129
<b>Gráfico 4.4</b> Pontuação média das escalas de sintomas específicos em câncer colorretal nos pacientes do estudo em quatro fases do tratamento.....	130
<b>Gráfico 4.5</b> Pontuação média das escalas de outros sintomas em câncer colorretal nos pacientes do estudo em quatro fases do tratamento.....	130

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Quadro 1.1</b> Manifestações clínicas à apresentação, por ordem de frequência, em 5696 pacientes com câncer de reto.....	30
<b>Quadro 1.2</b> Classificação de Mason baseada no toque retal.....	36
<b>Quadro 1.3</b> Estudos de Fase I e II utilizando capecitabina neoadjuvante concomitante à RXT em câncer de reto.....	45
<b>Quadro 4.1</b> Grau de acometimento do esfíncter e tipo de operação indicada.....	105
<b>Quadro 4.2</b> Eventos adversos Graus 3 e 4 (CTCAE)* e o tratamento aplicado.....	109
<b>Quadro 4.3</b> Tipo, local e data de recidiva dos pacientes com progressão de doença..	124
<b>Tabela 4.1</b> Características dos pacientes incluídos da análise.....	99
<b>Tabela 4.2</b> Dados referentes ao tumor durante o período de inclusão no estudo.....	100
<b>Tabela 4.3</b> Comparação entre os dois grupos em relação a pacientes com regressão do estágio clínico.....	101
.	
<b>Tabela 4.4</b> Tipos de operação comparando os grupos de tratamento (p-valor=1,00)...	102
<b>Tabela 4.5</b> Resultados Cirúrgicos.....	103
<b>Tabela 4.6</b> Resultados cirúrgicos comparando-se o tipo de acesso.....	104
<b>Tabela 4.7</b> Associação do grau de invasão do esfíncter no exame de RNM com o tipo de operação realizada, antes e após o tratamento neoadjuvante.....	106

<b>Tabela 4.8</b> Resultados anatomopatológicos dos dois grupos de tratamento.....	110
<b>Tabela 4.9</b> Comparação das medianas entre os Grupos 1 e 2 em relação aos linfonodos ressecados e positivos.....	113
<b>Tabela 4.10</b> Comparação entre os grupos quanto às variáveis histológicas (excluídos os pacientes com resposta patológica completa).....	113
<b>Tabela 4.11</b> Variáveis clinicopatológicas e sua associação com LNs positivos na peça.....	115
<b>Tabela 4.12</b> Associação de variáveis com grau de regressão tumoral na peça.....	116
<b>Tabela 4.13</b> Associação de variáveis com margem radial comprometida (<1,0 mm).....	121
<b>Tabela 4.14</b> Número de pacientes com regressão do estágio clínico inicial para o estágio patológico.....	123
<b>Tabela 4.15</b> Associação de variáveis com recidiva local e/ou sistêmica.....	124

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

IAA – Índice de Ancestralidade Africana  
AINEs – Anti-inflamatórios não esteroidais  
AJCC – *American Joint Committee on Cancer*  
AP – Anteroposterior  
APC – Gene *adenomatous polyposis coli*  
APR – Amputação abdominoperineal de reto ou operação de Miles  
ASA – *American Society of Anesthesiology*  
AVE – Acidente vascular encefálico  
5-ASA – Ácido 5-amino-salicílico  
5-Fu – 5-Fluorouracil  
5-Fu/Lv – 5-Fluorouracil e leucovorin  
CCR – Câncer colorretal  
CR – Câncer de reto  
CT – Connecticut, EUA  
cRC – Resposta clínica completa  
DNA – Ácido desoxirribonucleico  
EMT – Excisão mesorretal total  
EMVI – Invasão venosa extramural pela RNM  
EcoE – Ecoendoscopia  
ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*  
EORTC – *European Organization for Research and Treatment of Cancer*  
EPP – Exenteração pélvica posterior (preserva bexiga e ureteres)  
EPT – Exenteração pélvica total (ressecção de todas as vísceras pélvicas)  
EUA – Estados Unidos da América  
FAP – Polipose Adenomatosa Familiar  
GRT – Grau de regressão tumoral  
GTV – *Gross Tumor Volume*  
Gy – Gray, unidade de dose absorvida de radioterapia  
HNPCC – *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer*  
HR – *Hazard Ratio*

IGF-1 – *Insulin like growth factor 1*  
IARC – *International Agency for Research on Cancer*  
IMC – Índice de massa corpórea  
INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, RJ.  
L1, L2 ,L3 – 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, e 3<sup>a</sup> vértebras lombares  
LAT – Lateral  
LN – Linfonodo  
LN+ – Linfonodo positivo  
LN- – Linfonodo negativo  
LSN – Limite superior da normalidade  
LVI – Invasão linfovascular  
MA – Margem anal  
MDTC – *Multi-detector row Computer Tomography*  
MHz – *MegaHertz*  
MMR – *Mismatch repair genes*  
MR – Margem radial  
MS – Ministério da Saúde – Governo Federal  
MSI – *Microsatellite instability*  
MSKCC – Hospital Memorial Sloan-Kettering Cancer Center  
N – Categoria N (linfonodo) da classificação TNM  
NJ – Nova Jérsei, EUA  
OR – *Odds ratio*  
QOL – *Quality of Life*  
QT – Quimioterapia  
PA – Posteroanterior  
PAAF – Punção aspirativa por agulha fina  
PD – Progressão de doença  
PNI – Invasão perineural  
pRC – Resposta patológica completa  
RAR – Ressecção anterior de reto  
R0 – Ressecção cirúrgica sem doença residual  
RCU – Retocolite ulcerativa

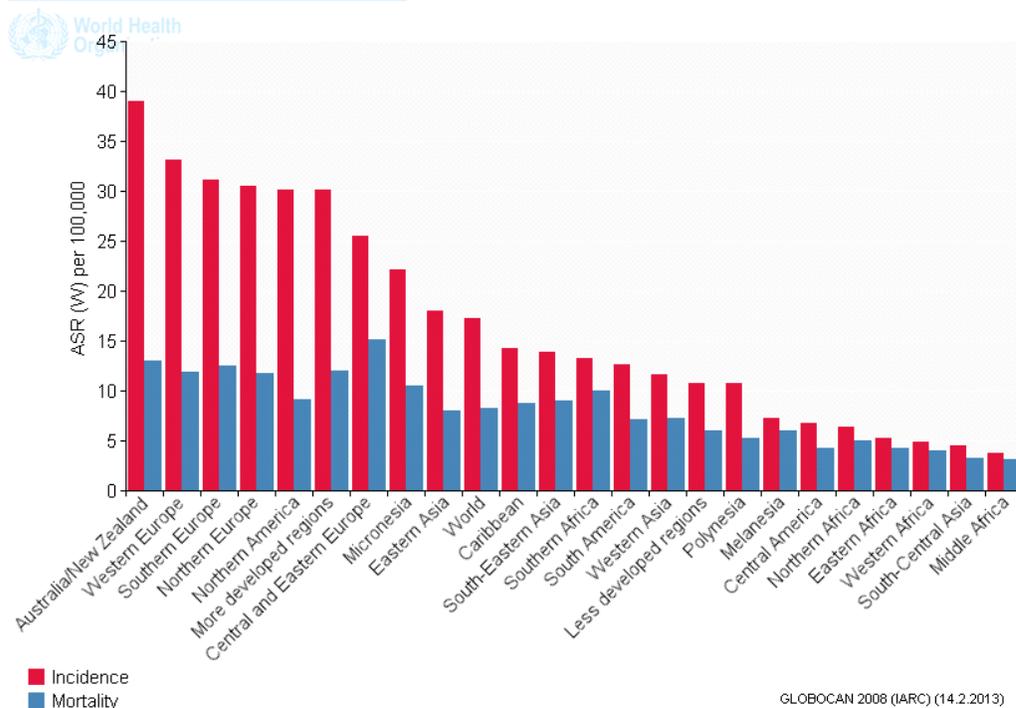
RDW – Restrição à difusão de contraste na RNM  
RIE – Ressecção interesfincteriana  
RNM – Ressonância nuclear magnética  
RR – Risco relativo  
RSC – Retossigmoidoscopia  
RXT – Radioterapia  
RXT/QT – Radioterapia e quimioterapia combinadas  
S2, S3, S4 – 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> vértebras sacrais  
SG – Sobrevida global  
SLD – Sobrevida livre de doença  
T – Categoria T (Tumor) da classificação TNM  
TC – Tomografia computadorizada  
TEM – *Transanal endoscopic microsurgery*  
TNM – Sistema de estadiamento de câncer Tumor/Linfonodo/Metastase  
TVP – Trombose venosa profunda  
USPIO – Óxido de ferro superparamagnético ultrapequeno  
ypTNM – Estádio patológico após radioterapia neoadjuvante  
Videoassist. – Videoassistida  
VLP – Videolaparoscópica  
VPP – Valor preditivo positivo  
WHO – World Health Organization

# **INTRODUÇÃO**

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Incidência

O câncer colorretal (CCR) ocupa mundialmente a terceira colocação tanto em incidência quanto em mortalidade entre os tumores malignos em ambos os sexos, excluídos os tumores de pele não melanocíticos, correspondendo a aproximadamente 10% de todos os casos de câncer (GLOBOCAN/IARC/WHO, 2008). Os países com as mais altas incidências de CCR são a Austrália e a Nova Zelândia, os países da Europa, Canadá, Estados Unidos da América (EUA) e Israel, com incidências superiores a 30 casos para 100.000 habitantes no ano 2008 (Fig.1.1). Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), foram diagnosticados no Brasil no ano de 2012 cerca de 14.180 casos novos de câncer do cólon e reto em homens e 15.960 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 15 casos novos a cada 100 mil homens e 16 a cada 100 mil mulheres, o que corresponde também no Brasil ao terceiro câncer mais frequente em ambos os sexos (INCA/MS, 2011). Os dados oficiais não descrevem separadamente a incidência de câncer de reto (CR). Embora se tenha observado um aumento da incidência desse tipo de câncer em alguns países (Europa Ocidental e Escandinávia), houve queda da mortalidade específica nos países desenvolvidos nas últimas décadas por melhorias no diagnóstico e tratamento desta doença, em especial à maior utilização da colonoscopia com polipectomia (NELSON RL e *co/s.*, 1999). Nas regiões de alta incidência de CCR, existe uma proporção de 2:1 de homens em relação às mulheres para casos de câncer de cólon, mas não para o CR, para o qual a incidência é semelhante em ambos os sexos (PARKIN DM, 2000).



**Figura 1.1** Incidência e mortalidade do câncer colorretal em ambos os sexos, em ordem decrescente, por região do planeta (Fonte: GLOBOCAN/IARC 2013)

## 1.2 Fatores de Risco

O CCR tem como fatores de risco reconhecidos tanto a história familiar quanto os fatores ambientais (dieta e estilo de vida).

### 1.2.1 Fatores de risco hereditários

Indivíduos com parente de primeiro grau acometido por CCR possuem risco de 1,7 vezes o da população geral de desenvolver CCR invasivo (FUCHS e *cols.*, 1994) ou ainda de possuir adenomas colorretais. A presença de adenomas colorretais confere risco aumentado de desenvolver CCR em parentes do primeiro grau (WINAWER SJ e *cols.*, 1996). Pacientes com diagnóstico de CCR também apresentam risco aumentado e CCR metacrônico (1,5% a 3% em cinco anos).

A idade é um dos principais fatores de risco para o CCR, havendo um aumento significativo da incidência na faixa etária acima de 40 anos (EDDY DM, 1990).

Algumas síndromes de CCR hereditário já estão bem caracterizadas. A polipose adenomatosa familiar (FAP), uma doença hereditária autossômica dominante caracterizada por incontáveis pólipos no intestino grosso e reto, está associada a aproximadamente 1% dos casos de CCR. A polipose manifesta-se geralmente a partir da segunda década de vida, e, na forma clássica (mutação herdada no gene *APC* no cromossomo 5q levando à transcrição de uma proteína truncada), progride para CCR em 100% dos casos, se não tratada adequadamente por meio de proctocolectomia total. Dependendo do sítio da mutação no gene *APC*, a FAP está associada a múltiplas manifestações extracolônicas, tais como: tumores desmoides (síndrome de Gardner), tumores do sistema nervoso central (síndrome de Turcot), hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina, osteomas de mandíbula, cistos epidérmicos, entre outros (BURT RW e cols., 1995).

A *hereditary nonpolyposis colorectal cancer* (HNPCC) ou Síndrome de Lynch corresponde a 3% dos casos de CCR e está associada à deficiência de genes de reparo de DNA (genes *MMR*), levando ao fenômeno de instabilidade de microssatélites. Isto propicia a ocorrência de erros de replicação e mutações somáticas, com risco aumentado principalmente de CCR e de câncer de endométrio. Possui herança autossômica dominante e 80% de risco de desenvolvimento de CCR, notadamente no cólon proximal e antes dos 50 anos de idade (CHUNG DC e cols., 2003). Os critérios de Amsterdam I e II apresentam critérios clínicos para o diagnóstico da HNPCC, enquanto os critérios de Bethesda identificam candidatos ao teste de MSI no tumor (SOUTHEY MN e cols., 2005). Algumas síndromes associadas a pólipos hamartomatosos também têm associação com risco aumentado de CCR; porém correspondem a uma ínfima porcentagem dos total casos de CCR.

### 1.2.2 Fatores de risco adquiridos

Pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais têm risco aumentado de CCR. Em pacientes com retocolite ulcerativa (RCU), o risco de desenvolver CCR chega a dez vezes o da população geral (EKBOM A e *cols.*, 1990). O risco para portadores de doença de Crohn também é reconhecido, embora a evidência seja mais restrita. O uso de ácido 5-amino-salicílico na doença inflamatória intestinal parece conferir efeito protetor contra o desenvolvimento de CCR (MUNKHOLM P e *cols.*, 2003).

A colecistectomia parece aumentar o risco de CCR. Numa coorte de 278.460 pacientes colecistectomizados, foi encontrado risco aumentado para CCR proximal e câncer de intestino delgado em relação à população geral (LAGERGREN J e *cols.*, 2001).

Alguns estudos apontam a irradiação pélvica como fator de risco para CR, tendo sido descritos alguns casos após o tratamento de câncer de próstata (BRENNER DJ e *cols.*, 2000) ou do colo uterino (TAMMAI O e *cols.*, 1999).

Pacientes portadores de ureterossigmoidostomia como derivação urinária apresentam risco muito aumentado de desenvolver CCR na região da anastomose, na ordem de 100 a 7.000 vezes o da população normal. Pacientes portadores de ureterossigmoidostomia devem ser mantidos em seguimento rigoroso por toda a vida (WOODHOUSE CR, 2002).

### 1.2.3 Fatores de risco relacionados à dieta e ao estilo de vida

Acredita-se que consumo alto de gordura possa ter associação com o aumento de risco para desenvolvimento de CCR, o que explicaria parte das diferenças geográficas e étnicas de incidência dessa doença; porém o assunto já foi amplamente estudado e pouca relação objetiva foi encontrada. Uma metanálise que incluiu 13 estudos de caso controle incluindo um total de 5.287 casos de CCR e 10.470 controles não identificou risco aumentado de CCR em pacientes com alto consumo de gordura comparado ao grupo de menor consumo (HOWE GR e *col.*, 1997). Já especificamente o consumo de

carne vermelha esteve associado ao risco aumentado de CCR em duas metanálises (SANDHU MS e cols., 2001; NORAT T e cols., 2002). A ingestão excessiva de carne e gordura animal geralmente vem associada à deficiência em outros nutrientes, tais como: vegetais, fibras e outros alimentos contendo antioxidantes (ELMSTAHL S e cols., 1999).

Vegetais e frutas contêm substâncias de potencial anticarcinogênico, entre eles os antioxidantes (carotenoides, ácido ascórbico), o que faz presumir um efeito protetor em uma dieta rica nesses componentes. Entretanto, em quatro grandes estudos prospectivos, a associação entre consumo de vegetais e frutas não foi estatisticamente significativa (*Nurse's Health Study*, *Health Professionals Follow-up Study*, *Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer*, e o *Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort*). Um estudo populacional de rastreamento para câncer de mama na Suécia (TERRY P e cols., 2001) mostrou que o consumo de cinco porções de vegetais diariamente conferiu risco reduzido (RR=0,77) em relação às mulheres que consumiam 2,5 porções ou menos, associação que não foi repetida em uma outra coorte de detecção precoce de neoplasia mamária (FLOOD A e cols., 2001). Além disso, um estudo randomizado com intervenção dietética, o *Polyp Intervention Trial*, também não conseguiu reduzir a incidência de adenomas no grupo submetido a aconselhamento e implementação de uma dieta com baixo teor de gordura e de carne e alto teor de vegetais, frutas e fibras (SCHATZKIN A e cols., 2000).

Em relação à ingestão de fibras, dois estudos apresentaram redução de 25% na chance de desenvolvimento de adenomas com dieta rica em fibras, particularmente as fibras oriundas de grãos e cereais, e esse efeito protetor foi mais pronunciado em relação ao desenvolvimento de adenomas no cólon do que no reto (PETERS U e cols., 2003; BINGHAM SA e cols., 2003).

Há evidência de que a suplementação de cálcio reduza o risco de CCR. Em dois estudos randomizados, um total de 1.346 pacientes submetidos à suplementação oral de cálcio *versus* placebo apresentou diminuição em 26% do risco de recidiva após ressecção de adenomas colorretais (WEINGARTEN MA e cols., 2004). Embora esses estudos tenham sido realizados em uma população de risco aumentado para CCR (após ressecção de adenomas), uma metanálise de dez estudos populacionais também

encontrou efeito protetor com a suplementação de cálcio na dieta (CHO E e cols., 2004).

Assim como o cálcio, o folato também parece reduzir a incidência de CCR. A análise conjunta de 11 estudos prospectivos investigando o efeito do folato na dieta sobre o risco de CCR encontrou uma redução deste na ordem de 20% (HUNTER DJ, 2003).

O consumo de álcool acima de duas doses diárias parece conferir risco aumentado para CCR em ambos os sexos, seja pela diminuição da absorção de folato, seja por efeito carcinogênico direto de algum de seus metabólitos (LONGNECKER MP e cols., 1990). Esse risco varia de 1,16 a 1,41, dependendo da dose (CHO E e cols., 2004).

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) apresentaram efeito protetor quanto ao desenvolvimento de adenomas colorretais e CCR, entre eles a aspirina, sendo a droga mais estudada. Estudos observacionais sugerem esse efeito protetor e, nas análises conjuntas destes estudos, realizadas por Garcia-Rodrigues e colaboradores, o risco para adenomas teve redução de 30% nos usuários de aspirina e de 40% nos usuários de outros AINEs, e redução de 40% (aspirina) e 50% (AINEs) no risco de CCR (GARCIA-RODRIGUES LA e cols., 2000 e 2001).

Estudos investigando os efeitos de terapia de reposição hormonal com estrogênios em mulheres pós-menopausa encontraram significativa redução na incidência de CCR (GRODSTEIN F e cols., 1999). Todavia, a ocorrência de outros efeitos adversos, tais como: aumento na incidência de câncer de mama (associado à progesterona), trombose venosa profunda (TVP) e acidente vascular encefálico (AVE), desautorizam a reposição de estrogênio como terapia preventiva para o CCR (ROSSOUW JE e cols., 2002).

Pacientes obesos parecem apresentar risco aumentado em desenvolver CCR, o que em parte pode ser associado à resistência insulínica, hiperinsulinemia, e aumento da atividade de IGF-1, um fator de proliferação celular (TREVISAN M e cols., 2001). Uma metanálise que incluiu aproximadamente 150.000 indivíduos (POLEDNAK AP e

*col/s.*, 2008) encontrou risco aumentado de CCR em homens obesos (RR=1,4). Em mulheres obesas essa associação é menos evidente (PISCHON T e *col/s.*, 2006; HARRIS DJ e *col/s.*, 2009). Alguns estudos apontam que o tratamento cirúrgico para obesidade é capaz de reduzir esse risco (CRISTOU RV e *col/s.*, 2008; SJÖSTRÖM L e *col/s.*, 2009). A atividade física regular aparece como fator independente na redução do risco de CCR (SLATTERY ML e *col/s.*, 2004).

Existe associação entre tabagismo e CCR. Pacientes que fumam mais de 20 cigarros/dia têm risco de CRC que chega a duas vezes o da população não fumante, o que também foi demonstrado para adenomas colorretais (GIOVANNUCCI E e *col/s.*, 2001).

### **1.3 Apresentação Clínica**

Pacientes portadores de adenocarcinoma de reto podem não apresentar sinais ou sintomas nos estádios iniciais. O primeiro sinal clínico usualmente é o sangramento, que está presente na grande maioria dos casos e que pode ser inicialmente atribuído a patologias benignas, como hemorroidas. Em 202 pacientes operados no INCA por adenocarcinoma de reto após tratamento neoadjuvante entre 2003 e 2010, em 94,7% o sangramento retal estava presente na época da matrícula (OLIVEIRA MLL, 2012). Pode ocorrer eliminação de muco nas fezes, e conforme a doença progride surgem sintomas de obstrução, tais como: alteração do hábito intestinal, constipação, fezes afiladas, ou diarreia paradoxal. É comum que pacientes ao diagnóstico estejam em uso de laxantes. Tenesmo é sintoma tardio e está associado a tumores do reto inferior, principalmente quando ocorre acometimento do canal anal cuja inervação somática difere da do reto. Manifestações como emagrecimento, infecção urinária de repetição, fecalúria, dor pélvica ou lombar, e obstrução intestinal denotam doença localmente avançada (invasão de bexiga, sacro).

**Quadro 1.1** Manifestações clínicas à apresentação, por ordem de frequência, em 5.696 pacientes com câncer de reto

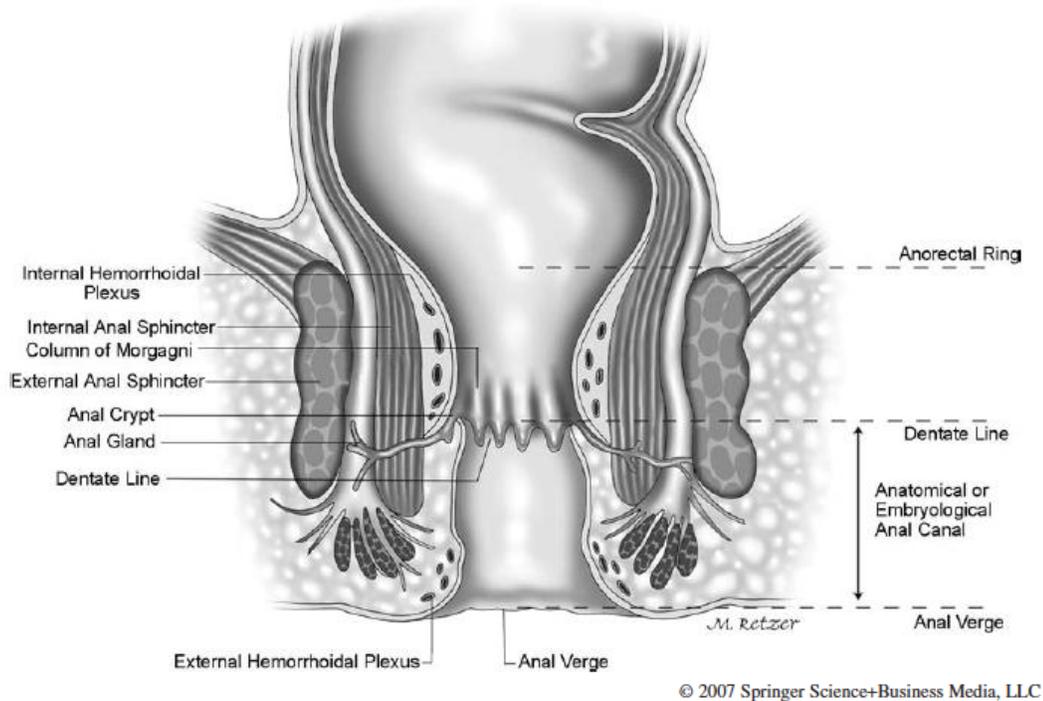
<b>Manifestação clínica</b>	<b>Frequência</b>
1. Sangramento retal	60,4%
2. Alteração do hábito intestinal	43,3%
3. Sangramento oculto	25,8%
4. Dor abdominal	20,9%
5. Fraqueza	9,1%
6. Obstrução intestinal	9,0%
7. Dor pélvica	5,0%
8. Icterícia	0,8%

Fonte: BEART RW e cols. *J Am Coll Surg* 1995; 181:225–236.

## **1.4 Anatomia do Reto e Canal Anal**

### **1.4.1 Ânus e canal anal**

O canal anal é uma estrutura de complexa fisiologia responsável pelo controle da defecação, mantendo-se fechado em repouso pelo tônus circunferencial da musculatura esfinteriana e pela presença dos Coxins anais. Algumas mensurações de distância do tumor de reto tomam como referência a linha denteada ou pectínea como marco anatômico, por esta ser mais reprodutível, já que o canal anal pode ter variações de medida variando de 1,0 a 3,0 cm em diferentes indivíduos. O canal anal anatômico ou embriológico é limitado pela margem anal (MA) e pela linha pectínea (LP), enquanto o canal anal cirúrgico ou funcional é definido pelo limite superior do complexo esfinteriano ou músculos elevadores do ânus (Fig.1.2), tendo comprimento superior ao do canal anal anatômico (cerca de 4,0 cm em homens). Enquanto a mucosa retal é do tipo intestinal (epitélio colunar com células caliciformes), o canal anal tem epitélio estratificado contendo criptas glandulares.



**Figura 1.2** Anatomia do canal anal (Fonte: Wolff BG e cols., *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. Springer 2007)

#### 1.4.2 Complexo esfinteriano

A continência fecal é mantida pelo efeito de três grupamentos musculares agindo conjuntamente: o esfíncter interno, o esfíncter externo, e a musculatura longitudinal conjunta. O esfíncter interno é a continuação caudal da camada muscular própria circular do reto, que se encontra espessada por uma extensão entre 2,5 cm a 4,0 cm no canal anal. Seu limite distal é palpável a 1,2 cm caudal à LP, formando um leve degrau que permite localizar o sulco interesfinteriano à inspeção ou exame digital.

O esfíncter externo é a camada elíptica de músculo estriado que envolve o esfíncter interno, ultrapassando-o em cerca de 0,5 cm em direção à MA, diferença esta que demarca o degrau do sulco interesfinteriano. É fixado posteriormente ao cóccix pelo ligamento anococcígeo e ao corpo perineal anteriormente. O esfíncter externo é subdividido em três componentes: subcutâneo, superficial e profundo (MILLIGAN ETC; MORGAN CN, 1934). Ele é mantido em estado de contração involuntária por um arco

reflexo proveniente da cauda equina e junto com o esfíncter interno mantém um tônus basal de repouso.

### 1.4.3 Reto

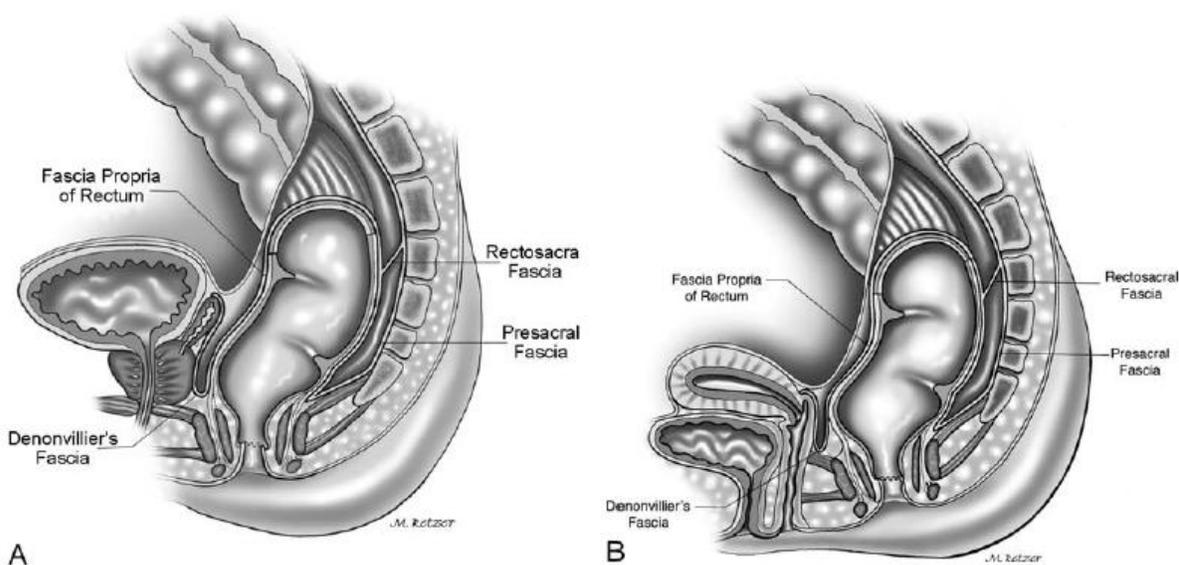
O reto é delimitado superiormente pela junção retossigmoideana na altura do promontório do osso sacro, e inferiormente pela linha denteada (limite anatômico) ou pelo anel esfíncteriano (limite cirúrgico). Seu comprimento varia de 12,0 a 15,0 cm, e possui três dobras (duas à esquerda e uma à direita) que correspondem na retossigmoidoscopia (RSC) às válvulas Houston. Essas dobras ou válvulas desaparecem após a mobilização cirúrgica do reto, acarretando um acréscimo de 5,0 cm em sua extensão longitudinal. O reto não apresenta tênias, haustrações, ou apêndices epiploicos, característicos do cólon. Sua porção superior é revestida de peritônio visceral anterior e lateralmente até a reflexão peritoneal ou fundo de saco, ponto a partir do qual penetra na pelve e perde seu revestimento de serosa, tornando-se totalmente extraperitoneal a aproximadamente 9,0 cm da MA. A partir desse ponto ganha um envelope de tecido areolar denominado mesorreto, contendo vasos e linfonodos. O mesorreto é mais abundante na região posterior do reto, sendo parco na região anterior, e é delimitado pela fásia própria do reto, em íntimo contato com a fásia endopélvica. Essas duas fásias criam um plano que é avascular em sua maior extensão, exceto pela penetração de alguns ramos da artéria retal média e de nervos do plexo pélvico em sua porção lateral.

### 1.4.4 Relações anatômicas do reto

Na pelve, o reto é recoberto pela fásia própria do reto junto com a gordura, nervos, vasos e linfáticos. A fásia própria do reto está em íntimo contato com a fásia endopélvica, que recobre as paredes e assoalho pélvicos, e que se continua com a fásia pélvica visceral ao recobrir as vísceras pélvicas. A fásia pressacral é um espessamento da fásia endopélvica que cobre a concavidade do sacro, o cóccix, nervos, a artéria sacral mediana e as veias pressacrais. Quando violada, pode dar início a vultuoso sangramento pélvico, de origem venosa e de difícil controle devido à alta

pressão hidrostática de seu plexo venoso, ausência de válvulas, e da retração dos cotos vasculares para o interior de forames sacrais, geralmente no nível de S4 e S5 (NUÑES JEC e cols., 2012).

No plano anterior, o reto extraperitoneal encontra-se em íntimo contato com as vesículas seminais e a próstata no homem, e a vagina e a cérvix uterina na mulher (Fig.1.3). Entre essas estruturas e a parede retal, além da gordura mesorretal (pouco abundante nessa topografia) e a fáscia própria do reto, existe a fáscia visceral de Denonvilliers. Frequentemente essa fáscia é ressecada em conjunto com a fáscia própria do reto num plano de dissecação extrafacial, quando há aderência tumoral ou após radioterapia. Nesta situação, pode ocorrer lesão dos nervos simpáticos e parassimpáticos que se situam no plexo periprostático, recobertos pela fáscia de Denonvilliers.



**Figura 1.3** Relações anatômicas do reto no homem (A) e na mulher (B) (Fonte: Wolff BG e cols., *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. Springer 2007)

#### 1.4.5 Plexo hipogástrico e plexo pélvico

O plexo hipogástrico superior forma-se logo abaixo do promontório, com fibras simpáticas pré-ganglionares originárias dos nervos simpáticos lombares (L1, L2 e L3) e fibras do plexo aórtico. Do plexo hipogástrico superior formam-se dois nervos hipogástricos que levarão inervação simpática para o reto e o plexo pélvico. Esses nervos ao adentrar na pelve cursam um trajeto lateral ao reto, e juntam-se aos nervos parassimpáticos que emergem dos forames sacrais de S2, S3 e S4 (nervos erigentes), formando o plexo pélvico, lateral ao reto em seu terço inferior. Tanto os nervos hipogástricos quanto o plexo pélvico situam-se num plano entre a fáscia própria do reto e a fáscia endopélvica, devendo ser cuidadosamente identificados e preservados durante a operação para CR, excisão mesorretal total (EMT). Do plexo pélvico é originado o plexo periprostático, que se situa na fáscia de Denonvilliers, e inerva a próstata, as vesículas seminais, o corpo cavernoso, os ductos deferentes, os corpos cavernosos, a uretra, os ductos ejaculatórios e as glândulas bulbouretrais.

Lesão dos nervos autonômicos pode ocorrer em diversos pontos durante a operação para o CR. Durante ligadura alta da artéria mesentérica inferior pode haver ligadura do plexo simpático periaórtico. Ligadura do plexo ou do nervo hipogástrico pode ocorrer durante dissecação ao nível do promontório e da fáscia pressacral, neste caso levando à ejaculação retrógrada e instabilidade do músculo detrusor (lesão simpática). Lesão dos nervos erigentes pode ocorrer na dissecação lateral do reto inferior, causando disfunção erétil, e lesão do plexo periprostático pode ocorrer caso ocorra dissecação muito rente à próstata ou às vesículas seminais, causando impotência e/ou bexiga neurogênica. Disfunção vesical tem sido relatada em até 12% dos pacientes submetidos à ressecção de reto (LEE DK e cols., 2010), e disfunção sexual, em 20% a 50% (KIM NK e cols., 2002; HAVENGA K e cols., 2000).

### 1.5 Estadiamento Locorregional do Câncer de Reto

O planejamento da estratégia terapêutica para o CR depende da avaliação correta da extensão locorregional da doença. É fundamental que o estadiamento pré-operatório

inclua exames de imagem cujos achados se correlacionem aos do laudo histopatológico da peça cirúrgica, considerado o padrão-ouro. Os exames de estadiamento visam a identificar os doentes de maior risco de recorrência da doença, os quais se beneficiariam dos tratamentos neoadjuvantes e adjuvantes. Entretanto, nenhum exame de imagem possui grau de exatidão de 100% para prever o comprometimento da parede retal (categoria T) e de disseminação linfonodal regional (categoria N), ou para detectar doença metastática distante (categoria M).

Tradicionalmente, os pacientes com CR são submetidos ao estadiamento clínico que se inicia pelo exame de toque retal, o qual estima o comprometimento longitudinal (quando transponível), a distância do limite inferior do tumor em relação à MA, classificando-o como tumor de reto inferior ou médio, o comprometimento transversal (circunferência) da parede retal e a mobilidade tumoral. Esta se correlaciona ao grau de infiltração lateral da parede retal, das estruturas adjacentes, e ao caráter obstrutivo da lesão. Com base nas informações do toque retal, a classificação de Mason (York Mason, 1975) estratifica o comprometimento parietal (categoria T) em graus I a IV (Tabela 1.2). A RSC é um procedimento endoscópico, realizado em caráter ambulatorial, que complementa o exame clínico. Ela possibilita a biópsia da lesão para diagnóstico etiológico, a verificação da extensão longitudinal do tumor incluindo quando o tumor é transponível e a avaliação do limite proximal do mesmo, podendo alcançar o cólon sigmoide. Por outro lado, devido ao curto comprimento do aparelho, tem valor limitado no estadiamento. A videocolonosopia deve ser realizada na falta da RSC. Além disso, complementa o estudo dos pacientes com tumores não obstrutivos, permitindo a detecção de lesões sincrônicas nos cólons, sendo preconizada para os mesmos.

Nas últimas décadas, novas técnicas diagnósticas foram desenvolvidas, as quais têm permitido aumentar o grau de exatidão para o estadiamento pré-operatório do CR, como a tomografia computadorizada (TC), a ressonância nuclear magnética (RNM) e a ecoendoscopia (EcoE).

**Quadro 1.2** Classificação de Mason baseada no toque retal

<b>Grau</b>	<b>Características do tumor</b>
Mason I	Tumor livremente móvel; invade até a submucosa
Mason II	Tumor móvel que invade a camada muscular própria sem ultrapassá-la
Mason III	Tumor semimóvel
Mason IIIA	Invade a gordura perirretal
Mason IIIB	Invade além da gordura perirretal e fáscias extrarretais, por exemplo: septo retovaginal, cápsula prostática, fáscia de Denovilier ou de Wadey
Mason IV	Tumor fixo que invade órgãos pélvicos adjacentes

Fonte: York Mason A. *Clin Gastroenterol* 1975;4:582-93.

A TC possui inegável valor para o rastreamento de doença metastática, nos sítios de predileção do câncer colorretal: fígado e pulmão. Entretanto, para o estadiamento locorregional, é considerado um exame menos exato para verificar o grau de invasão da parede retal, infiltração do mesorreto e acometimento da fáscia mesorretal, quando comparado com a RNM e a EcoE; porém, com o surgimento de aparelhos mais sofisticados, como o tomógrafo com detector de múltiplos canais (MDCT), voltou a despertar interesse seu valor no estadiamento locorregional, já que é um equipamento mais difundido que os outros dois, e, em teoria, é capaz de rastrear doença metastática e examinar o tumor primário com muito mais presteza que a RNM, em uma única sequência. Em um estudo com 35 pacientes comparando RNM e MDTC para avaliação de acometimento da fáscia mesorretal após tratamento neoadjuvante com RXT/QT ou RXT hipofracionada, a MDTC apresentou baixa exatidão e baixa concordância interobservador (VLIEGEN R e cols., 2008). Os exames de MDTC apresentaram dificuldade em verificar acometimento da fáscia mesorretal especialmente nos tumores inferiores e anteriores, pois o método tem pouca definição da pequena área de gordura mesorretal entre a parede muscular e fáscia mesorretal anterior pela resolução de contraste em partes moles. Em relação ao grau de invasão da parede, alguns exames apresentam boa concordância com a patologia, variando entre 86% (KULINNA C e cols., 2004), 87% (SINHA R e cols., 2006) e 95% (MATSUOKA H e cols., 2003).

O exame de RNM tem se consolidado como modalidade de estadiamento locorregional. Atualmente, utilizam-se bobinas pélvicas e aparelhos de três Tesla (3T),

com os quais tem-se conseguido alta definição das camadas da parede retal e da fáscia mesorretal. O estudo de Kim e colaboradores em 2006 encontrou alto grau de exatidão com RNM 3T na avaliação da invasão de parede retal (T1: 97%, T2: 89%, T3: 91%).

Por outro lado, a RNM, como outros métodos, também apresenta dificuldade para diferenciar lesões T2 e T3, havendo tendência de superestadiar as lesões T2 (BEETS-TAN RG e *cols.*, 2004). A RNM também tem sido útil na avaliação da resposta pós-tratamento neoadjuvante com radio e quimioterapia (ALLEN S e *cols.*, 2007), predizendo razoavelmente a distância do tumor à fáscia mesorretal. No estudo Mercury, multicêntrico e prospectivo, a comparação da medida de invasão extramural na RNM com a peça cirúrgica obteve uma diferença média de 0,046 mm, situando-se sempre dentro da faixa de 0,5 mm (MERCURY STUDY GROUP, 2007). Considerando que o comprometimento tumoral dentro do limite de 1,0 mm da fáscia mesorretal aumenta o risco de recidiva local e de morte pela doença em 3,5 e 2,5 vezes respectivamente (ADAM IJ e *cols.*, 1994; BIRBECK KF e *cols.*, 2002), saber se há comprometimento da fáscia mesorretal constitui informação relevante para o prognóstico e planejamento terapêuticos. Neste sentido, a RNM tem obtido resultados satisfatórios. Uma metanálise envolvendo 529 pacientes encontrou taxas de sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 94% e 85%, da RNM na predição do comprometimento da fáscia mesorretal pelo tumor quando comparada à análise histopatológica (PURKAYASTHA S e *cols.*, 2007).

O estadiamento linfonodal (categoria N) pela RNM, assim como pela TC e EcoE, tem resultados inferiores em relação à categoria T (LAHAYE MJ e *cols.*, 2005), com grau de exatidão variável na literatura. Como até 32% dos linfonodos positivos no CR têm tamanho menor ou igual a 5,0 mm (DWORAK O, 1989), buscaram-se outras características morfológicas que pudessem se correlacionar adequadamente com a presença de metástases, tais como: formato redondo *versus* ovoide, margens irregulares e ausência de reflexo hilar.

Um dos avanços mais recentes na área da endoscopia, a EcoE, que utiliza um transdutor de alta frequência (radial, linear ou curvilínea, minissondas) na extremidade do tubo de endoscopia, permite, de acordo com a frequência utilizada, visualizar a parede do reto em cinco ou mais camadas, as quais se correlacionam com as camadas

histológicas da parede retal. A proximidade do objeto a ser estudado (tumor) e a possibilidade de avaliar com detalhes as camadas da parede, permite maior exatidão na interpretação da categoria T dos tumores nesta localização. A imagem adquirida “de dentro para fora” é constituída por uma sequência de camadas intercaladas com ecogenicidades diferentes. Assim, na frequência de 5,0 a 7,5MHz, identificamos as seguintes camadas: 1ª camada – hiperecoica (interface entre o transdutor e a mucosa); 2ª camada – hipoecoica (mucosa e muscular da mucosa); 3ª camada – hiperecoica (submucosa); 4ª camada – hipoecoica (muscular própria); e, por último, 5ª camada - hiperecoica (interface entre a muscular própria e a gordura mesorretal) (LENNON AM e cols., 2007). Na avaliação da extensão transmural dos tumores de reto (categoria T), tem se obtido graus de exatidão variável entre 63% e 96%, em diversos estudos (KUMAR A e cols., 2000; MASSARI M e cols., 1998; GARCIA-AGUILAR J e cols., 2002). Essa variação deve-se a vários fatores, como: experiência com o método (dependência do operador), melhor resolução para tumores mais superficiais, dificuldade em avaliar tumores obstrutivos, e dificuldade em avaliar a fásia mesorretal. O grau de exatidão diminui nos tumores com extensão mais profunda. Solomon e colaboradores encontraram grau de exatidão de 84% para tumores T1, comparado a 74% em tumores T4 (SOLOMON MJ e cols., 1993). Assim como a RNM, a EcoE apresenta uma tendência em superestadiar os tumores T2 em T3. Nos estudos de Akasu e colaboradores (RNM) e Halefoglu e colaboradores (RNM versus EcoE), a maioria dos erros ocorreu devido a superestadiamento, principalmente em tumores T2 (AKASU T e cols., 2005; HALEFOGLU AM e cols., 2008). Dessa forma, a EcoE tem se mostrado como um excelente método para a avaliação de tumores iniciais, identificando possíveis candidatos à ressecção inicial com EMT sem neoadjuvância, ou à ressecção local.

Em pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante, o estadiamento pré-operatório pode apresentar baixa exatidão devido à presença de fibrose e de alterações inflamatórias associadas ao tumor residual, o que dificulta a interpretação dos achados nos exames de imagem. Em um estudo recente avaliando o grau de concordância do estadiamento pré-operatório após o tratamento neoadjuvante com o estadiamento patológico na peça cirúrgica, encontrou-se maior grau de concordância da EcoE para invasão da parede retal (T) em tumores ypT3 (67,5%) do que da TC (59,5%) e da RNM

(60%) (MARTELLUCCI J e cols., 2012). Para tumores cuja doença residual não ultrapassa a camada muscular própria (T0-2), o grau de concordância foi muito mais baixo (15,5% na EcoE; 23% na TC; e 25% na EcoE).

A avaliação do comprometimento linfonodal pela EcoE encontra algumas limitações. O tamanho do linfonodo, acima de 5,0 mm, não é o único indicador de infiltração neoplásica. Outros critérios são utilizados: formato redondo, hipoeogenicidade, bordas bem definidas e irregularidade. Uma metanálise recente envolvendo 35 artigos encontrou taxas de sensibilidade e especificidade, valores preditivos positivos e negativos de, respectivamente, 73,2%, 75,8%, 2,84 e 0,42 (PULI SR e cols., 2009). De acordo com esses resultados, a EcoE apresentou maior valor em excluir doença nodal do que em confirmar doença nodal suspeita. A possibilidade de realizar biópsia por aspiração por agulha fina ecoguiada (EcoE-PAAF) é um recurso importante no estadiamento linfonodal, havendo maior experiência acumulada em biópsias de linfonodos mediastinais para estadiamento de cânceres de pulmão e esôfago (WIERSEMA MJ e cols., 2001; VILMANN P, 1996; SILVESTRI GA e cols., 1996). Um estudo recente de GLEESON e colaboradores comparou quatro critérios morfológicos dos linfonodos no CR (tamanho, ecogenicidade, formato e irregularidade das margens) com os resultados da citologia dos mesmos (GLEESON FC e cols., 2009). Esses autores concluíram que os critérios morfológicos isoladamente ou combinados têm baixo grau em predizer a positividade dos linfonodos perirretais pela EcoE-PAAF.

Em resumo, para o estadiamento da variável T, tanto a RNM quanto a EcoE apresentam alto grau de exatidão no estadiamento dos tumores superficiais; porém a RNM parece ser superior na avaliação das lesões mais profundas e do comprometimento da margem radial e da fáscia mesorretal. A avaliação do comprometimento linfonodal pela RNM e EcoE (sem EcoE-PAAF) tem resultados inferiores. O grau de exatidão desses métodos após tratamento neoadjuvante com RXT/QT também se encontra em investigação.

## 1.6 Tratamento do Câncer de Reto

### 1.6.1 Tratamento neoadjuvante do câncer de reto

Embora tenha sido obtida melhora no controle local do CR com a padronização da EMT, vários estudos mostraram que a adição de radioterapia antes ou após a ressecção poderia oferecer benefícios nos grupos de maior risco de recidiva, isto é, tumores T3/T4 ou N1/N2. O *Upsala Trial 47*, em 1993, obteve melhores resultados com a utilização de radioterapia (RXT) neoadjuvante em relação ao esquema adjuvante, com redução da recidiva local de 22% para 13%, sem aumento significativo da sobrevida global (SG)(FRYKHOLM GJ e cols., 1993). Outro estudo sueco, o *Swedish Rectal Cancer Trial*, em 1997, mostrou que o uso pré-operatório de RXT com alta dose por curto período (25 Gy em cinco frações, em uma semana) estava relacionado à menor taxa de recorrência (27,5% versus 11,0%) e à maior SG em cinco anos (48% versus 58%), quando comparado à ressecção isolada. Neste estudo, a taxa de recorrência local no grupo que realizou apenas a ressecção foi muito alta, o que poderia ser explicado pela não padronização desse procedimento (DAHLBERG M e cols., 1999). Em estudo posterior, foram comparados em esquema semelhante de RXT e EMT à EMT isolada. A radioterapia pré-operatória esteve relacionada à redução da taxa de recorrência local sem, no entanto, apresentar benefício em sobrevida (KAPITEIJN E e cols., 1999).

Vários estudos randomizados já avaliaram a eficácia da radioterapia combinada à quimioterapia (RXT/QT) pré e pós-operatória. No caso da RXT/QT pré-operatória, além dos benefícios de sensibilização local à radioterapia e controle sistêmico da doença, há a possibilidade de resposta patológica completa e preservação esfinteriana. No estudo FFCD 9203, pacientes com CR T3 e T4, sem evidência de metástase a distância, foram randomizados para dois grupos de tratamento neoadjuvante, com RXT isolada ou RXT/QT com 5-FU/LV em bólus, sem diferença na SG ou preservação esfinteriana entre os dois grupos. No entanto, pacientes que receberam RXT/QT apresentaram maior taxa de resposta patológica completa (11,4% versus 3,6%; p-valor<0,05) e toxicidades grau três e quatro (14,6% versus 2,7%; p-valor<0,05), com menor

recorrência local (8,1% *versus* 16,5%; p-valor<0,05)(GÉRARD JP e cols., 2006). O estudo CAO/ARO/AIO-94 foi um grande estudo prospectivo alemão em que foi comparada radioterapia (50,4 Gy) combinada com quimioterapia com 5-FU em regime infusional pré-operatório *versus* pós-operatório, com menor taxa de recidiva local (6% *versus* 13%; p=0,006) e menor toxicidade aguda e tardia com o tratamento pré-operatório (SAUER R e cols., 2004). Neste estudo, não houve benefício na SG. Na publicação dos resultados atualizados desse mesmo estudo com seguimento de 11 anos (SAUER R e cols., 2012), não houve diferença entre os esquemas quanto à SG em dez anos (59,6% *versus* 59,9%, p-valor=0,85) e SLD em dez anos (68,1% *versus* 67,8%, p-valor=0,65). O grupo submetido a tratamento pré-operatório apresentou menor taxa de recidiva local em relação ao grupo de tratamento pós-operatório (7,1% *versus* 10,1%, p-valor=0,048).

No estudo EORTC 22921, quatro grupos de tratamento foram avaliados: (1) RXT pré-operatória (45 Gy em cinco semanas); (2) RXT/QT pré-operatória (5-FU 350 mg/m<sup>2</sup>/dia e leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup>/dia por cinco dias na primeira e quinta semanas de radioterapia); (3) RXT pré-operatória seguida de QT pós-operatória; e (4) RXT/QT pré-operatória seguida de QT pós-operatória. Houve significativa melhora na taxa de resposta nos grupos que realizaram tratamento combinado em relação àqueles que realizaram RXT e ressecção sem QT. Houve uma tendência de melhora na sobrevida livre de progressão em cinco anos (58% *versus* 52%, p-valor=0,15) e SG (67% *versus* 63%, p-valor=0,12) para aqueles que receberam quimioterapia adjuvante, mas sem significância estatística (BOSSET JF e cols., 2006). Uma análise não planejada posterior com 785 pacientes em que foi realizada ressecção sem doença macroscópica ou microscópica residual (R0) e sem evidência de doença metastática à operação revelou que a adição de QT pós-operatória aumentou significativamente a SG naqueles com tumores ypT0-2, mas não naqueles ypT3-4. Isso pode não significar que a quimioterapia adjuvante não seja necessária nos estádios ypT3-4, mas sim que a QT com 5-FU/LV em bólus possa ser insuficiente para esses pacientes (COLLETTE L e cols., 2007).

O esquema de QT adjuvante após RXT/QT neoadjuvante ainda não é padronizado, sendo utilizados esquemas baseados em 5FU/LV por quatro meses. A

adição de oxaliplatina a esse esquema ou o uso de capecitabina na adjuvância em câncer retal são extrapolações dos dados já disponíveis de adjuvância em câncer de cólon (TWELVES C e cols., 2005; ANDRÉ T e cols., 2009). No estudo ECOG E3201, está sendo avaliada a adição de oxaliplatina (FOLFOX) e de irinotecano (FOLFIRI) ao 5-FU/LV adjuvante em câncer retal estádios II e III após RXT/QT pré e pós-operatória (BENSON AB, 2006).

Foi publicado um estudo randomizado de fase III coreano comparando um esquema de RXT/QT com capecitabina no pré-operatório *versus* no pós-operatório (PARK JH e cols., 2011). Após inclusão de 240 pacientes, com seguimento mediano de 52 meses, não foi identificada diferença na SG e na SLD entre os dois esquemas de tratamento. Entretanto, houve maior taxa de preservação esfinteriana para tumores de reto inferior quando se utilizou tratamento pré-operatório (68% *versus* 42%, p-valor=0,008). Não houve diferença em toxicidade. A taxa de resposta patológica completa (pRC) foi de 17% no grupo de tratamento neoadjuvante.

Para esclarecer qual o melhor esquema de QT neoadjuvante concomitante à RXT, o estudo do Intergrupo 0114 trouxe a informação de não inferioridade esquema com 5-FU/LV em bólus em relação ao bólus de 5-FU isolado, em RXT/QT adjuvante (TEPPER JE e cols., 2002). A equivalência de 5-FU/LV em bólus e 5-FU infusional foi demonstrada por meio de um estudo de fase III, o GI INT 0144, onde foram observadas SG e sobrevida livre de progressão semelhante para os dois esquemas quando utilizados concomitantemente com radioterapia em adjuvância (SMALLEY SR e cols., 2006). No entanto, a toxicidade hematológica foi maior no grupo que recebeu tratamento em bólus. Em um estudo menor, com apenas 33 pacientes com CR distal, foram avaliadas doses de RXT/QT neoadjuvantes. Não houve diferença significativa na sobrevida entre 5-FU em bólus ou infusional, nem entre alta e baixa dose de RXT, mas houve tendência à melhora de sobrevida para pacientes submetidos à RXT/QT neoadjuvante com 5-FU infusional e RXT em alta dose. A resposta patológica completa também foi maior nesses pacientes (MOHIUDDIN M e cols., 2000).

### 1.6.2 Capecitabina no tratamento neoadjuvante para o câncer de reto

A capecitabina (*Xeloda*; Hoffmann-LaRoche, Inc., Nutley, NJ, EUA) é uma fluoropirimidina oral derivada do carbamato de fluoropirimidina, desenvolvida para ser convertida em 5-FU preferencialmente dentro das células tumorais, já que estas apresentam maior expressão da enzima timidina fosforilase (TP), sendo tumor-ativado e tumor-seletivo. É um agente citotóxico atóxico *in vitro*, sendo convertido *in vivo* na fração citotóxica do 5-FU. A capecitabina é metabolizada inicialmente pela da carboxilesterase hepática para 5'-DFCR, a qual é convertida a seguir em 5'-DFUR pela citidina desaminase, localizada principalmente no fígado e nos tecidos tumorais. A formação de 5-FU ocorre preferencialmente no tumor pelo fator angiogênico associado ao tumor, dThdPase (TP), minimizando assim a exposição sistêmica dos tecidos sadios do organismo ao 5-FU sistêmico (MIWA M e cols., 1998). A concentração plasmática do 5-FU após a administração da capecitabina é de 6 a 22 vezes menor do que aquela observada após a administração intravenosa em bólus de 5-FU na dose de 600 mg/m<sup>2</sup> (ISHIKAWA T e cols., 1998). Os metabólitos da capecitabina tornam-se citotóxicos somente após sua conversão para 5-FU e para anabólitos do 5-FU. Além disso, a RXT pode aumentar o nível intratumoral em relação ao sérico de TP, provocando um efeito sinérgico entre RXT e capecitabina (SAWADA e cols., 1999).

Após a administração oral de capecitabina para pacientes com CCR (N=8), a relação entre a concentração nos tumores colorretais e nos tecidos adjacentes foi de 3,2 (variação de 0,9 a 8,0). A relação entre a concentração de 5-FU no tumor e no plasma foi de 21,4 (variação de 3,9 a 59,9), enquanto a relação entre os tecidos saudáveis e o plasma foi de 8,9 (variação de 3,0 a 25,8). Foi medida a atividade da TP, sendo observado que ela é quatro vezes maior no tumor colorretal primário do que no tecido adjacente normal (SCHÜLLER J e cols., 2000). A capecitabina simula o esquema infusional de 5-FU, com maior comodidade na administração e redução da toxicidade (CASSIDY J e cols., 2002; COLE S e cols., 2005; CHU E e cols., 2002).

Em alguns estudos de fase I e II, foi avaliado o tratamento de CR com capecitabina e radioterapia neoadjuvantes. No estudo de Dunst e colaboradores, 36 pacientes receberam diferentes doses de capecitabina (250-1250 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia, por sete dias/semana) associado à RXT (50,4 Gy em 1,8 Gy frações/dia) por

aproximadamente seis semanas em esquema neoadjuvante, adjuvante ou paliativo. Não houve toxicidade graus três ou quatro com dose de 825 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia em combinação com a radioterapia (DUNST J e cols., 2002). Em outro estudo de fase I, de Ngan e colaboradores, o escalonamento da dose de capecitabina foi interrompido em uma dose máxima tolerada de 1.000 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, com dois de cinco pacientes tendo desenvolvido três eventos de toxicidade grau três relacionada à dose (radiodermite perineal, diarreia e desidratação). Capecitabina 900 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia em combinação com a RXT (50,4 Gy), não foi associada à toxicidade relacionada à dose (NGAN SY e cols., 2004).

Os estudos de fase II que avaliaram eficácia e segurança de capecitabina associada à radioterapia neoadjuvante usando na maioria das vezes a dose de 825 mg/m<sup>2</sup> mostraram baixa toxicidade e taxas de resposta patológica completa de 4% a 24%, como resumido no Quadro 1.1 (SAIF MW e cols., 2008).

A capecitabina foi comparada com 5-FU/LV em bólus concomitante à radioterapia neoadjuvante em estudo coreano com 224 pacientes. O grupo que recebeu capecitabina combinada com radioterapia apresentou significativo aumento da resposta patológica completa (22% *versus* 11%, p-valor=0,042) e da preservação esfinteriana (66,7% *versus* 42,1%), com boa tolerabilidade do tratamento (KIM JS e cols., 2006).

Em 2012, foi publicado o resultado de um estudo alemão de não inferioridade de fase III comparando o esquema neoadjuvante de RXT/QT com capecitabina *versus* 5-FU em adenocarcinoma de reto nos estádios 2 e 3, além da incorporação de capecitabina (cinco ciclos) no esquema adjuvante comparado a 5-FU (HOFHEINZ RD e cols., 2012). Após a inclusão de 401 pacientes e com seguimento mediano de 52 meses, foi demonstrada a não inferioridade da capecitabina em relação ao 5-FU (SG em cinco anos 75% *versus* 67%, p-valor=0,0004). A taxa de resposta patológica completa foi maior no grupo da capecitabina (14% *versus* 5%, p-valor=0,09), assim como maior frequência de estádios ypT0-2 do que ypT3-4 (p-valor=0,03). Houve menor número de pacientes com metástases distantes no grupo da capecitabina (19% *versus* 28%, p-valor=0,04). Houve maior frequência de síndrome mão-pé e proctite com a capecitabina, enquanto a leucopenia foi mais frequente com o 5-FU. Este autores concluíram que a capecitabina pode substituir o 5-FU tanto no esquema adjuvante

quanto no neoadjuvante.

**Quadro 1.3** Estudos de Fase I e II utilizando capecitabina neoadjuvante concomitante à RXT em câncer de reto

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Dose de capecitabina</b>	<b>pRC (%)</b>	<b>Toxicidade graus três ou quatro</b>
Dunst e cols.	2004	58	825 mg/m <sup>2</sup> 2x ao dia	4	Diarreia 4% Síndrome mão-pé 7% Radiodermite 2%
Lin e cols.	2005	54	825 mg/m <sup>2</sup> 2x ao dia 7 dias	16	Leucopenia 10% Diarreia 4% Radiodermite 1%
Kocakova e cols.	2004	43	825 mg/m <sup>2</sup> 2x ao dia por 5 semanas	21	Diarreia 10% Síndrome mão-pé 2% Radiodermite 6%
De Paoli e cols.	2004	53	825 mg/m <sup>2</sup> 2x ao dia	24	Não mencionada
Veerasam e cols.	2004	27	700 a 1.200 mg/m <sup>2</sup> 2x ao dia por 5 semanas	14	Diarreia 7%
Maricela e cols.	2006	65	800 mg/m <sup>2</sup> 2x ao dia	9	Diarreia 17% Astenia 15% Síndrome mão-pé 8% Radiodermite 11% Leucopenia 12%

pRC: Taxa de resposta patológica completa.

Não há estudos que avaliem comparativamente a custo-efetividade e a custo-utilidade do tratamento neoadjuvante com capecitabina ou 5-FU para câncer retal. Em CCR metastático, foi observada redução do custo total do tratamento na substituição do regime contendo 5-FU (FOLFOX) pelo contendo capecitabina (XELOX). Em um período de seis meses, o custo do primeiro foi de £47.056 *versus* £42.442 para o segundo (CHU E e cols., 2003). Outros estudos britânicos também têm mostrado redução do custo total do tratamento com capecitabina *versus* 5-FU em Dukes D (WARD SE e cols., 2006) e Dukes C (CASSIDY J e cols., 2006) pela diminuição dos custos hospitalares

devido ao esquema oral, embora o custo de aquisição da droga seja maior.

### 1.6.3 Adição de uma segunda droga ao esquema neoadjuvante

No estudo francês fase III ACCORD 12/0405-Prodige 2, foram comparados 598 pacientes entre os esquemas Cap 45 (capecitabina 800mg/m<sup>2</sup> 2 x ao dia D1 a D5 por 5 semanas associado a 45 Gy de RXT, n=282) e o esquema Capox 50 (capecitabina na mesma dose associada à oxaliplatina 50mg/m<sup>2</sup> intravenosa uma vez por semana associada a 50Gy de RXT, n=283), seguidos de EMT (GÉRARD JP e cols., 2010). O esquema com oxaliplatina teve significativo acréscimo de toxicidade (25,4% versus 10,9%, p-valor<0,001), à custa principalmente de diarreia (12,6% versus 3,2%, p-valor<0,001), fadiga (5,1 versus 0,8%, p-valor=0,004) e neuropatia periférica (5,1% versus 0,4%, p-valor=0,002). Quanto ao objetivo primário, a taxa de pRC, esta foi de 13,9% no grupo Cap 45 e de 19,2% no grupo Capox 50 (p-valor=0,09). Houve positividade de margens radiais em 12,7% e 7,7% dos pacientes dos esquemas Cap 45 e Capox 50, respectivamente (p-valor=0,17). As taxas de preservação esfinteriana dos grupos Cap 45 e Capox 50 foram, respectivamente, 74,6% e 75,4% (p-valor=0,80). Os autores concluíram que houve aumento significativo da toxicidade sem aumento significativo da taxa de resposta. Embora um aumento na taxa de pRC e redução na positividade de margens tenha sido observado, pode-se atribuir em parte ao aumento da dose da RXT de 45Gy para 50Gy no grupo experimental.

Já no estudo italiano de fase III STAR-01, 747 pacientes com CR localmente avançado foram randomizados para receber RXT/QT (50,4 Gy + 5-FU infusional 225 mg/m<sup>2</sup>/dia) associados ou não à oxaliplatina 60 mg/m<sup>2</sup>, uma vez por semana por seis semanas, seguidos de EMT (ASCHELE C e cols., 2011). O grupo que recebeu oxaliplatina teve 24% de toxicidade graus três ou quatro versus 8% no grupo tratado com o esquema padrão com 5-FU. Uma proporção maior de pacientes no grupo da oxaliplatina não recebeu a dose plena de radioterapia por toxicidade (9% versus 3%, p-valor<0,001), à custa de diarreia, radiodermite e astenia. Ambos os grupos tiveram taxas idênticas de pRC (16%; p-valor=0,904). As taxas de margens radiais comprometidas no grupo com e sem oxaliplatina foram, respectivamente, 4% e 7% (p-

valor=0,701). Não houve diferença na taxa de preservação esfinteriana (82% *versus* 80%, p-valor não informado), assim como na taxa de complicações pós-operatórias cirúrgicas (17% *versus* 15%) e clínicas (7% em ambos os grupos). Os autores concluíram que a adição de oxaliplatina não aumentou a taxa de resposta primária, com aumento da toxicidade. São aguardados resultados de seguimento de longo prazo para os objetivos principais do estudo, no caso SG e SLD.

#### 1.6.4 Preservação esfinteriana em câncer de reto

Um dos objetivos do tratamento do CR, além do controle local e sistêmico da doença, é a preservação da função esfinteriana com qualidade de vida. Embora o tratamento multimodal com radioterapia e quimioterapia tenha evoluído muito nas últimas décadas, a ressecção cirúrgica ainda é a base do tratamento curativo. Desde que Ernest Miles descreveu os princípios anatômicos da amputação abdominoperineal de reto (APR) em 1908, compreendeu-se todo o estigma e morbidade associados a esse tratamento, citando-se as principais: colostomia definitiva, defeito perineal extenso, alterações geniturinárias (disfunção erétil, ejaculação retrógrada, bexiga neurogênica).

Desde então tem se procurado melhorar os resultados oncológicos e em paralelo melhorar a qualidade de vida, seja reduzindo a morbidade cirúrgica por meio de melhores técnicas, seja buscando algum grau de preservação orgânica, desde que respeitando margens cirúrgicas adequadas.

Em uma revisão sistemática incluindo 24 artigos com séries mínimas de 100 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por meio de EMT a partir de 1994, dos 11.621 pacientes operados, 61,3% foram submetidos à ressecção anterior de reto (RAR) *versus* 38,7% submetidos à APR (HOW P e cols., 2011). No estudo alemão randomizado CAO/ARO/AIO-94 (SAUER R e cols., 2004), foram operados 799 pacientes com tumores até 16 cm da MA entre 1995 e 2002, e aproximadamente 75% tiveram preservação do esfíncter. No INCA, entre 2002 e 2009, de 202 pacientes submetidos à RXT/QT neoadjuvante, 36,1% foram submetidos à APR (Oliveira MLL,

2012). Alguns avanços tecnológicos e uma melhor compreensão do comportamento da doença fizeram com que a tendência se revertesse ao longo dos anos para que a maior parte dos pacientes atualmente seja tratada com ressecção anterior de reto com anastomose colorretal ou coloanal, mesmo que ainda aproximadamente 30% dos pacientes com tumor de reto extraperitoneal sejam ainda submetidos a tratamento cirúrgico com APR. A chance de preservação esfinteriana depende também da experiência do cirurgião, já que a chance de preservação aumenta em pacientes tratados por cirurgias com maior volume de tratamento em CR (PURVES H e cols., 2005).

#### 1.6.5 Margens distais em cirurgia do câncer de reto

Quanto mais distal o tumor de reto, mais exígua será a margem distal em caso de preservação, mas a margem mínima aceitável levando em relação o risco de recidiva local tem sido muito estudada e debatida. Tumores de reto extraperitoneais possuem o risco de disseminação intramural em sentido distal, mas que dificilmente ultrapassa dois centímetros. Grinnell em 1954 havia determinado que margens distais de 5,0 cm eram adequadas para tumores de reto e sigmoide (GRINNELL RS, 1954). No estudo de Williams e colaboradores de 1983, entre 50 pacientes consecutivos submetidos à APR, 24% possuíam disseminação intramural, 14% distando até 1,0 cm do tumor e apenas em 10% foram encontrados implantes além de 1,0 cm distal ao tumor (WILLIAMS NS e cols., 1983). Todos os cinco pacientes deste estudo que apresentaram implantes distando mais de 1,0 cm do tumor tinham tumores pouco diferenciados Dukes C, e vieram a falecer por metástases em até três anos. Pollet e Nicholls também em 1983 verificaram se havia correlação clínica entre tamanho das margens com recidiva e sobrevida (POLLET WW e NICHOLLS RJ, 1983). Estratificando 343 pacientes de acordo com o comprimento em cm de mucosa normal ressecada distal ao tumor (i.e., margem cirúrgica distal), esses autores não encontraram diferença em sobrevida ou recidiva local quando as margens foram <2,0 cm (Grupo 1); 2,0 a 5,0 cm (Grupo 2); ou superiores a 5,0 cm (Grupo 3). Nos grupos 1, 2 e 3, as taxas de recidiva local foram de 7,3%, 6,8% e 7,8%, respectivamente. Apenas o estágio clínico Dukes A foi associado à menor taxa de recorrência local (1,5%, p-valor<0,005).

Outro estudo, desta vez japonês, procurou detectar implantes tumorais não contíguos ao tumor principal na margem distal de 556 pacientes submetidos à ressecção de tumor de reto sem tratamento neoadjuvante entre 1981 e 1999 (UENO H e cols., 2004). Em 10,6% dos pacientes, foi encontrada disseminação intramural, e implante mais distante estava a 24 mm do limite inferior do tumor. Dos 56 espécimes cirúrgicos com disseminação intramural, em apenas dois esta se deu além de dois centímetros do limite inferior do tumor. Esses autores consideraram possíveis margens inferiores a 2,0 cm nos pacientes sem fatores de risco para disseminação intraluminal (presença de brotamento tumoral (*budding*) na submucosa da margem invasora do tumor, tumor anelar acima de três quartos da circunferência, ou tumores do tipo 3 macroscópico [infiltrativo]).

Em pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante com RXT/QT, a incidência de implantes intramurais parece ser menor. No estudo do Hospital *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* de Nova Iorque (MSKCC), em apenas em 1,8% dos pacientes foram encontrados implantes intramurais distais ao tumor (GUILLEM JG e cols., 2007), sendo que nenhum implante foi encontrado além de 1,0 cm do limite inferior do tumor.

No estudo de VERNAVA e colaboradores de 1992, pacientes com margens cirúrgicas distais iguais ou inferiores a 0,8 cm apresentaram 30% de recidiva na anastomose *versus* 10% no grupo com margens acima de 0,8 cm (p-valor=0,01). Da mesma forma, a SG em cinco anos naquele grupo foi pior (49,3% *versus* 67,5%; p-valor = 0.01), o que levou esses autores a recomendar uma margem mínima de 1,0 cm.

Embora implantes intramurais estejam confinados geralmente nos 1,5 cm a 2,0 cm distais ao tumor, implantes na gordura mesorretal podem ocorrer até 4,0 cm distal ao tumor (ZHAO GP e cols., 2005), principalmente na presença de linfonodos positivos. Esse achado implica na prática da ressecção completa do mesorreto em todos os tumores do reto distal.

Em um estudo coreano de 917 pacientes (KIM YW e cols., 2009), margens menores que 1,0 cm não apresentaram taxas de recidiva aumentadas comparadas a margens maiores que 1,0 cm (4,2% *versus* 4,1%), mas estiveram associadas a tumores com menores distâncias à MA, em média 6,2 cm *versus* 8,2 cm (p-valor<0,001).

Entretanto, margens distais positivas tiveram risco de recorrência anastomótica aumentado em 16 vezes. Importante ressaltar que neste estudo apenas 7,3% dos pacientes foram submetidos a tratamento neoadjuvante.

Para avaliar o impacto de margens menores que 1,0 cm em pacientes submetidos à RXT/QT neoadjuvantes, Moore HG e colaboradores do Hospital MSKCC, em 2003, avaliaram 94 pacientes portadores de CR até 12 cm da MA submetidos à RAR após RXT/QT neoadjuvantes. Não foi encontrada diferença em recidiva local (12% *versus* 9%) ou SLD em três anos (82% *versus* 85%), quando a margem distal foi maior ou menor que 1,0 cm.

Já no estudo randomizado multicêntrico polonês comparando tratamento neoadjuvante com RXT/QT *versus* RXT hipofracionada, Rutkowski e colaboradores, em 2008, analisaram 166 pacientes submetidos à RAR após tratamento neoadjuvante. Não houve diferença nos 42 pacientes com margens macroscópicas menores ou iguais a 1,0 cm em relação aos 124 pacientes com margens maiores que 1,0 cm em relação à recidiva local (11,3% *versus* 15,4%, p-valor=0,514) ou SG (65,6% *versus* 71,0%, p-valor=0,663).

Esses mesmos autores avaliaram uma série histórica de um único serviço posteriormente para avaliar a segurança de margens ainda menores, no caso 5,0 mm (ROTKOWSKI A e cols., 2010). Para essa análise, foram avaliados 410 pacientes submetidos à RAR com margem radial negativa, com ou sem tratamento neoadjuvante (RXT/QT em 16%, RXT hipofracionada em 44%). A taxa de recidiva local em pacientes com margens iguais ou menores que 5,0 mm foi de 5,2% (IC 95%: 0-10,9%), não significativamente maior que os 4,0% (IC 95%: 2,0-6,0%) de recidiva local quando a margem foi maior do que 5,0 mm (p-valor= 0,719). Não houve diferença na taxa de recidiva local em relação ao tamanho das margens independentemente da terapia pré-operatória. Pacientes com margens  $\leq 5,0$  mm ou  $>5,0$  mm tiveram SG equivalente (82,4% *versus* 76,3%, p-valor=0,581).

NASH e colaboradores do MSKCC avaliaram a relação de recidivas com margens distais em 627 pacientes portadores de CR submetidos à RAR entre 1991 e 2003 (NASH GM e cols. 2003). Foi encontrada associação entre recidiva e distância da

margem enquanto variável contínua, mas não como variável binária quando estipulado um ponto de corte de 8,0 mm (baseado no estudo de Vernava e colaboradores); porém quando estudadas apenas as recidivas na mucosa retal, os pacientes com margens iguais ou menores a 8,0 mm tiveram maior taxa de recidiva (5% *versus* 2%, p-valor<0,001), mesmo nos pacientes submetidos à neoadjuvância. Esses autores concluíram que embora se deva buscar margens maiores quando possível, margens inferiores 1,0 cm podem ser admitidas no contexto de preservação esfinteriana, já que a recidiva local é evento raro mesmo quando as margens são exíguas, e a maioria das recidivas é distante (19%) e não locorregionais (7,9%). Pacientes com invasão linfovascular apresentam risco aumentado para recidiva na mucosa e na pelve.

Finalmente, uma revisão sistemática da literatura publicada em 2012 (BUJKO K e *co/s.*, 2012) selecionou 17 publicações e estudou a associação de margens menores que 1,0 cm com risco de recidiva. Em apenas dois dos 17 estudos, foi encontrado risco de recidiva aumentado para margens menores que 1,0 cm e, em apenas um de oito estudos, houve aparente impacto na redução de sobrevida. A metanálise encontrou risco aumentado em 1% para recidiva local nos pacientes com margem menor ou igual a 1,0 cm e, em 1,7% quando a margem era menor ou igual a 5,0 mm, em ambas as análises sem significância estatística (p-valor=0,175 e p-valor=0,375, respectivamente). Estes autores concluíram que margens distais menores que 1,0 cm não comprometem o resultado oncológico em tumores de reto distal, mas em geral no grupo de margens menores houve seleção de pacientes com características favoráveis em relação ao pacientes submetidos à APR ou RAR com margens maiores. Foi ressaltado também que pode ocorrer retração da margem por cerca 10 a 20 minutos após a extração do espécime cirúrgico e na fixação do mesmo em formaldeído, de forma que a margem estabelecida no ato intraoperatório pelo cirurgião pode divergir daquela descrita pelo do patologista (i.e., a margem pode “encolher”).

Embora margens distais inferiores a 1,0 cm pareçam ser seguras, outras variáveis possuem maior impacto nas taxas de recidiva local, entre elas o grau de infiltração na parede retal T3 e T4 (KIM YW e *co/s.*, 2009), a margem radial <1,0 mm (WIBE A e *co/s.*, 2002) e variáveis histopatológicas como a invasão linfovascular (NASH GM e *co/s.*, 2010), e o valor do antígeno carcinoembrionário (CEA) acima de 5,0 ng/ml (KIM YW e

*cols.*, 2009).

#### 1.6.6 Acometimento do complexo esfinteriano

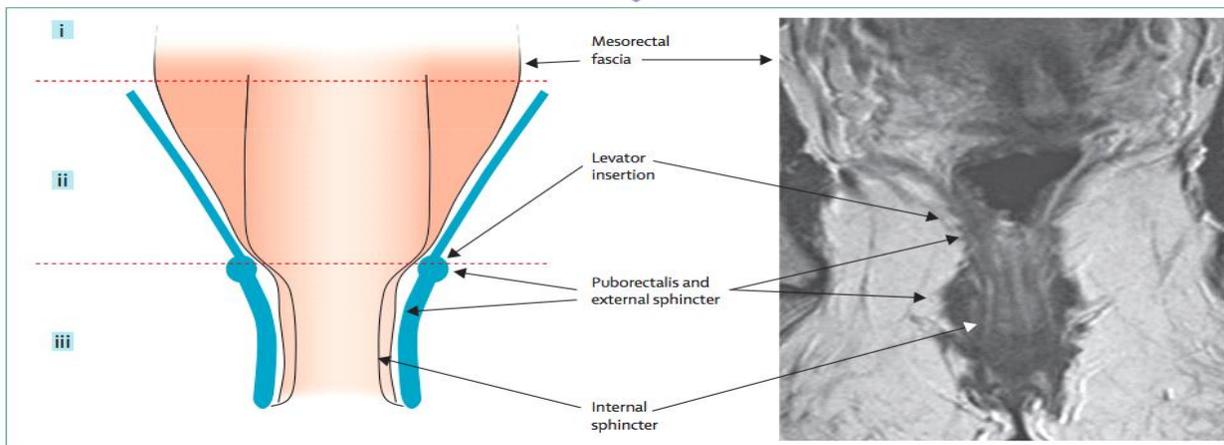
Como pré-requisito para preservação esfinteriana se considerava necessária uma distância mínima de 1,0 a 2,0 cm entre tumor de reto e o complexo esfinteriano (anel anorretal), medida pelo toque retal, ou distante da LP medida pela RSC. Clinicamente, tumores de reto que parecem acometer o complexo esfinteriano ao toque retal não se apresentam como candidatos à preservação esfinteriana. Essa avaliação, quando realizada por cirurgiões dedicados ao tratamento do CR, era considerada suficiente; porém estudos recentes utilizando modalidades de imagem como RNM pélvica (SHIHAB OC e *cols.*, 2009) vêm tentando mostrar com mais clareza a extensão tumoral aos planos anatômicos do complexo esfinteriano, em teoria contribuindo para o planejamento cirúrgico.

Podemos dividir a preservação esfinteriana entre três tipos: no primeiro tipo, não há ressecção de nenhuma porção do complexo esfinteriano, apenas o reto e o mesorreto íntegro são ressecados respeitando o plano avascular entre a fásia mesorretal e a fásia endopélvica (EMT). No segundo tipo, uma porção ou todo o esfíncter interno é ressecado, utilizando o plano interesfinteriano, que é uma continuação em sentido caudal do plano externo à fásia mesorretal (RAR interesfinteriana). O terceiro tipo é a APR incluindo a ressecção de todo o complexo esfinteriano em conjunto com a EMT.

Na tentativa de prever pelo exame de RNM a chance de preservação esfinteriana com margens negativas em tumores do reto inferior, o grupo de estudo britânico *PELICAN* apresentou três planos anatômicos cuja relação com o tumor deve ser considerada para a escolha do tipo de ressecção ou grau de preservação esfinteriana (SHIBAB OC e *cols.*, 2009). Com a experiência na utilização da RNM obtida no estudo Mercury (THE MERCURY STUDY GROUP, 2006), esses autores recentemente estratificaram os tumores de reto inferior em três níveis a partir de imagens de cortes coronais de RNM em T2: o nível supraelevatório, acima da inserção

dos músculos elevadores do ânus, onde o mesorreto faz contato com a fáscia endopélvica que reveste as demais estruturas pélvicas; o nível intraelevatório, entre a inserção dos músculos elevadores do ânus e a inserção do músculo puborretal, onde ocorre um progressivo afunilamento e estreitamento da gordura mesorretal; e a infraelevatória, abaixo da inserção do músculo puborretal, uma região já desprovida de mesorreto onde ocorre o plano interesfincteriano (Fig.1.4). Em cada um desses níveis existe, segundo os autores, existem particularidades nas relações anatômicas do reto com a fáscia endopélvica e com os componentes do complexo esfíncteriano. Essas relações fornecem em teoria os parâmetros para o planejamento do tipo de ressecção esfíncteriana.

- Nível 1 (supraelevatório): tumores com extensão até 1,0 mm da fáscia mesorretal requerem EMT com anastomose colorretal baixa ou coloanal; tumores com acometimento da fáscia mesorretal ou de estruturas adjacentes (T4b) requerem ressecções alargadas para obtenção de margens radiais negativas.
- Nível 2 (intraelevatório): Tumores distando até 1,0 mm da fáscia mesorretal requerem EMT com anastomose coloanal. Tumores com aparente acometimento da fáscia mesorretal nesse nível ou extensão aos músculos elevadores do ânus requerem APR extraelevatória para obtenção de margens radiais negativas.
- Nível 3 (infraelevatório). Tumores com acometimento da camada muscular própria nesse nível (esfíncter interno) distando até 1,0 mm do plano interesfincteriano podem ser tratados com EMT mais ressecção interesfincteriana. Neste caso, avalia-se a possibilidade de anastomose coloanal ao nível da MA ou de colostomia definitiva (resultado funcional de continência variável). Caso haja acometimento do plano interesfincteriano ou de extensão ao esfíncter externo, a indicação é de APR.



**Figura 1.4** Planejamento dos planos cirúrgicos de ressecção para o câncer de reto distal, orientado pelo exame de RNM (Fonte: Shihab O e cols. Lancet Oncology 2009)

#### 1.6.7 Preservação esfinteriana após tratamento neoadjuvante

Um dos objetivos teóricos da aplicação da terapia neoadjuvante é possibilitar a operação preservadora do esfíncter anal, evitando desta forma a colostomia definitiva, que tem impacto negativo na qualidade de vida. Vários estudos tentaram avaliar se a terapia neoadjuvante leva a uma maior taxa de preservação esfinteriana nos pacientes portadores de CR inferior. Para isso, avaliaram-se os pacientes que possuíam critérios iniciais para ressecção do esfíncter pela avaliação clínica e radiológica e, após o tratamento neoadjuvante, quantos puderam ter sua continência preservada. Hyams e colaboradores avaliaram 27 pacientes candidatos iniciais à APR que foram submetidos a tratamento neoadjuvante conseguiram preservação esfinteriana em seis (27%) deles devido à resposta ao tratamento. No M.D Anderson *Cancer Center* da Universidade do Texas, EUA, conseguiu-se 42% de taxa de preservação esfinteriana em 69 pacientes portadores de CR até 6 cm da MA submetidos à RXT/QT neoadjuvante (JANJAN NA e cols., 1999). Já o estudo de fase III CAO/ARO/AIO 94 que compara um grupo submetido à neoadjuvância seguido de ressecção com outro tratado com ressecção inicial seguido de RXT/QT adjuvante (SAUER R e cols., 2004) teve no primeiro grupo 39% versus 19% no segundo de preservação esfinteriana nos portadores de tumores de reto baixo (p-valor=0,004).

## 1.6.8 Tratamento cirúrgico atual do câncer de reto

### 1.6.8.1. *Excisão mesorretal total*

Desde a descrição da operação de Miles no início do século XX, o tratamento do CR com intenção curativa tem sido cirúrgico. Entretanto, podemos afirmar que foi a difusão e a aplicação dos princípios da EMT e da avaliação da margem radial, com base nas publicações dos grupos de Richard J. Heald (Basingstoke, Inglaterra) e Phil Quirke (Leeds, Inglaterra), que maior impacto trouxeram ao controle locorregional da doença. Heald percebeu que a frequente ocorrência de recidivas nas linhas de sutura após ressecção do CR era incomum em outros segmentos do intestino, daí estimou a importância da ressecção dos linfáticos contidos na gordura que recobre o reto de forma circunferencial, o mesorreto (HEALD RJ e RYALL R, 1982). Dessa percepção, estabeleceu o princípio da ressecção intacta do estojo gorduroso mesorretal junto à fáscia que o recobre, definindo o plano cirúrgico da EMT. Já Quirke demonstrou a importância do estudo sistemático da margem radial no CR. Segundo o trabalho inicial de Quirke, de 14 pacientes com margens radiais positivas num total de 52 avaliados, 12 (85%) apresentaram recorrência (QUIRKE P e cols., 1986); porém outros estudos têm mostrado que, em pacientes submetidos à EMT, a presença de margem radial positiva pode ser considerada um marcador de doença agressiva. Alguns autores relatam que margens radiais positivas têm significado maior em relação ao prognóstico do que propriamente de recidiva local (Cawthorn SJ e cols., 1990). No registro norueguês de 686 pacientes com CR submetidos à EMT, pacientes com margem radial positiva tiveram taxa de 22% de recidiva local e 40% de recidiva a distância (WIBE A e cols., 2002).

### 1.6.8.2 *Ressecção anterior de reto com técnica de duplo grampeamento*

A evolução dos materiais de sutura automática (grampeadores) permite que hoje anastomoses colorretais baixas sejam realizadas com relativa facilidade e segurança. Em 1980 Knight, Griffin e colaboradores descreveram a técnica de anastomose colorretal com duplo grampeamento, na qual ocorre a secção do reto distal com um

grampeador linear, e a reconstrução é realizada com uma anastomose término-terminal do coto retal com o cólon remanescente utilizando um grampeador circular introduzido por via endoanal. Ocorre na maioria das vezes cruzamento ou interseção entre as linhas de sutura (linha de grampos) dos dois grampeamentos. Na avaliação de 75 pacientes operados num período de 10 anos (1979 a 1989), esses autores identificaram uma taxa de fístula anastomótica de 2,7% e de estenose requerendo dilatação também de 2,7% dos casos (GRIFFEN FD e cols., 1990). Essa técnica tornou-se padrão, embora outros autores relatem taxas de fístula elevadas em 0,7% (GORDON PH e cols., 1986) a 10,8% (POLGLASE MS, 1986) em relação às descritas, e existam diversas modificações, inclusive para operações videolaparoscópicas. Quando ocorre falha de grampeamento, ou quando há necessidade de ampliação de margens na proximidade do canal anal, pode ser utilizada a anastomose coloanal manual por via perineal, ou fechamento do coto retal e colostomia terminal à Hartmann sem reestabelecimento da continuidade intestinal (HARTMANN HA, 1921).

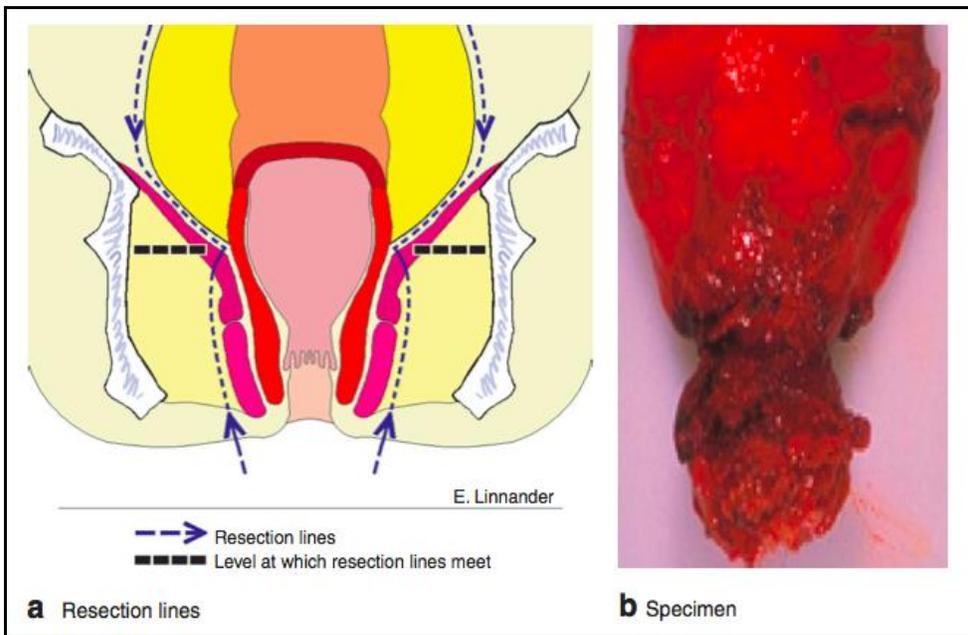
#### *1.6.8.3 Amputação abdominoperineal de reto*

Há pouco mais de cem anos, Ernest Miles descreveu o procedimento que incluía a ressecção total do reto e do ânus para o tratamento dos tumores retais. Atualmente, a APR é indicada para tratamento dos tumores do terço inferior do reto que se localizam muito próximos à musculatura esfínteriana anal (lesões situadas a menos de 5,0 cm da MA). O procedimento compreende a remoção do cólon sigmoide, do reto, do canal anal e dos músculos elevadores do ânus em conjunto, o que inviabiliza a função de defecação por via perineal. A alternativa é a construção de uma colostomia terminal definitiva com o cólon descendente. Cria-se também uma ferida perineal extensa, que pode ser fechada primariamente ou não, devido ao risco elevado de infecção e de deiscência.

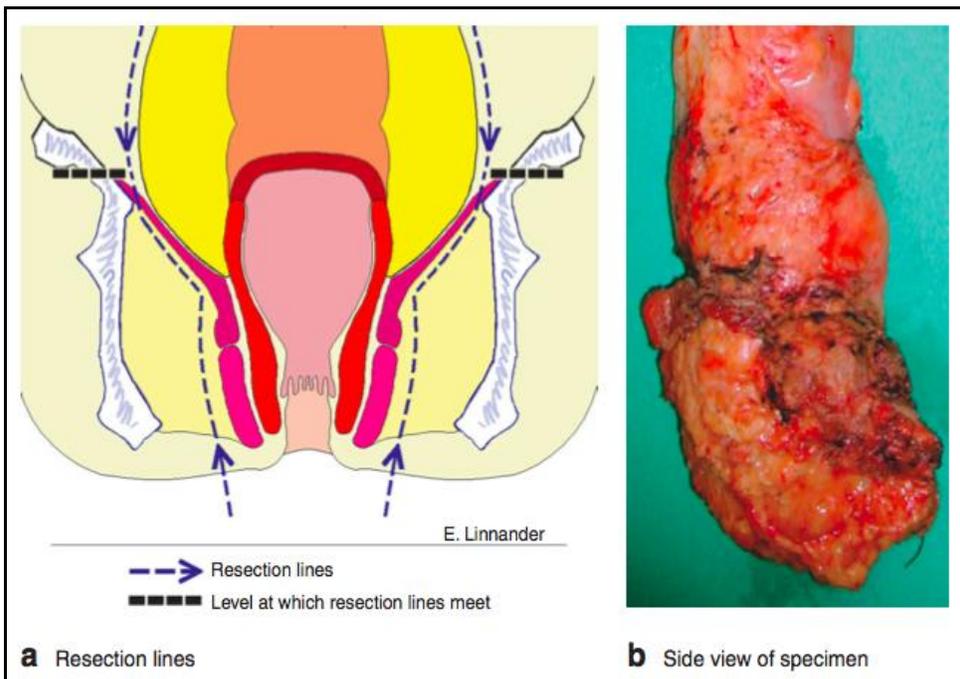
Entretanto, tem sido mostrado que os pacientes portadores de tumores de reto mais distal e que são submetidos à APR apresentam um percentual significativamente maior de margens positivas (30,4% versus 10,7%, p-valor=0,002) e de perfuração tumoral no ato operatório (13,7% versus 2,5%, p-valor<0,001) (NATGAAL ID e cols.,

2005). Também apresentaram uma maior taxa de recidiva local e menor sobrevida quando comparados com os pacientes submetidos à ressecção anterior de reto (WIBE A e *co/s.*, 2004). Dois fatores foram identificados como fatores prognósticos adversos: margem radial comprometida (NATGAAL ID e *co/s.*, 2008) e perfuração tumoral iatrogênica intraoperatória (ERIKEN MT e *co/s.*, 2004). Estudos mais recentes têm mostrado maior risco de margens radiais comprometidas e de recorrência local em pacientes submetidos à APR quando comparados à RAR (TEKKIS PP e *co/s.*, 2005; SHIHAB OC e *co/s.*, 2009).

Uma modificação da técnica da APR foi descrita pelo Departamento de Cirurgia da Universidade Karolinska de Estocolmo (HOLM T e *co/s.*, 2007). Nessa técnica chamada de APR estendida, também conhecida como APR extraelevatória ou ainda APR cilíndrica, ocorre uma ressecção mais completa do complexo esfinteriano e dos músculos elevadores do anus, junto à inserção dos elevadores do ânus na parede pélvica lateral e no cóccix (Fig. 1.6) O resultado é a produção de um espécime cirúrgico cilíndrico, com os músculos do complexo dos elevadores do ânus fixados ao mesorreto, formando um coxim muscular ao redor canal anal, em oposição às peças tradicionais de APR, onde se identifica um afunilamento ao nível da inserção dos elevadores do ânus (Fig.1.5). Demonstrou-se que, com essa modificação técnica, reduziu-se significativamente o percentual de margens positivas (14,8% *versus* 40,6%; p-valor=0,013) e de perfuração tumoral intraoperatória (3,7% *versus* 22,8%, p-valor=0,0255) (WEST NP e *co/s.*, 2008).



**Figura 1.5** Plano cirúrgico da APR tradicional com afunilamento da peça junto à inserção dos músculos elevadores do ânus (Fonte: HOLM T e cols., *Br J Surg* 2006)



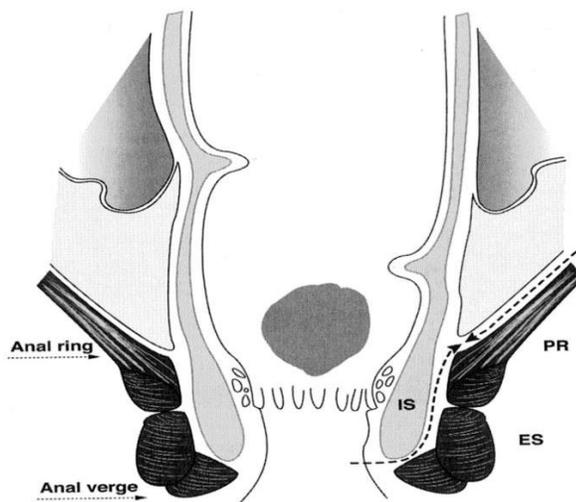
**Figura 1.6** Plano cirúrgico da APR estendida ou extraelevatória, sem o afunilamento da peça junto à inserção dos músculos elevadores do ânus, que são ressecados por completo (Fonte: HOLM T e cols., *Br J Surg*, 2006)

#### 1.6.8.4 Ressecção interesfincteriana

Foi demonstrado que é tecnicamente possível ressecar um tumor de reto inferior com extensão ao canal anal mantendo a função esfíncteriana, por meio de uma ressecção anterior de reto ultrabaixa (Fig. 1.7), incluindo a ressecção do esfíncter interno, com resultados oncológicos satisfatórios (TYTHERLEIGH MG e cols., 2003).

A ressecção interesfincteriana (RIE) foi descrita por Schiessel e colaboradores em 1994, na qual ocorre a transecção transanal do reto ou canal anal em contiguidade com a EMT com objetivo de ampliar a margem distal e reestabelecer a continuidade intestinal por meio de uma anastomose coloanal manual, utilizando a via abdominal e perineal combinadas. É realizada anastomose coloanal manual após eversão do canal anal com um afastador tipo *Lone Star* (*Coopersurgical*, Trumbull CT, EUA) ou com suturas de reparo. Após fixação da serosa do cólon descendente ao esfíncter, é suturada a mucosa do cólon descido ao períneo à mucosa anal remanescente ou à anoderme. Como pré-requisito, considera-se a ausência de acometimento dos músculos do esfíncter externo e o puborretal, e uma boa função esfíncteriana pré-operatória. No passado, postulou-se que o tratamento neoadjuvante seria uma contraindicação relativa ao procedimento pelo comprometimento da função do esfíncter pela radioterapia, mas atualmente até 93% dos pacientes submetidos à RIE recebem tratamento prévio com RXT (DENOST Q e cols., 2011). Em relação aos resultados oncológicos, parece não haver risco aumentado de recidiva local. Séries recentes publicadas relatam taxas de recidiva local de 2,0% (RULLIER E e cols., 2005) e 2,5% (YAMADA K e cols., 2007). Em uma metanálise publicada em 2012, foram incluídos de 14 estudos 1.289 pacientes submetidos à RIE (MARTIN ST e cols., 2012). Margens livres foram obtidas em 97% dos pacientes, a mortalidade foi de 0,8% e morbidade de 25,0%. A recidiva local mediana foi de 6,7% (0-23%) em um seguimento mediano de 56 meses. A SLD foi de 78,6% e a SG de 86,3% em cinco anos. Esses resultados são equivalentes aos obtidos com a RAR, que apresenta recidiva local em aproximadamente 6% dos pacientes (SAUER R e cols., 2004). Não obstante, os pacientes submetidos à APR apresentam taxas de margens comprometidas maiores (25,7% versus 6,5%, p-valor<0,05) (CHAMBERS W e cols., 2010), e menor SG (61,5% versus 80,0%, p-valor=0,05) (SAITO N e cols., 2009), o que melhor se explica pelo

comportamento biológico do tumor e pelo estágio nos casos selecionados para um ou outro tipo de ressecção (APR *versus* RIE). As complicações imediatas são comparáveis às da RAR tradicional e, entre as complicações tardias, podemos citar: estenose da anastomose, trajeto de fístula em fundo cego (*sinus*), urgência fecal ou aumento da frequência das evacuações, evacuação incompleta, e recorrência local do tumor.



**Figura 1.7** Plano da ressecção interesfincteriana. A divisão transanal do esfíncter interno penetra do plano interesfincteriano e alcança o plano de dissecção pélvico obtido pela via abdominal. IS: esfíncter interno; ES: esfíncter externo; PR: músculos puborretal e elevadores do ânus (Fonte: RULLIER E e cols. *Annals of Surgery*, 2005).

#### 1.6.8.5 Ressecção local

Alguns pacientes com tumores no estágio 1 (T1-2/N0) foram tratados por excisão local (ressecção através do ânus), com o intuito de oferecer um tratamento com menor morbidade e evitar colostomia definitiva (APR) em alguns casos. A técnica recomenda uma ressecção de espessura total da parede retal incluindo porção da gordura mesorretal, com margens negativas laterais de pelo menos 1,0 cm, além de margens profundas. O defeito criado na parede retal é fechado primariamente. Podem ocorrer complicações cirúrgicas, tais como: abscesso pélvico, retenção urinária, incontinência, em alguns casos levando à necessidade de confecção de colostomia para sua resolução. Os critérios classicamente adotados para essa abordagem são:

- Diâmetro tumoral < 4,0 cm
- Localização até 8,0 cm da MA
- Diferenciação tumoral Grau I ou II
- Tumor móvel e não ulcerado
- Ausência de sinais de linfonodos perirretais suspeitos
- Acometimento de menos de 1/3 da circunferência
- Estádio clínico 1 (T1-2/N0)

A despeito do entusiasmo inicial com as ressecções locais, surgiram publicações revelando altas taxas de recorrência local. Por exemplo, em um estudo prospectivo norte-americano, 110 pacientes com tumores T1 ou T2 foram submetidos à ressecção local (GREENBERG GA e cols., 2008). Pacientes T2 receberam quimioterapia e radioterapia adjuvantes com 50,4 Gy e 5-FU/LV. As taxas de recorrência local e SLD em tumores T1 e T2 em um seguimento mediano de sete anos foram de 8% e 75% para os tumores T1 e de 18% e 64% para os tumores T2, um resultado inferior aos obtidos com o tratamento padrão que é a EMT. Em 125 pacientes tratados com excisão local no MSKCC, as taxas de recorrência local e SLD em tumores T1 e T2 em um seguimento de dez anos foram igualmente desfavoráveis: 17% e 74% para os tumores T1 e de 26% e 72% para os tumores T2 (PATY PB e cols., 2002). Pacientes que receberam RXT adjuvante tiveram recorrência adiada de 1,1 anos em média para 2,1 anos. Pacientes com recidiva local e que foram submetidos à operação de resgate tiveram apenas 30% de sobrevida em seis anos após o resgate cirúrgico. Este mesmo grupo atualizou os resultados da excisão local em tumores T1 e os comparou com o tratamento cirúrgico radical (NASH GM e cols., 2009). A taxa de recorrência local foi de 13,2% versus 2,7% (p-valor=0,001; HR = 11,3) e sobrevida em cinco anos de 87% versus 96% (p-valor=0,003; HR = 2,8). Concluíram com este trabalho que a excisão local só deve ser oferecida para pacientes com risco cirúrgico proibitivo ou que recusarem formalmente o tratamento radical.

Dois estudos retrospectivos mostraram que pacientes com pRC após RXT/QT e excisão local apresentam resultados favoráveis de controle local e sobrevida acima de 90% (ISSA N e cols., 2012; BELLUCO C e cols., 2011). No estudo realizado no Instituto Angelita e Joaquim Gama, em São Paulo/SP, de 36 pacientes com tumores de até 3,0

cm de diâmetro submetidos à ressecção de tumor de reto por *Transanal endoscopic microsurgery* (TEM), 23 receberam RXT/QT neoadjuvantes (PEREZ R e cols., 2011). No seguimento com 27 casos, 15% dos pacientes apresentaram recidiva local após um seguimento mediano de 15 meses (PEREZ R e cols., 2013). Essa estratégia, ainda é experimental, já que não há dados de seguimento de longo prazo.

#### 1.6.8.6 Ressecções alargadas

Nos pacientes com tumores de reto que atingem ou ultrapassam a fásia mesorretal (T4b), a realização de ressecção com intenção curativa (isto é, margens radiais negativas) torna-se um desafio cirúrgico. Locais frequentes de invasão tumoral por contiguidade incluem bexiga, próstata, vesículas seminais no homem, útero e vagina na mulher, parede pélvica lateral e fásia pressacral em tumores de localização posterior. Inúmeras descrições de ressecções pélvicas alargadas existem com associado aumento da morbidade, mortalidade aceitável, e bom controle local da doença. São casos que devem ser tratados em centros de referência para esse tipo de operação, a fim de reduzir sua morbidade e mortalidade, que podem ser significativas.

Pacientes com tumores de localização anterior com invasão por contiguidade de útero e vagina podem ser tratados com uma exenteração pélvica posterior (poupando a bexiga), sem grandes consequências em relação a sequelas e detrimento de qualidade de vida. Já no sexo masculino, pacientes com tumores com extensão anterior para bexiga, vesículas seminais e próstata, a operação adequada para controle local com intuito curativo (exenteração pélvica total (EPT)) resulta em sequelas definitivas da função urinária e sexual: impotência e a confecção de uma derivação urinária após ressecção da bexiga, geralmente por meio de um conduto de íleo, onde são implantados os ureteres (BRICKER EM, 1950). Muitos casos de EPT devem-se à tentativa de resgate por recidiva pélvica. Na série de 72 pacientes submetidos à EPT no *M.D. Anderson Cancer Center* da Universidade do Texas, EUA, em 27 casos isto se deveu à recidiva (GANNON CJ e cols., 2007). Complicações ocorreram em 43%, e a SG foi de 43%, sendo de 65% nas ressecções primárias e 22% nos tumores recorrentes (p-valor=0,0007). A SLD em cinco anos foi de 52% no grupo tratado

primariamente com EPT *versus* apenas 13% nos pacientes resgatados após recidiva (p-valor<0,001). Numa publicação reunindo casuísticas japonesas e holandesas incluindo um total de 93 pacientes submetidos à EPT entre 1975 e 2005, as SG e SLD foram respectivamente 52% e 46% (ISHIGURO S e cols., 2009). Linfadenectomia pélvica lateral foi realizada de rotina. Complicações ocorreram em 41% dos pacientes, sendo mais frequente a deiscência da ferida perineal (20%). A mortalidade em 30 dias foi de 2,2%. Fatores de risco para recorrência foram a positividade de linfonodos pélvicos laterais (p-valor=0,01) e a presença invasão linfovascular (p-valor=0,04).

#### 1.6.8.7 Cirurgia minimamente invasiva

As operações por videolaparoscopia, desenvolvidas a partir do final da década de 1980, tiveram rápida aceitação e foram largamente difundidas para o tratamento de diversas afecções benignas, tais como: colelitíase, apendicite, doenças ginecológicas e afecções benignas do cólon. Seus benefícios demonstrados foram vários, destacando-se a menor intensidade de dor pós-operatória, o menor tempo de internação, o retorno precoce às atividades, a recuperação mais rápida da função gastrointestinal, o menor taxa de complicações na ferida operatória, e o melhor resultado cosmético (THE SOUTHERN SURGEONS CLUB, 1991). Entretanto, sua incorporação no tratamento cirúrgico do câncer gastrointestinal foi muito mais lenta quando comparada ao das afecções benignas. Durante mais de uma década, houve questionamentos quanto à equivalência da radicalidade das operações laparoscópicas comparadas à técnica convencional, ao aumento do tempo cirúrgico, à curva de aprendizado mais longa, e à possibilidade de disseminação de células tumorais pela cavidade peritoneal e pelos sítios de inserção de trocarteres (BERENDS FJ e cols., 1994). Esses questionamentos foram gradativamente sendo respondidos graças à padronização da técnica cirúrgica, à melhoria do equipamento, e aos estudos prospectivos que comprovaram segurança e resultados semelhantes do ponto de vista oncológico. Vários relatos e estudos, realizados a partir da década de 1990, mostraram a segurança e exequibilidade do procedimento, mas não responderam às questões referentes à equivalência em termos de resultados oncológicos (HOFFMAN GC e cols., 1994; CHAPMAN AE e cols., 2001). Em relação ao risco de recidiva tumoral nas incisões, uma metanálise encontrou taxa

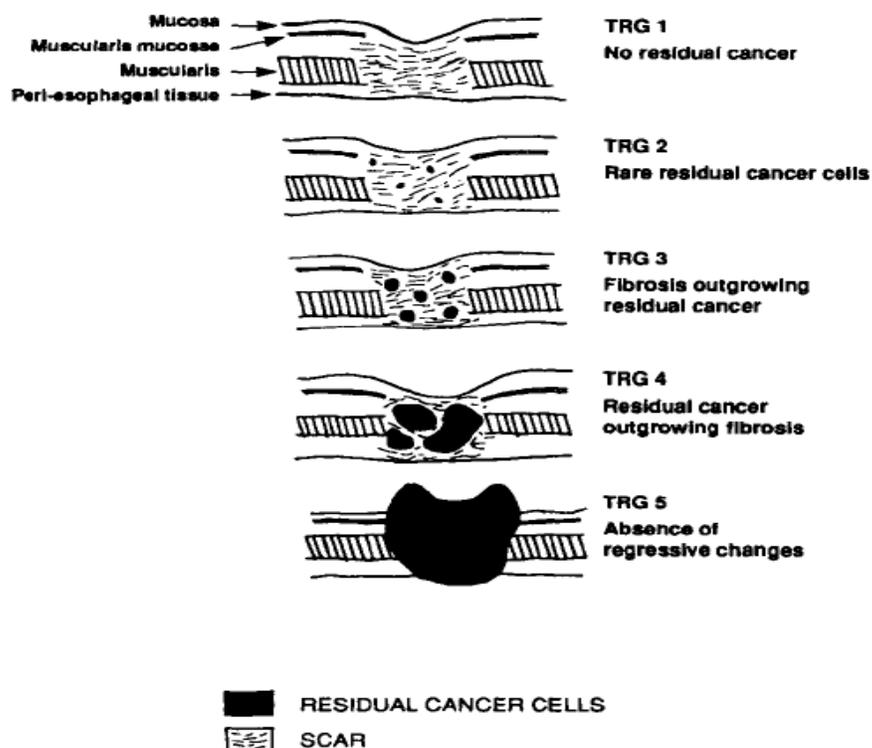
de incidência de 0,6% de recidiva na cicatriz dos portais, o que foi semelhante à das operações convencionais (ZMORA O e cols., 2001). Também se demonstrou que a técnica videolaparoscópica apresenta vantagens na diminuição da dor pós-operatória, diminuição de incidência de complicações com a ferida operatória, retorno precoce da função gastrointestinal, e diminuição de tempo de internação (CERA S e cols., 2005). Na última década, foram finalmente publicados resultados de três grandes estudos de fase III que avaliaram o papel da via videolaparoscópica no tratamento do câncer colorretal:

- No estudo COST americano foram randomizados 872 pacientes entre ressecção aberta e videolaparoscópica, e encontrou-se resultado semelhante para todos os estádios, em termos de SG, SLD, taxa de recidiva local e a distância, mortalidade operatória e complicações cirúrgicas (*COST STUDY GROUP*, 2004). O grupo da videolaparoscopia apresentou menor tempo médio de internação (cinco *versus* seis dias,  $p$ -valor $<0,001$ ), e maior tempo cirúrgico (150 minutos *versus* 95 minutos,  $p$ -valor $<0,001$ ).
- No estudo britânico CLASSIC, foram randomizados 794 pacientes portadores de câncer de cólon e reto entre ressecção videolaparoscópica e aberta, numa proporção de 2:1(GUILLOU PJ e cols., 2005). Houve 29% de taxa de conversão para operação aberta. Assim como no estudo anterior, as taxas de complicações cirúrgicas e mortalidade nos dois grupos foram semelhantes, com tempo de internação menor e tempo operatório mais longo no grupo de videolaparoscopia.
- Em um terceiro estudo, europeu, intitulado COLOR, foram randomizados 1.248 pacientes com câncer de cólon direito ou esquerdo, entre ressecção aberta e videolaparoscópica, tendo como objetivo primário avaliação da SLD em três anos (COLOR STUDY GROUP, 2005). Embora os resultados de sobrevida ainda não estejam consolidados, os dois grupos foram equivalentes no número de linfonodos ressecados e em margens negativas. O grupo de ressecção videolaparoscópica teve menor perda sanguínea, reinício de alimentação oral mais precoce e menor tempo de internação, à custa de um maior tempo operatório (202 minutos *versus* 170 minutos).

Esses três grandes estudos consolidaram o papel da videolaparoscopia no tratamento do câncer colorretal. Também estabeleceram uma curva de aprendizado de aproximadamente 20 casos para que os cirurgiões estejam habilitados a utilizar essa técnica com segurança.

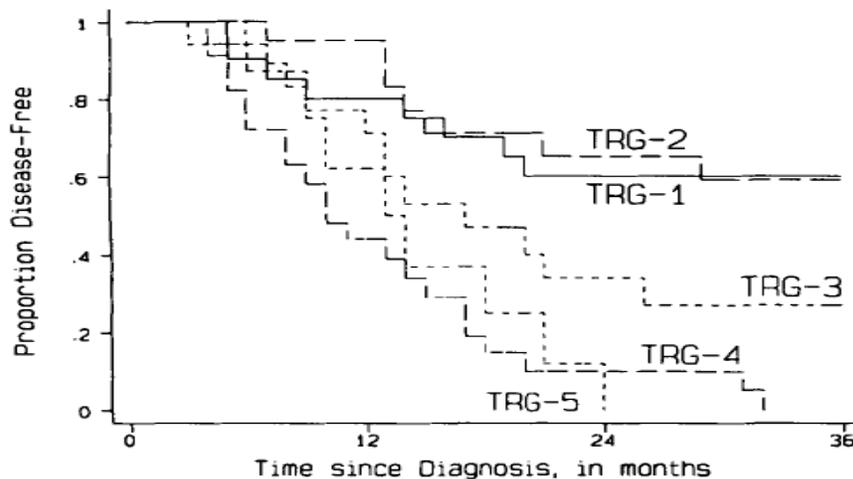
### **1.7 Avaliação de resposta histopatológica ao tratamento neoadjuvante**

Em pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante com RXT/QT, o estágio patológico tem correlação direta com SLD e SG. Além do estágio definido pela AJCC/TNM, alguns autores desenvolveram classificações de grau de regressão tumoral (GRT) após RXT ou RXT/QT. A patologista francesa Anne-Marie Mandard desenvolveu uma classificação microscópica de regressão tumoral para pacientes com carcinoma de esôfago (MANDARD AM e cols., 1994) tratados com RXT/QT. Os espécimes cirúrgicos foram graduados de um a cinco de acordo com a predominância de fibrose ou de células tumorais, sendo o Grau 1 a ausência completa de células tumorais residuais, sendo sinônimo de resposta completa (Fig.1.8). Nessa publicação, o GRT foi a variável com maior correlação prognóstica na análise multivariada de 85 pacientes, quando agrupados os Graus 1 e 2 e comparados aos Graus 3 e 5 em relação à SLD (p-valor<0,0001, Fig. 1.9).



**Figura 1.8** Classificação de Mandard para o grau de regressão tumoral (*TRG: tumor regression grade*) (Fonte: MANDARD AM e cols., *Cancer* 1994)

Essa classificação vem sendo utilizada também para pacientes com CR, e foi adotada pela Divisão de Patologia do INCA para avaliar o GRT desde 2011. Outras classificações de GRT existem na literatura, algumas como a de Dworak (DWORAK O e cols., 1997). O GRT pela classificação de Dworak teve associação com prognóstico em pacientes portadores de CR submetidos à RXT/QT neoadjuvantes. Entre 106 pacientes com CR localmente avançado, pacientes com TRG 4, 3, 2, 1 e 0 tiveram SLD em três anos de 100%, 85%, 82%, 66% e 33%, respectivamente (LOSI L e cols., 2006).



**Figura 1.9** Sobrevida livre de doença em pacientes portadores de câncer de esôfago operados, de acordo com o grau de regressão tumoral de Mandard (TRG: *tumor regression grade*). (Fonte: MANDARD AM e cols., *Cancer* 1994)

Segundo autores da Universidade de Erlangen na Alemanha (RODEL C e cols., 2005), em 385 pacientes com CR após RXT/QT neoadjuvantes houve associação do GRT segundo Dworak com as seguintes variáveis: categoria ypT (p-valor=0,03), categoria ypN (p-valor=0,001), estágio patológico pela UICC/TNM (p-valor<0,001), invasão vascular (p-valor=0,03), e margens cirúrgicas (R0 versus R1 versus R2, p-valor=0,12). O GRT também esteve associado com SLD quando comparados os Graus 4 (86%) com 2+3 (75%) e 0+1 (63%)(p-valor=0,006). Entretanto, na análise multivariada, apenas as categorias ypT e ypN tiveram associação independente com SLD e sobrevida livre de metástases distantes, sendo o *status* linfonodal o fator de maior impacto no prognóstico. No subgrupo de pacientes ypT3 sem metástases para linfonodos, o GRT teve mais impacto no prognóstico.

Em um estudo retrospectivo avaliando correlação de prognóstico com GRT (SUÁREZ J e cols., 2008), 119 pacientes portadores de CR estágio clínico II ou III, operados seis semanas após RXT/QT adjuvante, foram divididos quanto ao GRT entre boa resposta (Mandard 1 e 2) e má resposta (Mandard 3 a 5). Nesse estudo, os pacientes com boa resposta (30,2% do total) tiveram SLD significativamente superior ao grupo com má resposta (p-valor=0,007). Não houve correlação entre regressão de estágio clínico e SLD, e não houve correlação entre variáveis clínicas pré-tratamento

com o GRT.

Outro estudo identificou 86 pacientes consecutivos com CR tratados com RXT/QT neoadjuvante seguido de ressecção (BERHO M e cols., 2009). Houve resposta patológica boa (TRG 3-4 pela classificação de Dworak) em 56% dos pacientes (TRG 4 em 20%). Após o tratamento neoadjuvante, 21 pacientes (24,4%) tiveram linfonodos positivos na peça. A presença de linfonodos positivos (ypN1-2) teve associação independente com baixo grau (GRT 0-2) de resposta patológica (OR=0,02, IC 95% 0,0009-0,67).

Na Dinamarca, foi avaliado o valor prognóstico de GRT e positividade linfonodal após RXT/QT neoadjuvante em 138 pacientes com tumores T3 e T4 (LINDEBJERG J e cols., 2009). Pacientes com linfonodos (LNs) positivos (ypN1-2) tiveram SG de 63% versus 87% nos pacientes ypN0 (p=0,007). Pacientes com boa resposta segundo o GRT e ypN0 tiveram SG 100%, comparados a 60% dos pacientes com boa resposta pelo GRT mas ypT1-2 (p=0,01).

Uma classificação de GRT mais simples foi proposta por pesquisadores na Irlanda. Nessa classificação, GRT 1 correspondeu à resposta completa ou quase completa; GRT 2 à resposta parcial; e GRT 3 à ausência de resposta (BEDDY D e cols., 2008). Em 126 pacientes estudados, a SLD em cinco anos foi de 100% para o GRT 1; 71% no GRT 2; e 66% no GRT 3 (p-valor=0,01).

Um estudo coreano utilizando a classificação de GRT de Dworak em 108 pacientes submetidos à RXT/QT neoadjuvantes identificou que a presença de invasão perineural (p-valor=0,008) e invasão linfovascular (p-valor=0,032) apresentaram correlação inversa com a regressão tumoral (PARK YJ e cols., 2010). Pacientes com resposta completa (GRT 4) apresentaram melhor SLD em três anos (p-valor=0,025).

Outro estudo, desta vez britânico, estudou a associação de GRT segundo Mandard com prognóstico em 158 pacientes operados por CR após RXT/QT (DHADDA AS e cols., 2011). O GRT teve associação com SLD (p-valor<0,001) e SG (p-valor=0,012). Na análise multivariada, apresentaram forte associação com SLD a invasão perineural, o *status* linfonodal, o GRT e as margens radiais.

Já em outro estudo britânico comparando tratamento neoadjuvante com radioterapia hipofracionada (cinco frações de cinco Gy, n=34) com RXT/QT (n=68), verificou-se que apenas o *status* linfonodal após a neoadjuvância, mas não o GRT, apresentou associação com SLD na análise multivariada (SHIN JS e cols., 2011).

Para avaliar o impacto prognóstico do GRT no subgrupo de pacientes linfonodo-negativos após tratamento neoadjuvante, foram identificados 97 pacientes ypN0 de um estudo coreano com 178 pacientes cT3-4 submetidos a tratamento neoadjuvante com RXT/QT padrão seguidos de ressecção do reto (MIN BS e cols., 2011). Quando avaliados todos os pacientes do estudo, a variável ypN teve o maior impacto prognóstico na análise multivariada; mas, no grupo ypN0, o GRT teve a maior associação com SLD (p-valor=0,002). Em pacientes ypN1-2, o GRT não teve correlação com SLD (p-valor=0,521).

Embora todos estes estudos, a maioria recentes, ressaltem a importância e recomendem a graduação da regressão tumoral no laudo histopatológico dos pacientes portadores de CR tratados com terapia neoadjuvante, não há consenso ainda em relação à melhor classificação. Parece haver uma tendência a simplificar a classificação, já que grande parte dos estudos agrupam os cinco graus das classificações mais utilizadas (Mandard e Dworak) em dois (resposta boa *versus* não boa) ou três (resposta completa, resposta parcial e ausência de resposta), para ter melhor correlação com prognóstico. Essa informação deve constar no laudo, somando-se, às variáveis do TNM, margem distal, margem radial, grau de EMT e presença de invasão linfovascular e perineural.

## **1.8. Avaliação de Qualidade de Vida em Câncer de Reto**

Embora a preservação do esfíncter anal seja um objetivo desejável no tratamento do câncer retal, alguns pacientes desenvolvem um número variável de efeitos adversos após a realização da ressecção anterior de reto. A função intestinal após anastomose colorretal baixa é frequentemente alterada, provocando um aumento no número de evacuações, evacuação incompleta, tenesmo e graus variados de incontinência fecal

(ENGEL J e cols., 2003). O efeito tóxico local da RXT/QT prejudica o funcionamento dos órgãos da região pélvica e pode contribuir para a disfunção urinária (GRUMANN MM e cols., 2001) e sexual (CAMILIERI-BENNAN J, STEELE RJ, 2001). A atenção na utilização das técnicas de radioterapia, como a minimização do campo de irradiação da área anal e do intestino delgado, é capaz diminuir a toxicidade aguda e tardia desse tratamento (BIRNBAUM EH e cols., 1994) (KOLLMORGEN CF e cols., 1994). É impossível não considerar o impacto das terapias empregadas no tratamento do câncer retal sobre a qualidade de vida desses pacientes.

Já a presença de colostomia definitiva afeta negativamente o bem-estar físico, psicológico e social (ENGEL J e cols., 2003; SCHAUBE J e cols., 1996; SPRANGERS M e cols., 1995). A qualidade de vida no aspecto físico piora com a idade, e, no aspecto global, tende a ser melhor nos pacientes do sexo masculino em comparação com o sexo feminino (HJERMSTAD MJ e cols., 1998; MICHELSON H e cols., 2000). O risco de disfunções sexuais após ressecção do reto varia de 40% a 100% (BAUMEL H e cols., 1994; HOJO K e cols., 1989; FILIBERTI A e cols., 1994), e envolve disfunções na ereção e ejaculação, diminuição da atividade sexual e anorgasmia. Embora a sexualidade nas mulheres seja mais difícil de ser avaliada, dispareunia e dor periódica são eventos adversos comuns (BAMBRICK M e cols., 1996). Distúrbios urológicos, tais como: incontinência, retenção e disúria, são também descritos em 12% a 24% dos pacientes (HAVENGA K e cols., 1996; ENKER WE, 1997; RAUCH P e cols., 2004). Sequelas psicológicas como depressão, solidão, tendências suicidas, baixa autoestima e alterações da imagem corporal são mais frequentes nos pacientes jovens e do sexo feminino (WILLIAMS N e JOHNSTON D, 1983; MARQUIS R e cols., 1983; SPRANGERS M, 1999). O aspecto social da qualidade de vida parece declinar após o tratamento embora os resultados sejam contraditórios. Um estudo observou que os pacientes que fazem uso de irrigação colônica associada à estomaterapia permitem uma recuperação social comparável aos indivíduos que tiveram sua função esfinteriana preservada (SCHAUBE J e cols., 1996). A incontinência para gases e fezes após procedimento cirúrgico para preservação do esfíncter anal, pode proporcionar aos pacientes situações semelhantes às enfrentadas por aqueles com colostomia: irritação, aborrecimento e constrangimento pelo odor (ENGEL J e cols., 2003). Grumann e colaboradores publicaram em 2001 um estudo prospectivo

comparando a qualidade de vida dos pacientes que se submeteram à APR com aqueles com RAR (GRUMANN MM e cols., 2001). Embora a maioria das diferenças entre os dois grupos não tenha sido significativa, pacientes do grupo de APR tenderam a apresentar melhor desempenho físico, emocional, cognitivo e social, e menos cansaço, sintomas gastrointestinais, insônia, constipação e diarreia.

Para mensurar a qualidade de vida dos pacientes com câncer colorretal, instrumentos de aferição têm sido desenvolvidos. O Questionário de Qualidade de Vida para o CCR da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) QOL CR38 (SPRANGERS M e cols., 1999) foi validado em diferentes idiomas e instituições (ROTONDA C e cols., 2008; LAW C e cols., 2008; TSUNODA A e cols., 2007), e pode ser usado em pacientes em vários estádios e submetidos a diferentes modalidades de tratamento.

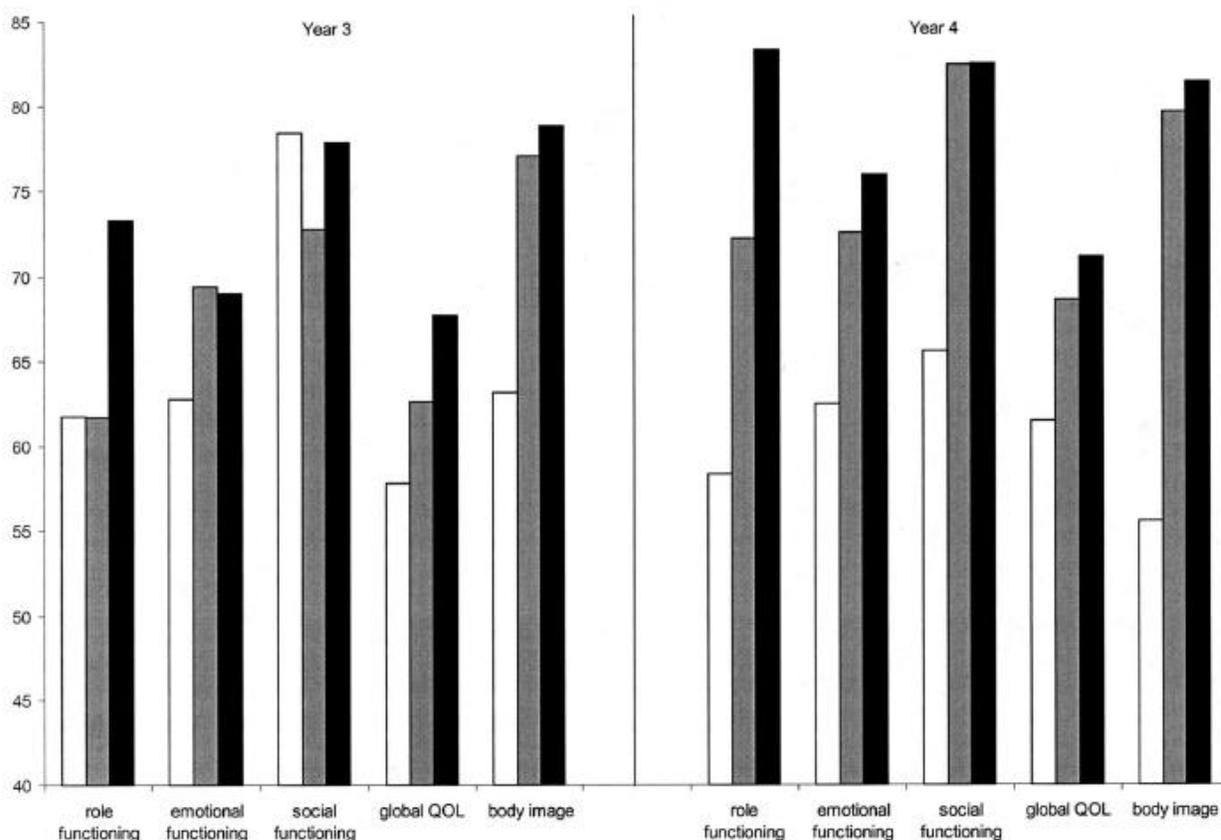
Um estudo que comparou a QOL entre pacientes submetidos à APR *versus* RAR em um seguimento mais curto encontrou resultados inversos (GRUMANN M e cols., 2001). Foram 50 pacientes submetidos à RAR e 23 à APR, e a aplicação dos questionários deu-se antes da operação (A0), seis a nove meses após (A1), e 12 a 15 meses após a operação (A2). Neste estudo, houve piora da pontuação na função de rotina após a operação (A0>A1, p-valor=0,25). Houve melhora progressiva da função emocional (A0<A1<A2, p-valor=0,004 e 0,047) e das perspectivas futuras (A0<A1<A2, p≤ 0,001); piora da imagem corporal (A1>A2, p-valor=0,03); piora dos sintomas miccionais após a operação (A0<A1, p-valor=0,045). Pacientes submetidos à RAR apresentaram mais sintomas de insônia (p-valor=0,032), constipação (p-valor=0,005) e diarreia (p-valor=0,004) do que os submetidos à APR.

Em um estudo britânico tipo caso-controle, 53 pacientes submetidos à RAR e 53 controles submetidos à APR responderam a três questionários de qualidade de vida, incluindo o EORTC QLQ-C30 e CR38 (CAMILLIERI-BRENNAN J e STEELE RJC, 2002). Em apenas duas das 25 escalas funcionais e de sintomas houve diferença significativa entre os grupos: pacientes submetidos à RAR tiveram melhor pontuação em imagem corporal (p-valor=0,009) e piores sintomas de constipação (p-valor=0,001). As complicações tardias mais frequentes foram relacionadas a estomas e incontinência. Esses mesmos autores, em outra publicação no mesmo ano, aplicaram os

questionários em 20 pacientes submetidos à RAR com anastomose baixa (6,0 cm da MA em média, variando de 3 cm a 10 cm) uma semana antes do fechamento do estoma de proteção (ileostomia em alça); duas semanas, três e seis meses após o fechamento da ileostomia. Sintomas de diarreia, problemas de defecação, incontinência fecal e aumento no número de evacuações. Com exceção da incontinência, todos esses sintomas apresentaram melhora parcial até o sexto mês. Problemas de defecação tiveram correlação negativa com qualidade de vida global (p-valor=0,002) e imagem corporal (p-valor=0,018). A escala de função sexual nos 17 pacientes que as preencheram tiveram em média apenas 20% da pontuação, sem melhora ao longo dos seis meses. Apenas 30% responderam às questões de prazer sexual, e apenas duas de oito pacientes do sexo feminino responderam sobre problemas sexuais.

Já outro estudo alemão, que avaliou prospectivamente a qualidade de vida aplicando os questionários da EORTC QLQ-C30 e CR 38 em 329 pacientes operados por CR em Munique, entre 1996 e 1998 anualmente por quatro anos consecutivos (ENGEL J e *co/s.*, 2003), teve resultados inversos. Foram excluídos das análises ano a ano os pacientes que tiveram progressão de doença, assim como os pacientes já diagnosticados com doença metastática desde o início. Todos os questionários foram aplicados após o tratamento cirúrgico, com objetivo de avaliar diferenças entre três tipos de tratamento cirúrgico: APR, RAR alto (>8,0 cm da MA) e RAR baixo (<8,0 cm da MA). Excluindo os pacientes com metástases, tratamento paliativo e progressão de doença, foram 217 pacientes no primeiro ano, 169 pacientes no segundo ano, 103 pacientes no quarto ano e 48 pacientes no quarto ano. Em dez funções ou sintomas, houve melhora significativa da pontuação entre o primeiro e o quarto ano de aferição utilizando os questionários, mas em nenhum destes foi observado melhora no grupo de pacientes submetidos à APR (Fig. 1.13). Nos pacientes submetidos à RAR baixo, houve melhora progressiva nas pontuações de função emocional (p-valor=0,02) e perspectivas futuras (p-valor=0,03). Pacientes submetidos à RAR alto tiveram melhora progressiva nas pontuações de imagem corporal (p-valor<0,020), náuseas a vômitos (p-valor<0,02) e função sexual (p-valor<0,02). Nos dois grupos de preservação esfinteriana (RAR alto e baixo) houve melhora das funções de rotina (p-valor<0,05 e 0,001), problemas de defecação (p-valor<0,007 e 0,001), e perda de peso (p-valor<0,02 e 0,003). Quando comparados pacientes com estoma e sem estoma, as pontuações foram inferiores nos

portadores de estomas em cinco escalas funcionais (rotina, física, social, cognitiva e sexual), e em duas escalas de sintomas (miccionais, problemas sexuais masculinos), além de pior imagem corporal em três das quatro aferições. Mulheres referiram menos problemas sexuais que os homens, porém grande parte das pacientes não respondeu às questões referentes à sexualidade. Pacientes submetidos à RAR alto apresentaram escores superiores aos de RAR baixo nos primeiros anos (função de rotina e física, sintomas de defecação e imagem corporal), mas o segundo grupo mostrou melhora progressiva até o quarto ano de seguimento.



**Figura 1.10** Pontuação nas escalas funcionais dos questionários da EORTC QLQ-C30, comparando os diferentes tipos de cirurgia: APR (branco), RAR baixo (cinza) e RAR alto (preto) no terceiro e quarto anos após a operação (Fonte: ENGEL J e cols., *Ann Surg* 2003)

Uma publicação do *Norwegian Rectal Cancer Group* comparou a qualidade de vida em pacientes submetidos à RAR *versus* APR (GUREN MG e cols., 2005). Pacientes no grupo de APR apresentaram pior desempenho nas escalas de imagem corporal e de função sexual masculina, mas menos constipação e problemas gastrointestinais que os pacientes submetidos à RAR, que usavam medicação antidiarreica com mais frequência (15% *versus* 4%,  $p=0,005$ ). Pacientes com anastomose tiveram mais sintomas de incontinência ( $p$ -valor=0,006) que os com anastomose mais alta, mas melhor imagem corporal e menos problemas sexuais masculinos que os pacientes submetidos à APR.

Um estudo holandês (GOSSELINK MP e cols., 2006) comparou a qualidade de vida utilizando os questionários da EORTC em 204 pacientes submetidos à APR, RAR com anastomose colorretal baixa ou com anastomose bolsa-anal (bolsa-reservatório colônico em J). Houve diferença entre os grupos em cinco escalas. Pacientes submetidos à anastomose bolsa-anal tiveram melhor desempenho nas escalas de saúde global ( $p$ -valor<0,05), e problemas sexuais masculinos ( $p$ -valor<0,05). Este grupo também apresentou melhor imagem corporal ( $p$ -valor<0,01) e menos sintomas miccionais ( $p$ -valor<0,05) em relação ao grupo de APR, e menos problemas de defecação em relação ao grupo de anastomose colorretal baixa sem bolsa reservatório ( $p$ -valor<0,05). Pacientes submetidos à RAR com anastomose colorretal tiveram melhor imagem corporal que os submetidos à APR.

Pesquisadores do *Stockholm Colorectal Cancer Study Group* compararam a qualidade de vida utilizando os questionários QLQ-C30 e CR38 entre pacientes com CR submetidos à ressecção alargada após RXT/QT *versus* pacientes inicialmente operáveis submetidos à EMT (PALMER G e cols., 2008). O grupo de ressecção alargada incluiu pacientes com câncer recorrente ou invadindo estruturas pélvicas. Ao todo, 47 pacientes vivos e sem recidiva de doença responderam aos questionários no grupo de ressecção alargada. Oitenta pacientes foram incluídos no grupo controle. No grupo de ressecção alargada, 90,7% receberam tratamento pré-operatório com RXT ou RXT/QT, *versus* 76% do grupo de EMT. Possuíam colostomia definitiva 86% dos pacientes no grupo de ressecção alargada e 25% no grupo controle. No questionário QLQ-C30, os pacientes do grupo controle tiveram pontuação significativamente superior

em quatro de seis escalas funcionais (qualidade de vida global, funções física, rotina e social) e mais problemas de fadiga. No questionário específico para CCR CR38, os pacientes submetidos à operação radical tiveram pior imagem corporal e problemas de defecação.

Outro estudo, também alemão (OTTO S e *cols.*, 2008), comparou a qualidade de vida em 52 pacientes submetidos à RAR com anastomose baixa (n=18) *versus* ultrabaixa (n=34) utilizando reservatório colônico tipo bolsa em J (anastomose bolsa-retal *versus* bolsa-anal). Os questionários foram aplicados em média  $220 \pm 38$  dias após o fechamento da ileostomia de proteção, que por sua vez ocorreu em média  $106 \pm 48$  dias após a operação. Os autores consideraram que ambos os grupos tiveram altas pontuações nos itens funcionais, e baixas pontuações nos itens de sintomas ou problemas, exceto os relacionados à sexualidade, que tiveram altas pontuações (>50 pontos), o que significa mais sintomas. Os pacientes com anastomose bolsa-anal tiveram pior pontuação em seis escalas (p-valor<0,05): funções emocional e social, qualidade de vida global, dor, imagem corporal, e problemas de defecação.

Comparou-se a qualidade de vida entre 32 pacientes submetidos à preservação esfinteriana e 30 pacientes submetidos à APR, que sobreviveram por cinco anos após operação para CR localizado até 5,0 cm da MA (FUCINI C e *cols.*, 2008). Os autores consideraram que, após a barreira dos cinco anos após o tratamento, ocorre diminuição do medo de recorrência e morte por câncer, elementos que interferem negativamente na aferição da qualidade de vida. Os pacientes com preservação esfinteriana receberam técnicas complexas de preservação e reconstrução anal, tais como: RIE clássica (n=16), RIE do m. puborretal com preservação do esfíncter externo (n=9), e pacientes que receberam reconstrução do esfíncter após APR com retalho grácil eletroestimulado circundando uma colostomia perineal (n=11). Não houve respondedores em relação às escalas de prazer sexual e problemas sexuais femininos em número suficiente para análise. Após cinco anos, pacientes com estomas apresentaram desempenho pior em oito escalas dos questionários (p-valor<0,05): saúde global, funções física e de rotina, fadiga, dispneia e perda de apetite. Pacientes sem estoma apresentaram melhor pontuação de imagem corporal e de função sexual no questionário CR38.

Entre os 384 pacientes franceses incluídos no protocolo randomizado multicêntrico EORTC 22921, que comparou quatro esquemas de tratamento (RXT ou RXT/QT com ou sem QT adjuvante) em tumores de reto T3-4 (TIV M e cols., 2010), 207 foram analisados após seguimento longo (mediana de 4,6 anos após a randomização) quanto à qualidade de vida. Foram aplicados os questionários QLQ-C30 e CR38 apenas nos pacientes sem recorrência de câncer. A média de idade foi de 67,6 anos e a preservação esfinteriana ocorreu em 73% dos pacientes. A taxa de preenchimento dos questionários foi de 90%. Questões sobre função sexual (13%), satisfação sexual (12%), problemas sexuais masculinos (24,8%) e femininos (25%), além de problemas de defecação (15,3%) tiveram o maior índice de abstenção. No questionário genérico para câncer QLQ-C30, todas as escalas funcionais tiveram pontuação alta (>70%), e as escalas sintomáticas baixa pontuação (<20%). Já no questionário específico CR38, foram baixos os escores de função sexual (18,9%), satisfação sexual (49,6%), e altas as pontuações nos seguintes sintomas específicos: sintomas miccionais (22,3%), problemas sexuais masculinos (62,5%) e femininos (25%), problemas de defecação (21,0%) e relacionados a estoma (35,6%). Homens apresentaram significativa superioridade em relação às mulheres nas escalas de função física, sexual e de perspectivas futuras, e menos fadiga; enquanto mulheres apresentaram melhor pontuação na imagem corporal, e menos problemas sexuais, entre as ativas sexualmente, em relação aos homens.

Para avaliar o impacto do tratamento do câncer de cólon e reto sobre a sexualidade, pesquisadores holandeses selecionaram 1.359 pacientes operados e com sobrevida longa, e os compararam com um grupo controle de 400 pacientes pareados por idade e sexo na população holandesa normal (DEN OUDSTEN BL e cols., 2012). Homens tratados de câncer de cólon e reto eram com menos frequência ativos sexualmente que o grupo controle da mesma faixa etária ( $p$ -valor=0,018). Homens tratados por CR apresentaram 54% de disfunção erétil, significativamente mais frequente ( $p$ -valor<0,0001) do que os tratados por câncer de cólon (24%) e grupo controle (27%), e também apresentaram com mais frequência problemas ejaculatórios que os com câncer de cólon (68% *versus* 47%,  $p$ -valor<0,001). Já as mulheres sobreviventes de CCR não apresentaram diferença em relação à população normal quanto à proporção sexualmente ativa. As mulheres tratadas de câncer colônico e retal

apresentavam maior frequência de vagina seca do que a população controle (28% e 35% *versus* 5%, p-valor=0,003) e também dipareunia (9 % e 30% *versus* 0%, p-valor<0,001). Nas escalas específicas do questionário CR38, os pacientes com CR apresentaram maior pontuação nos problemas sexuais masculinos do que os outros grupos (p-valor<0,0001). As mulheres com câncer colônico e retal apresentaram menor pontuação em função sexual (p-valor=0,010) e satisfação sexual (p-valor=0,020) que as do grupo controle, assim como uma pontuação maior em problemas sexuais femininos (p-valor=0,002). Neste estudo, baixa pontuação na escala de função sexual teve associação com as seguintes variáveis: idade avançada, sexo feminino, ausência de companheiro, baixo nível educacional, CR, depressão e fadiga. Baixa pontuação na satisfação sexual esteve associada a: idade avançada, sexo feminino, depressão e problemas cardiovasculares. Em homens, a presença de colostomia e um alto IMC também estiveram associados à baixa função sexual. As mulheres em todos os grupos tiveram pontuações inferiores aos homens nas escalas funcionais de sexualidade.

Em resumo, os questionários da EORTC QLQ-C30 e CR38 são as ferramentas mais utilizadas para aferição e comparação de qualidade de vida em diferentes grupos de pacientes com CR. Na literatura, ocorre grande diferença de metodologia entre os estudos, no que se refere principalmente ao momento de aplicação dos questionários e número de aferições, dificultando a comparação de seus resultados, que em sua maioria mostram melhores pontuações de qualidade de vida nos pacientes com preservação esfinteriana. Pacientes com colostomia definitiva tendem a apresentar pior imagem corporal, sintomas miccionais, e saúde global. A sexualidade é afetada de forma negativa nos pacientes operados por CR em geral, e ocorre também frequente abstenção nas respostas referentes a problemas de sexualidade, principalmente em mulheres. Os pacientes devem conhecer os impactos esperados em relação à qualidade de vida antes de submeter-se ou a optar entre as diferentes modalidades de tratamento. Estudos envolvendo novas terapias em CR deverão, por via de regra, incluir avaliações do impacto em qualidade de vida nos pacientes.

# **OBJETIVOS**

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo primário**

Comparar a taxa de regressão de estágio clínico em pacientes portadores de adenocarcinoma de reto extraperitoneal localmente avançado submetidos a dois esquemas de RXT/QT neoadjuvante no protocolo INCAGI004.

### **2.2 Objetivos secundários**

- Comparar a taxa de preservação de esfíncter nos dois grupos de tratamento.
- Avaliar a taxa de complicações clínicas e cirúrgicas relacionadas à operação de ressecção do reto nos dois braços de tratamento e em relação aos diferentes tipos de procedimentos cirúrgicos realizadas.
- Avaliar as variáveis clínicas e patológicas associadas à taxa de resposta ao tratamento neoadjuvante nos dois braços de tratamento, utilizando a classificação por estádios da AJCC/TNM sétima edição e a classificação de GRT segundo Mandard.
- Avaliar os fatores clínicos e patológicos associados à recidiva local e distante.
- Avaliar a qualidade de vida em quatro diferentes fases do tratamento dos pacientes incluídos no Protocolo INCAGI004 por meio da aplicação dos questionários de qualidade de vida da EORTC QLQ-C30 e QLQ-CR38: durante a fase de randomização; após o tratamento neoadjuvante; após o tratamento cirúrgico; após a quimioterapia adjuvante.

# MÉTODOS

### 3 MÉTODOS

O atual estudo utilizou, para análise, os dados clínicos, histopatológicos e questionários de qualidade de vida de 50 pacientes incluídos e tratados de forma consecutiva no protocolo institucional INCAGI004, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA (CEP-INCA) sob o número 83/10 em 14/09/2010. Os dados clínicos, cirúrgicos e histopatológicos foram colhidos de forma prospectiva pela Coordenação de Pesquisa Clínica e Incorporação Tecnológica do INCA, cuja Ficha Clínica versão 5.0 encontra-se no Anexo 1. Os critérios de inclusão e exclusão utilizados no protocolo encontram-se listados abaixo:

#### 3.1 Critérios de inclusão

##### 3.1.1 Característica da doença

- Adenocarcinoma de reto confirmado histologicamente.
- Localização abaixo da reflexão peritoneal avaliado pelos métodos de imagem, isto é, localizado no reto inferior ou médio.
- Tumor localmente avançado: T3/T4 ou qualquer T com N positivo.
- Sem terapia prévia: quimioterapia, ressecção cirúrgica ou radioterapia.
- Ausência de metástases a distância, avaliadas pelos seguintes procedimentos: TC de tórax, abdominal e pélvica e RNM pélvica.

##### 3.1.2 Características dos pacientes

- Idade entre 18 e 80 anos
- Capacidade funcional Karnofsky > 70% - ECOG= 0 a 1
- Requisitos Laboratoriais:
  - Leucócitos >  $4 \times 10^9/l$
  - Neutrófilos >  $1.5 \times 10^9/l$
  - Plaquetas >  $100 \times 10^9/l$
  - Hemoglobina > 9 g/dl
  - Bioquímica: Bilirrubina total < 1,25 LSN
  - Creatinina < 1,5 mg/dl

- AST (TGO), ALT (TGP) < 2,5 LSN
- Fosfatase alcalina < 5 LSN

### 3.1.3 Outros

- Aprovação do protocolo pela Comissão de Ética da instituição participante.
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), escrito ou oral testemunhado, anterior ao início dos procedimentos específicos do protocolo.
- Acessibilidade geográfica, para facilitar o seguimento do paciente.
- Cooperação esperada dos pacientes para tratamento e seguimento.

## 3.2 Critérios de exclusão

### 3.2.1 Tratamentos anteriores

- Quimioterapia ou radioterapia prévia.
- Participando em qualquer estudo investigacional de drogas.

### 3.2.2 Características dos pacientes

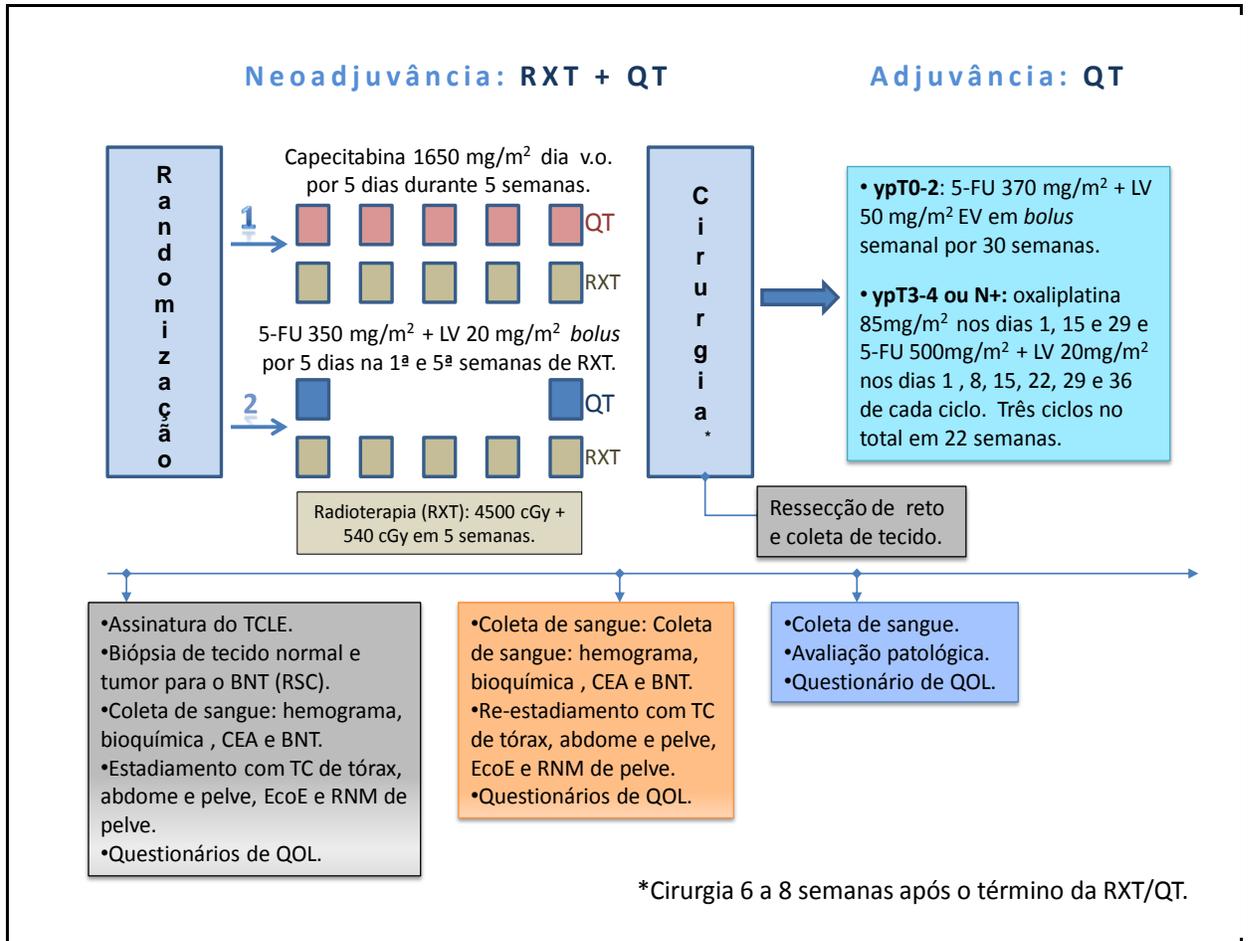
- Estádios T1N0 e T2NO, qualquer M1.
- Pacientes grávidas ou lactantes; pacientes com potencial para engravidar devem introduzir método contraceptivo adequado durante a participação no estudo.
- Doença cardíaca instável não controlada por medicamento. Histórico anterior de infarto do miocárdio no período de seis (6) meses da entrada do estudo, hipertensão arterial não controlada ou arritmias.
- Histórico de distúrbios neurológicos ou psiquiátricos significativos incluindo distúrbios psicóticos, demência ou convulsões que possam impedir a compreensão do questionário de qualidade de vida e do TCLE.
- Infecção ativa não controlada.
- Histórico ou presença de malignidade anterior, exceto câncer de pele não

melanoma curativamente tratado, carcinoma cervical *in situ* excisado.

- Doença Inflamatória intestinal.

### 3.3 Plano de Estudo

Abaixo, o desenho do Estudo INCAGI004.



Estudo de fase II aberto, randomizado, realizado em instituição única com o objetivo de comparar a taxa de regressão de estágio clínico após o tratamento de pacientes com CR localmente avançado com radioterapia associada à capecitabina *versus* 5-fluorouracil em bólus.

Os pacientes inoperáveis ou que desenvolverem metástases a distância

detectadas por avaliação clínica ou por exame de imagem foram descontinuados do protocolo, mas foram incluídos na análise de intenção de tratar.

Este estudo foi realizado no Hospital do Câncer I com a colaboração de cinco Serviços (Oncologia Clínica, Cirurgia Abdominopélvica, Radioterapia, Endoscopia Digestiva e Divisão de Patologia), coordenado pela Coordenação de Pesquisa Clínica e Incorporação Tecnológica do INCA. Foi calculado um tamanho amostral de 96 pacientes, randomizados em dois grupos de 48 pacientes cada.

### 3.4 Tratamento

#### 3.4.1 Quimioterapia Neoadjuvante

Foram dois esquemas neoadjuvantes:

1. Capecitabina 825mg/m<sup>2</sup> administrado VO 2x ao dia, cinco dias por semana, em todos os dias de radioterapia (Grupo 1).
2. 5-fluorouracil 350mg/m<sup>2</sup> administrado EV em bólus seguido por leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup> EV, também em bólus, do dia 1 ao dia 5 e do dia 29 ao dia 33, concomitante à radioterapia (Grupo 2).

#### 3.4.2 Radioterapia neoadjuvante

Um acelerador linear foi utilizado para administrar 25 frações de 1,8 Gy durante cinco semanas. A energia preferida foi  $\geq 10$  MV.

A técnica utilizou quatro campos isocêntricos (AP X PA e LAT X LAT) planejados por TC (TC-simulador) com fótons de alta energia prescritos no isocentro. A documentação do planejamento foi feita em filme ou mídia magnética. Foram realizadas revisões semanais durante o tratamento utilizando-se filmes de revisão (*check films*) para confirmação do volume planejado.

O Volume de Tratamento foi baseado no ICRU 50 com *Gross Tumor Volume* (GTV) correspondendo ao tumor primário mensurado por exame físico e exame de imagem. Toda a pélvis e os grupos nodais primários de risco receberam 46,8 GY, seguido de um reforço de 3,6 Gy no tumor primário.

Os limites de campos foram: AP X PA com limite superior na articulação L5/S1, limites laterais a 2,0 cm da pelve verdadeira e limite inferior delimitado a 3,0 cm do limite inferior de doença ou na protuberância inferior do forâmen obturador. LAT X LAT tem os mesmos limites superior e inferior dos outros campos, sendo o limite anterior na sínfise púbica e o posterior na articulação S2/S3, ou incluindo toda a peça sacral de acordo com o volume do GTV mensurado.

A intenção do reforço é tratar o tumor primário e não incluir os grupos nodais em risco. O tamanho exato do campo foi determinado pela localização e dimensão do tumor primário. A dose de reforço foi de 3,6 Gy levando a uma dose total (pelve mais reforço) de 50,4 Gy.

Todos os esforços foram feitos para evitar redução de dose. Os atrasos superiores a quatro dias foram relatados. No caso de hemoglobina <10,0 g/dl, a hemotransfusão poderia ser permitida em qualquer fase do tratamento radioterápico.

### 3.4.3 Tratamento cirúrgico

A ressecção cirúrgica foi programada para ocorrer entre seis a oito semanas após a RXT/QT nos pacientes considerados operáveis após avaliação da resposta clínica. Foram realizadas RAR, RAR interesfincteriana ou APR, de acordo com a localização, utilizando a técnica de EMT. Foi sempre avaliada a possibilidade de preservação esfinteriana nos tumores de reto inferior, com o uso de técnicas cirúrgicas apropriadas (ressecção interesfincteriana, anastomose coloanal), salvo em caso de suspeita de invasão do esfíncter externo ou canal anal. A via de acesso ficou a critério da equipe cirúrgica, e técnicas minimamente invasivas foram utilizadas, e respeitados os princípios da EMT e das margens distais apropriadas (mínimo de 1,0 cm). Em tumores T4 com invasão de estruturas adjacentes, foi preconizada a ressecção alargada em monobloco incluindo a estrutura adjacente acometida. Foi confeccionado estoma de proteção (ileostomia ou colostomia em alça) nos casos de anastomose colorretal baixa ou coloanal.

### 3.4.4 Quimioterapia adjuvante

A quimioterapia adjuvante foi definida pela resposta patológica

- Pacientes com tumores ypT0-2: 5-fluorouracil 370mg/m<sup>2</sup> administrado EV em bólus seguido por leucovorin 50 mg/m<sup>2</sup> EV, também em bólus em esquema semanal por 30 semanas seguidas.
- Pacientes com tumores ypT3-4 ypN $\geq$ 1: oxaliplatina 85mg/m<sup>2</sup> administrado EV em 120 minutos nos dias 1, 15 e 29 de cada ciclo, 5-fluorouracil 500mg/m<sup>2</sup> administrado EV em bólus nos dias 1, 8, 15, 22, 29 e 36 de cada ciclo e leucovorin 20mg/m<sup>2</sup> EV nos dias 1, 8, 15, 22, 29 e 36 do ciclo. Cada ciclo é composto por seis semanas de quimioterapia seguidas por duas semanas de descanso, sendo ao todo três ciclos, num total de 22 semanas.

### 3.4.5 Seguimento

Após o término do tratamento adjuvante, os pacientes foram acompanhados com consultas trimestrais nos primeiros dois anos, e semestralmente do terceiro ao quinto ano, nas quais serão realizados exame físico e realizados exames laboratoriais (hemograma, bioquímica e CEA). Foram realizadas TC de tórax, abdome e pelve semestralmente (planejados para os primeiros cinco anos de seguimento), assim como exame endoscópico, alternando-se a colonoscopia e a RSC a cada seis meses.

## 3.5 Variáveis clínicas e anatomopatológicas estudadas

Para a avaliação da taxa de regressão de estágio clínico, foi utilizado como base o estadiamento clínico e radiológico pré-tratamento, utilizando o exame físico (toque retal e RSC), a colonoscopia, a RNM de pelve com estudo específico para reto e a EcoE transretal, em que foram registrados e avaliados os seguintes parâmetros a seguir.

3.5.1 Na RNM de pelve pré-tratamento ou basal (realizada no período de rastreamento, iniciado 28 dias antes da randomização):

1. Grau de invasão da parede retal: variável T.
2. Presença de linfonodos suspeitos: variável N.
3. Estádio clínico pela AJCC/TNM 7<sup>a</sup> edição.
4. Presença de invasão de grandes vasos no mesorreto.
5. Presença de invasão de pequenos vasos no mesorreto.
6. Medida do maior eixo na RNM em milímetros.
7. Nos tumores T3, a medida da extensão além da camada muscular própria em milímetros.
8. Acometimento da fáscia mesorretal (<1 mm de distância entre o tumor e a fáscia mesorretal).
9. Acometimento do esfíncter interno.
10. Acometimento do plano interesfincteriano.
11. Acometimento do esfíncter externo.
12. Presença de restrição à difusão de contraste (RDW).

3.5.2 Na RNM de pelve pré-operatória (quatro a seis semanas após o término da radioterapia):

1. Grau de invasão da parede retal: variável T.
2. Presença de linfonodos suspeitos: variável N.
3. Estádio clínico pela AJCC/TNM 7<sup>a</sup> edição.
4. Presença de invasão de grandes vasos no mesorreto.
5. Presença de invasão de pequenos vasos no mesorreto.
6. Medida do maior eixo na RNM em milímetros, quando mensurável.
7. Nos tumores T3, a medida da extensão além da camada muscular própria em milímetros.
8. Acometimento da fáscia mesorretal (<1 mm de distância entre o tumor e a fáscia mesorretal).
9. Acometimento do esfíncter interno.

10. Acometimento do plano interesfincteriano.
11. Acometimento do esfíncter externo.
12. Presença de RDW.
13. Resolução ou não da alteração de difusão de contraste.
14. GRT comparativo à RNM basal.

3.5.3 Na EcoE transretal pré-tratamento (realizada no período de rastreamento, iniciado 28 dias antes da randomização):

1. Grau de invasão da parede retal: variável T.
2. Presença de linfonodos suspeitos: variável N.
3. Estádio clínico pela AJCC/TNM 7<sup>a</sup> edição.
4. Espessura do tumor em milímetros.
5. Nos tumores T3, a medida da extensão além da camada muscular própria em milímetros.

3.5.4 Na EcoE endoscopia transretal pré-operatória (quatro a seis semanas após o término da radioterapia):

1. Grau de invasão da parede retal: variável T.
2. Presença de linfonodos suspeitos: variável N.
3. Estádio clínico pela AJCC/TNM 7<sup>a</sup> edição.
4. Espessura do tumor em milímetros.
5. Nos tumores T3, a medida da extensão além da camada muscular própria em milímetros.

3.5.5 Na RSC pré-tratamento (realizada no período de rastreamento, iniciado 28 dias antes da randomização):

1. Distância do tumor à MA em centímetros.

2. Distância do tumor à LP em milímetros.
3. Classificação pela escala de MASON modificada.
4. Tumor transponível ou não pela RSC.
5. Diâmetro do tumor no sentido longitudinal.
6. Paredes do reto acometidas (anterior, posterior, laterais direita ou esquerda).
7. Invasão do canal anal.

3.5.6 Na RSC pré-operatória (quatro a seis semanas após o término da radioterapia):

1. Distância do tumor à MA em centímetros.
2. Distância do tumor à LP em milímetros.
3. Classificação pela escala de MASON modificada.
4. Diâmetro do tumor no sentido longitudinal.

3.5.7 Variáveis histopatológicas (análise da peça cirúrgica realizada pela Divisão de Patologia do INCA):

1. Tipo histológico do tumor.
2. Grau de diferenciação do tumor.
3. Grau da EMT.
4. Distância mínima do tumor ou depósito de células tumorais, à margem radial, em milímetros.
5. Presença de comprometimento da margem radial (distância < 1,0 mm do tumor à fáscia mesorretal).
6. Margem distal do tumor ao limite de ressecção.
7. Número total de linfonodos ressecados e positivos, discriminados por localização:
  - a) Mesorretais
  - b) Mesentéricos

- c) Polo vascular
- d) Pélvicos laterais

8. Presença de invasão linfovascular.
9. Presença de invasão perineural.
10. Presença de tumor mucossecretor.
11. Invasão de esfíncter (musculatura estriada).
12. Presença de margem comprometida.
13. Presença e localização de doença metastática no ato cirúrgico.
14. GRT pela classificação de Mandard:

GRT 1: Ausência de câncer residual.

GRT 2: Raras células cancerígenas residuais.

GRT 3: Câncer residual em meio a fibrose predominante.

GRT 4: Predomínio de câncer residual em relação à fibrose.

GRT 5: Ausência de alterações de regressão tumoral.

15. Estadiamento TNM/AJCC 7ª edição (Anexo 2).

### 3.5.8 Variáveis Cirúrgicas

1. Data da operação.
2. Grau de risco cirúrgico pela (*American Society of Anesthesiology*) ASA.
3. Necessidade de pós-operatório em unidade de terapia intensiva.
4. Número de dias de terapia intensiva.
5. Necessidade de transfusão per operatória, e número de unidades de hemoderivados utilizados.
6. Presença de doença residual microscópica (R1) ou macroscópica (R2).
7. Tipo de operação realizada.
8. Presença de colostomia pré-operatória.

9. Preservação esfínteriana e tipo de preservação do esfíncter.
10. Ressecção de órgãos associados e quais órgãos.
11. Tipo de reconstrução do trânsito, caso ocorrida.
12. Distância da anastomose à MA em centímetros.
13. Tipo de acesso cirúrgico (aberto, videoassistido ou totalmente videolaparoscópico).
14. Presença de dreno de cavidade, tipo de dreno utilizado e tempo de permanência do dreno.
15. Data de alta e duração da internação.
16. Data do início da dieta oral.
17. Ocorrência de complicações clínicas, tipo de complicação e seu tratamento.
18. Ocorrência de complicações cirúrgicas, tipo de complicação e seu tratamento.
19. Necessidade de reintervenção cirúrgica até 30 dias da operação, data e motivo.
20. Necessidade de reinternação até 30 dias da operação, data e motivo.

### 3.5.9 Outras variáveis clínicas e demográficas estudadas:

1. Gênero, idade, raça, peso e altura.
2. *Performance Status* pela ECOG.
3. CEA em três momentos:
  1. No período de rastreamento.
  2. Quatro a seis semanas após a RXT/QT.
  3. 30 a 60 dias após a operação.
4. Hemoglobina no período de rastreamento e pré-operatório.
5. Braço de tratamento.
6. Data do início e do fim da RXT/QT.
7. Tempo de Intervalo entre a data de término da RXT e a data da operação.

### 3.6 Questionários de Qualidade de Vida

Foram utilizados os questionários de qualidade de vida da EORTC QLQ-C30 (Anexo 3) e QLQ-CR38 (Anexo 4). O primeiro foi idealizado para avaliação da qualidade de vida de doentes oncológicos, o EORTC QLQ-C30, e o segundo para doentes com câncer do reto, o EORTC QLQ-CR38. Ambos foram utilizados após solicitação e retorno da EORTC (Anexo 5) e preenchimento do termo de concordância (Anexo 6).

O questionário QLQ-30 contém 30 perguntas agrupadas que agrupadas compõem nove escalas de múltiplos itens e seis escalas de em único item. As escalas de múltiplos itens compreendem cinco escalas funcionais (física, cognitiva, emocional, social e de rotina) e três escalas de sintomas (fadiga, dor e náuseas e vômitos) e uma escala global das condições de saúde. As escalas de item único são: dispneia, insônia, perda de apetite, constipação, diarreia e dificuldades financeiras.

O questionário QLQ-CR38 é um módulo de doença específica para CCR que inclui itens que abordam sintomas e efeitos colaterais relacionados com as diferentes modalidades terapêuticas empregadas, imagem corporal, sexualidade e perspectivas dos pacientes sobre o futuro.

O QLQ-C30 compreende 30 questões, 24 das quais são agrupadas para formar seis escalas de funcionais e nove escalas de sintomas gerais associados ao câncer. As questões são agrupadas para compor as escalas funcionais da seguinte forma:

1. Função física (questões 01 a 05).
2. Função cognitiva (questões 20 e 25).
3. Funções de rotina (questões 06 e 07).
4. Função emocional (questões 21 a 24).
5. Função social (questões 26 e 27).
6. Saúde global (questões 29 e 30).

As outras questões compõem as nove escalas de sintomas ou problemas:

1. Dispneia (08).

2. Dor (09 e 19).
3. Cansaço (10,12 e 18).
4. Insônia (11).
5. Perda de apetite (13).
6. Náuseas e vômitos (14 e 15).
7. Constipação (16).
8. Diarreia (17).
9. Dificuldades financeiras (28).

O questionário QLQ-CR38 foi desenvolvido para utilização de forma complementar ao QLQ-C30, sendo específico para pacientes com câncer colorretal. É composto de 38 questões, sendo dez aplicáveis a todos os doentes e 28 questões restantes aplicáveis apenas a subgrupos específicos (masculino, feminino, pacientes com ou sem estomas). As questões são agrupadas compondo escalas funcionais e de sintomas, assim como o QLQ-C30. As quatro escalas funcionais são as seguintes:

1. Imagem corporal (questões 43 a 45).
2. Perspectivas do futuro (questão 46).
3. Função sexual (questões 47 e 48).
4. Satisfação sexual (questão 49).

As sete escalas de sintomas específicos são as que seguem:

1. Problemas miccionais (questões 31 a 33).
2. Sintomas gastrointestinais (questões 34 a 38).
3. Perda de peso (questão 39).
4. Efeitos colaterais de quimioterapia (questões 40 a 42).
5. Problemas de defecação (questões 55 a 61).
6. Problemas sexuais masculinos (questões 50 e 51).
7. Problemas sexuais femininos (questões 52 e 53).
8. Problemas relacionados ao estoma (questões 62 a 68).

Para sua interpretação, cada escala funcional e sintomática após soma da pontuação sofre transformação linear, sendo convertida em uma escala de 0 a 100.

Para as escalas funcionais, quanto maior a pontuação, melhor o desempenho funcional. Para as escalas de sintomas, quanto maior a pontuação, maior a intensidade ou frequência dos sintomas.

No presente estudo, foram analisados os resultados dos questionários de qualidade de vida aplicados em quatro diferentes momentos ao longo do tratamento:

1. Antes do início do tratamento neoadjuvante (Visita 1-V1).
2. Quatro a seis semanas após o tratamento neoadjuvante (Visita 10-V10).
3. Um a dois meses após a operação e antes do início da QT adjuvante (Visita 12-V12).
4. Após o término da QT adjuvante (*follow-up* 1/FU1).

Os questionários foram respondidos pelos pacientes após a assinatura do TCLE. Um enfermeiro da Coordenação de Pesquisa Clínica foi designado e orientado a aplicar o questionário, durante as visitas do paciente. Foram aplicados em quatro diferentes momentos: antes do início do tratamento neoadjuvante; sete dias após o término do tratamento neoadjuvante; antes do início da quimioterapia adjuvante (um a dois meses após a operação); e após o término da quimioterapia adjuvante (seis a oito meses após a operação).

### **3.7 Cálculo do tamanho amostral**

Com base nos resultados do estudo retrospectivo coreano de Kim e colaboradores, que comparou o tratamento neoadjuvante de capecitabina com 5-FU em bólus, a regressão de estádios global foi de 86,7% *versus* 70,5% a favor do grupo de capecitabina (KIM JS e cols., 2006).

Dessa forma, consideramos para o cálculo amostral no nosso estudo as seguintes estimativas:

Regressão de estágio clínico para o grupo da capecitabina: 90%

Regressão de estágio clínico para o grupo do 5-FU em bólus: 70%

Nível de significância:  $\alpha=0,05$

Poder: 80% - Beta: 0,20

Teste de hipótese: monocaudal

Para verificar essa diferença de resposta estimada entre os grupos, calculou-se para cada grupo do estudo um tamanho da amostra de 48 voluntários, totalizando 96 pacientes.

O estudo foi aberto para inclusão em novembro de 2010. O primeiro TCLE foi entregue em 26/11/2010, e o primeiro paciente randomizado iniciou o tratamento em 07/02/2011. Até 31/12/2012 haviam sido triados 78 pacientes, e 60 haviam sido incluídos (representando 62,5% da amostra alvo). Para a análise do presente estudo, foram considerados os primeiros 50 pacientes incluídos de forma consecutiva que completaram o tratamento neoadjuvante, e que também foram submetidos à ressecção do reto, cujo laudo histopatológico encontrava-se disponível até dezembro de 2012. Uma paciente recusou-se a ser operada; seus dados foram incluídos na análise comparativa do estadiamento antes e após o tratamento neoadjuvante, mas foi excluída das análises que utilizaram variáveis cirúrgicas e histopatológicas.

Dos 50 pacientes avaliados no presente estudo, 25 receberam quimioterapia neoadjuvante com capecitabina (Grupo 1) e os outros 25 receberam 5-FU (Grupo 2), ambos associados à radioterapia na dose de 50,4 Gy em 28 frações. Todos os pacientes concluíram o tratamento neoadjuvante.

Os pacientes do presente estudo tiveram um seguimento mediano de 15 meses após a operação.

### **3.8 Randomização**

A randomização foi realizada pela Área de Gerenciamento e Análise de Dados da

Coordenação de Pesquisa Clínica e Incorporação Tecnológica por meio do pacote R (*R Development Core Team*, 2008). O método utilizado foi a randomização permutada em blocos, estratificados pela altura da lesão (reto médio, isto é, distando 5,0 cm ou mais da MA, ou reto baixo, até 5,0 cm de MA).

### **3.9 Análise estatística**

A análise estatística foi analítica e descritiva, ficou a cargo da Área Representativa de Pesquisa Clínica (ARPC), da Coordenação de Pesquisa Clínica e Incorporação Tecnológica do INCA.

A associação entre as variáveis categóricas foi verificada pelo teste exato de Fisher e pelo teste do *Qui-Quadrado*. Para comparação de variáveis contínuas, foi usado o teste de Mann-Whitney.

A concordância entre o estadiamento de diferentes modalidades (RNM, EcoE e patologia) foi mensurada pelo do índice de *Kappa*.

As curvas de sobrevida livre de progressão foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e a comparação entre elas foi feita pelo teste Log-rank. A SLD foi definida como o intervalo entre a data da ressecção cirúrgica e a primeira recidiva, óbito ou a última visita de seguimento.

O p-valor  $\leq 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. O software utilizado para análise estatística foi o SPSS versão 18.0 (SPSS *Inc.*, Califórnia, EUA).

### **3.10 Considerações éticas**

O presente estudo foi avaliado e aprovado pelo CEP-INCA (Anexo 6), registrado sob o número 83/10 em 14/09/2010. O Protocolo INCAGI004 ainda sofreu três emendas, sendo a última em 11 de maio de 2011 (Anexo 7). Todos os aspectos éticos envolvidos encontram-se de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos – Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (DO. Nº 201, 16 de outubro de 1996) e suas complementares. Todos os pacientes incluídos e avaliados no estudo iniciaram sua participação após leitura, concordância e assinatura do TCLE versão 6.0 (Anexo 8), aprovado pelo CEP-INCA em 11 de maio de 2011 (Anexo 9).

# **RESULTADOS**

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Características dos pacientes

Dos 50 pacientes incluídos, 23 (46%) eram do sexo masculino e 27 (54%) do sexo feminino (Tabela 4.1). Não houve diferença de distribuição entre os dois grupos do tratamento em relação ao sexo ( $p$ -valor=0,777). Também não houve diferença entre os dois grupos em relação à mediana de idade (Grupo 1: 56 anos; Grupo 2: 63 anos;  $p$ =0,171). No momento de inclusão no estudo, 95,8% dos pacientes tinham *performance status* 1 (ECOG). O CEA mediano ao diagnóstico era de 4,0 ng/ml no Grupo 1 e de 5,8 ng/ml no Grupo 2 ( $p$ =0,332). A taxa de hemoglobina mediana era de 12,0 g/dl e 12,6 g/dl respectivamente, nos Grupos 1 e 2.

**Tabela 4.1** Características dos pacientes incluídos da análise

Características	Total N=50 (100%)	Grupo 1(Cap) N=25 (50%)	Grupo 2(5-FU) N=25 (50%)	p-valor
<b>Sexo</b>				
Masculino	23 (46)	11 (44)	12 (48)	0,777
Feminino	27 (54)	14 (56)	13 (52)	
<b>Raça</b>				
Branca	42 (84)	24 (96)	18 (72)	<b>0,048</b>
Parda	7 (14)	1 (4)	6 (24)	
Negra	1 (2)	0 (0)	1 (4)	
<b>Idade (med)</b>	58	56	63	0,171
<b>IMC&gt;30</b>	12 (24,0)	5 (20,0)	7 (28,0)	0,51
<b>PS=1</b>	46 (92%)	24 (96)	22 (95,7)	0,734
<b>CEA basal (med)</b>	4,10	4,06	5,87	0,332
<b>Hg basal (med)</b>	12,4	12,0	12,6	0,541

Cap: capecitabina; 5-FU: 5-Fluorouracil; IMC: índice de massa corpórea; PS: *Performance Status*; CEA: antígeno carcinoembrionário; Hg: hemoglobina sérica.

## 4.2 Características dos tumores à apresentação

Em relação à localização do tumor, 48% dos pacientes tinham tumores localizados no reto inferior (até 5,0 cm da MA, inclusive) e 52% de reto médio (de 5,0 cm a 10,0 cm da MA), sendo os dois grupos equivalentes em relação à localização do tumor (p-valor=0,571). Não houve diferença entre os grupos quanto à presença de tumor obstrutivo (36,0% no Grupo 1 *versus* 33,3% no Grupo 2, p-valor=0,845). Os pacientes do Grupo 1 tinham uma distância mediana do tumor à MA de 6,0 cm *versus* 5,1 cm no Grupo 2 (p-valor=0,571). Em relação à distância do tumor à LP, também não houve diferença significativa entre os grupos (40 mm *versus* 30 mm, p-valor=0,244).

**Tabela 4.2** Dados referentes ao tumor durante o período de inclusão no estudo

Características	Total N=50 (100%)	Grupo 1(Cap) N=25 (50%)	Grupo 2(5-FU) N=25 (50%)	p-valor
Localização				
Reto baixo	24 (48)	11 (44)	13 (52)	0,571
Reto médio	26 (52)	14 (56)	12 (48)	
Distância da MA (cm)	6,0	6,0	5,0	0,571
Distância da LP (mm)	32,5	40	30	0,244
Tumor ≤10 mm LP	14 (28)	4 (16)	10 (40)	0,111
Tumor obstrutivo	17(34)	9 (36)	8 (33)	0,845
Acometimento esfinteriano (RNM)	13 (26)	6 (24)	7 (28)	0,747
Estádio clínico (RNM)				
1	3 (6)	3 (12)	0 (0)	0,226
2a	18 (36)	9 (36)	9 (36)	
3b	2 (4)	8 (32)	13 (52)	
3c	8 (16)	5 (20)	3 (12)	
Estádio clínico (EcoE)				
2a	35 (73)	16 (67)	19(79)	0,416
2b	1 (2)	1 (4)	0 (0)	
2c	2 (4)	2 (8)	0 (0)	
3b	9 (19)	4 (17)	5 (21)	
3c	1 (2)	1 (4)	0 (0)	
MASON				
2	14 (28)	8(32)	6(24)	0,548
3	30 (60)	13(52)	17(68)	
4	6 (12)	4 (16)	2 (8)	

MA: margem anal; LP: linha pectínea; RNM: ressonância nuclear magnética; EcoE: ecoendoscopia.

### 4.3 Regressão de Estádio Clínico

O objetivo primário do estudo foi comparar a regressão do estágio clínico entre os dois grupos de tratamento. Foi avaliado para cada um dos métodos de estadiamento locorregional (EcoE e RNM) tanto a regressão de estádios segundo a AJCC/TNM 7ª edição, quanto para as categorias T e N separadamente. Também foram comparadas alterações em outras medidas, tais como: aumento da margem em relação à MA e à LP, espessura tumoral, extensão além da camada muscular própria, e diâmetro longitudinal do tumor. A única variável que apresentou diferença significativa entre os grupos foi a regressão de estágio clínico pela EcoE, que foi mais frequente no Grupo 1 (p-valor=0,018). A regressão da variável T (infiltração das camadas da parede retal) foi mais frequente no Grupo 1 na avaliação pelos dois métodos, RNM e EcoE, atingindo significância estatística limítrofe (p-valor de 0,069 e 0,053, respectivamente). Não se verificou diferença em relação à redução da espessura tumoral pela EcoE, assim como no aumento da distância do limite inferior do tumor para a MA e para a LP. Os dois grupos também foram equivalentes em relação à duração do tratamento neoadjuvante: foi em média de 42 dias no Grupo 1 e de 44 dias no Grupo 2, p-valor=0,101. Os dois grupos também foram equivalentes no que se refere ao intervalo entre o término da radioterapia e a operação, sendo em média de 65 dias no Grupo 1 (capecitabina) e de 69 dias no Grupo 2 (5-FU), p-valor=0,826.

**Tabela 4.3** Comparação entre os dois grupos em relação a pacientes com regressão do estágio clínico

Método de avaliação	Número de Pacientes com Regressão do Estádio Clínico			
	Total N=50 (100%)	Grupo 1 (Cap) N=25 (100%)	Grupo 2 (5-Fu) N=25(100%)	p-valor
<b>RNM</b>				
Estádio AJCC	31 (62)	15 (60)	16 (64)	0,771
T	16 (32)	11 (44)	5 (20)	<b>0,069</b>
N	22 (44)	8 (32)	14 (56)	0,192
<b>EcoE</b>				
Estádio AJCC	14 (32)	10 (50)	4 (17)	<b>0,018</b>
T	9 (20)	7 (35)	2 (8)	<b>0,053</b>
N	8 (18)	3 (15)	5 (21)	0,346

Espessura	35 (79)	16 (80)	19 (79)	1,00
mm além MP	33 (78)	16 (80)	17 (77)	1,00
<b>RSC</b>				
Diâmetro	22 (69)	10 (62)	12 (75)	0,493
Distância MA	25 (52)	10 (43)	15 (60)	0,252
Distância LP	23 (55)	10 (53)	13 (56)	0,801

Estádio AJCC: American Joint Committee on Cancer/TNM, 7ª Edição.; RNM: ressonância nuclear magnética; EcoE: ecoensocopia; mm além MP: extensão radial além da camada muscular em mm; MA: margem anal; LP: linha pectínea; RSC: retossigmoidoscopia.

#### 4.4 Resultados Cirúrgicos

Entre os 50 pacientes da presente análise, 49 foram submetidos a tratamento cirúrgico com intuito curativo, incluindo ressecção do tumor primário, EMT e ligadura vascular próxima à origem da artéria mesentérica inferior. Conforme acima relatado, uma paciente recusou tratamento cirúrgico em dezembro de 2011, sendo descontinuada do protocolo, mas foi mantida em seguimento clínico.

**Tabela 4.4** Tipos de operação comparando os grupos de tratamento (p-valor=1,00)

<b>Tipo de Operação</b>	<b>Total N=49 (100%)</b>	<b>Grupo 1 (Cap) N=24 (49%)</b>	<b>Grupo 2 (5-FU) N=25 (51%)</b>
RAR	28 (57)	16 (67)	12 (48)
APR	8 (16)	4 (17)	4 (16)
EPP	2 (4)	0 (0)	2 (8)
EPT	1 (2)	1 (4)	0 (0)
Interesfincteriana	6 (10)	2 (8)*	4 (16)
Proctoprostectomia	1(2)	1 (4)	0 (0)
RAR + hepatectomia	2 (4)	0 (0)	2 (8)
RAR à Hartmann	2 (4)	1 (4)	1 (4)

\* A proctoprostectomia teve ressecção interesfincteriana associada.

RAR: Ressecção anterior de reto; APR: amputação abdominoperineal; EPP: exenteração pélvica posterior; EPT: exenteração pélvica total.

O tempo mediando entre a operação e a alta foi de cinco dias nos dois grupos de tratamento (p-valor=0,697). Em relação à preservação do esfíncter, isto foi possível no ato cirúrgico em 83,3% dos pacientes do Grupo 1 e 84,0% dos pacientes do Grupo 2 (p-valor=1,00). A taxa de complicações clínicas pós-operatórias foi de 14,3%, não havendo diferença estatística entre os grupos (20% no Grupo 1 e 8% no Grupo 2; p-valor=0,247). A taxa de complicações cirúrgicas foi de 16,3%, sendo de 8,3% no grupo de capecitabina e 24,0% no grupo de 5-FU (p-valor=0,247). Houve necessidade de reintervenção cirúrgica por algum tipo de complicação em 10,2% dos pacientes (4,1% no Grupo 1 e 16,0% no Grupo 2; p-valor=0,349). Até 30 dias após a alta hospitalar pós-cirúrgica, quatro pacientes (8,2%) necessitaram de nova internação para tratamento de algum evento adverso. Não houve óbitos relacionados ao tratamento. Os tipos de operações realizadas e suas frequências estão listados na Tabela 4.4.

**Tabela 4.5 Resultados Cirúrgicos**

<b>Resultados</b>	<b>Total N=49 (100%)</b>	<b>Grupo 1(Cap) N=24 (100%)</b>	<b>Grupo 2 (5-Fu) N=25 (100%)</b>	<b>p-valor</b>
Preservação esfinteriana	41 (83,6)	20 (83,3)	21 (84,0)	1,00
Alta pós-op. (dias)	5,0	5,0	5,0	1,00
Complicações				
Clínicas	7 (14,3)	5 (20,8)	2 (8,0)	0,247
Cirúrgicas	8 (16,3)	2 (8,3)	6 (24,0)	0,247
Reoperação	5 (10,2)	1 (4,2)	4 (16,0)	0,349
Reinternação 30 dias	4 (8,2)	2 (8,3)	2 (8,0)	1,00
Tipo de acesso				
Aberto	13 (26,5)	6 (25,0)	7 (28,0)	1,00
VLP	23 (47,0)	11 (45,9)	12 (48,0)	
Videoassist.	13 (26,5)	7 (29,1)	6 (24,0)	

Alta pós-op: mediana de dias entre a data de operação e a alta; reinternação 30 dias: Número de pacientes que necessitaram de reinternação até 30 dias da alta; VLP: videolaparoscópica; videoassist.: videoassistida.

Em relação ao tipo de acesso, a via laparoscópica foi preferencial. Pacientes com tumores localmente avançados, requerendo ressecções alargadas ou hepatectomia, foram tratados pela via aberta ou videoassistida. Não houve diferença estatística dos desfechos cirúrgicos em relação ao tipo de acesso (Tabela 4.6).

**Tabela 4.6** Resultados cirúrgicos comparando-se o tipo de acesso

<b>Tipo de Acesso</b>	<b>Aberto N=13 (100%)</b>	<b>Videoassist. N=13 (100%)</b>	<b>VLP N=23 (100%)</b>	<b>p-valor</b>
Alta pós-op. (dias)	6,0	5,0	5,0	0,275
Complicações				
Clínicas	1 (7,7)	4 (30,8)	2 (8,7)	0,315
Cirúrgicas	3 (23,1)	2 (15,4)	3 (13,6)	0,882
Grau de EMT				
I	1 (7,7)	0 (0)	2 (9,1)	0,644
II	2 (15,4)	5 (38,5)	4 (18,2)	
III	10 (76,9)	8 (61,5)	16 (72,7)	
MR<1mm				
Não	10 (76,9)	12 (92,3)	21 (95,5)	0,245
Sim	3 (23,1)	1 (7,7)	1 (4,5)	

Alta pós-op: mediana de dias entre a data da operação e a alta; VLP: videolaparoscópica; videoassist.: videoassistida; EMT: excisão mesorretal total; MR: Margem Radial.

Pacientes submetidos à APR têm colostomia definitiva devido à ressecção completa do complexo esfinteriano. No nosso estudo, até a data da análise, oito pacientes foram submetidos inicialmente à APR, sendo quatro em cada Grupo (p-valor=1,00). A taxa geral de APR foi de 16% neste grupo. Dois pacientes inicialmente submetidos à ressecção de reto com preservação de esfíncter foram submetidos posteriormente a um novo procedimento cirúrgico para confecção de APR, elevando a taxa de APR para 20%. Um destes foi para tratamento de fístula retovesical, e o outro apresentou recidiva local em canal anal, fora da área de anastomose, recebendo resgate cirúrgico com margens negativas (ressecção R0). Se considerarmos sob-risco para APR apenas os pacientes que apresentavam acometimento do complexo esfinteriano pela RNM, tivemos 13 pacientes nessa situação, seis no Grupo 1 e sete

no Grupo 2. Propusemos classificar sistematicamente esse acometimento em quatro níveis ou graus pelo exame de RNM: ausência de acometimento esfíncteriano (Grau 0); esfíncter interno (Grau 1); espaço interesfíncteriano (Grau 2); e esfíncter externo (Grau 3). Em teoria, apenas os pacientes com acometimento Grau 0 ou 1 podem ser submetidos à ressecção com preservação esfíncteriana e margens livres, devido ao risco de margens comprometidas ou doença residual no esfíncter externo ou no plano interesfíncteriano (Quadro 4.1).

**Quadro 4.1** Grau de acometimento do esfíncter e tipo de operação indicada

<b>Grau de Acometimento do Esfíncter</b>	<b>Tipo de Operação Indicada</b>
Grau 0: ausência de acometimento	RAR
Grau 1: esfíncter interno	Interesfíncteriana
Grau 2: plano interesfíncteriano	APR
Grau 3: esfíncter externo	APR

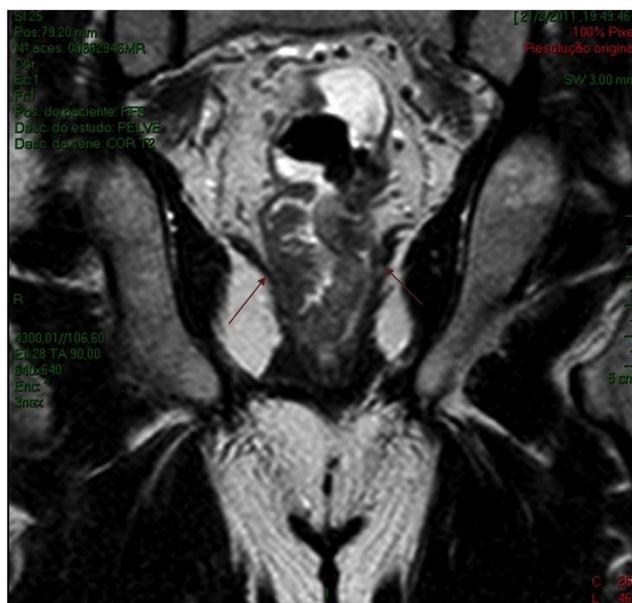
RAR: Ressecção anterior de reto; APR: amputação abdominoperineal.

Em cinco pacientes, houve regressão do grau de acometimento esfíncteriano após o tratamento neoadjuvante, sem diferença significativa entre os grupos ( $p$ -valor=0,592). Do grupo inicial, oito pacientes foram submetidos à APR, e cinco à ressecção interesfíncteriana. Todos os pacientes submetidos à APR apresentavam acometimento do esfíncter externo ou do espaço interesfíncteriano na RNM basal. Dos sete pacientes com acometimento do espaço interesfíncteriano, em três foi possível RIE (42,8%), após o tratamento neoadjuvante. O tipo de acometimento do esfíncter teve associação com o tipo de ressecção tanto na RNM basal quanto na RNM após RXT/QT (Tabela 4.7).

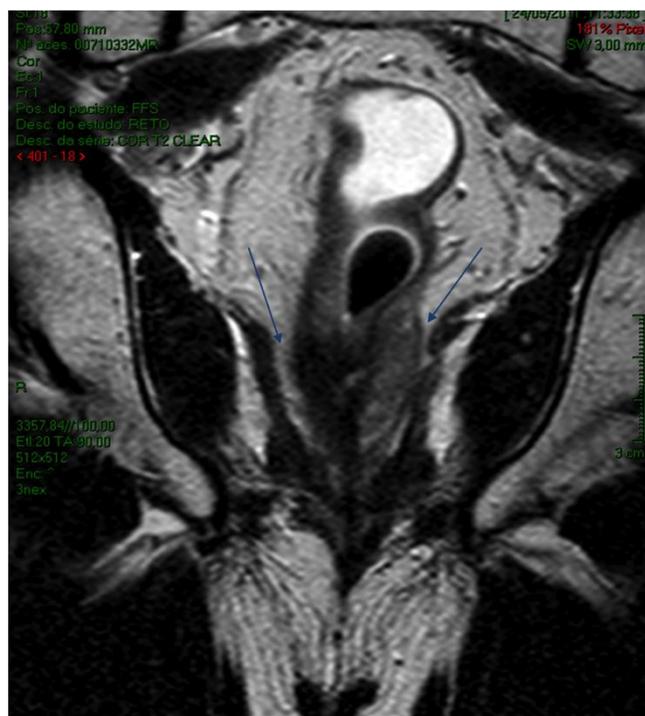
**Tabela 4.7** Associação do grau de invasão do esfíncter no exame de RNM com o tipo de operação realizada, antes e após o tratamento neoadjuvante

Grau de invasão do esfíncter		Tipo de ressecção				p-valor
		Total N=49 (%)	RAR N=35 (%)	Interesfincteriana N=6 (%)	APR N=8 (%)	
RNM basal	0	36(73,5)	35(97,2)	1(2,8)	0(0)	<0,001
	1	1(2,0)	0(0)	1(100,0)	0(0)	
	2	7(14,3)	0(0)	3(42,8)	4(57,2)	
	3	5(10,2)	0(0)	1(20,0)	4(80,0)	
RNM pós-RXT/QT	0	40(81,6)	35(87,5)	4(10,0)	1 (2,5)	<0,001
	1	1(2,0)	0(0)	1(100)	0(0)	
	2	3(6,1)	0(0)	1(33,3)	2(66,7)	
	3	5(10,2)	0(0)	0(0)	5(100,0)	

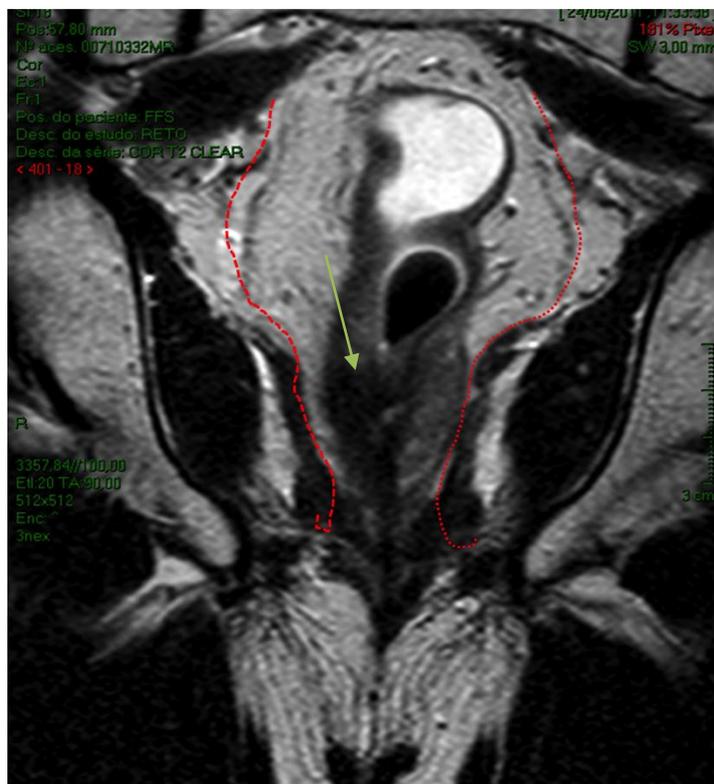
RAR: Ressecção anterior de reto; APR: amputação abdominoperineal; RNM: ressonância nuclear magnética. Graus de invasão do esfíncter: Grau 0: ausência de acometimento; Grau 1: esfíncter interno; Grau 2: plano interesfincteriano; Grau 3: esfíncter externo.



**Figura 4.1** Exame de RNM em plano coronal mostrando acometimento do plano interesfincteriano (setas) pelo tumor de reto inferior (Grau 2).



**Figura 4.2** Exame de RNM pós-tratamento neoadjuvante mostrando regressão tumoral e liberação do plano interesfincteriano bilateralmente (setas), passando a ser classificado como acometimento esfíncteriano Grau 1 (esfíncter interno)



**Figura 4.3** Plano cirúrgico da EMT com ressecção interesfincteriana após tratamento neoadjuvante (pontilhado vermelho). Nota-se imagem de hipossinal em T2 na região do tumor (seta verde) característica de substituição por fibrose

Em relação à toxicidade do tratamento, foram relatados ao todo 15 eventos adversos graus três ou quatro em 12 pacientes segundo os critérios da *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versão 4.03 (Quadro 4.2). A maior parte dos eventos adversos ocorreu durante a quimioterapia adjuvante (62,5%) e no pós-operatório (25,0%). Houve quatro eventos adversos relacionados à presença do estoma temporário (colostomia em alça). Houve ainda quatro eventos adversos diretamente relacionados à quimioterapia adjuvante (após a operação), mas apenas um durante o tratamento neoadjuvante (uma paciente com diarreia grau três no Grupo do 5-FU).

**Quadro 4.2** Eventos adversos Graus 3 e 4 (CTCAE)\* e o tratamento aplicado

<b>Número do paciente no estudo</b>	<b>Evento Adverso</b>	<b>Fase do tratamento</b>	<b>Tratamento da complicação</b>
008	Necrose de colostomia	Pós-operatório	Ressecção da alça isquêmica e confecção do estoma
010	Prolapso de colostomia	QT adjuvante	Ressecção do prolapso
015	Abscesso paracolostômico	Pós-operatório	Ressecção de alça da colostomia e confecção de ileostomia
015	ITU	QT adjuvante	Antibiótico venoso
015	Trombose de veias gastrocnêmias e poplíteas	QT adjuvante	Anticoagulação sistêmica
015	Fratura do cateter de QT	QT adjuvante	Retirada percutânea
017	Pneumonia comunitária	QT adjuvante	Antibiótico venoso
019	Neutropenia febril	QT adjuvante	Antibiótico venoso e fator estimulador de colônias
019	Trombose de veias subclávia e jugular interna	QT adjuvante	Anticoagulação sistêmica
019	Insuficiência renal aguda por bexiga neurogênica	QT adjuvante	Cateterismo vesical e hidratação
020	Diarreia e dor abdominal	RXT/QT neoadjuvantes	Hidratação e medicação sintomática
026	Prolapso de colostomia	QT adjuvante	Reconstrução do trânsito
030	Abscesso pélvico	Pós-operatório	Drenagem por via perineal e AB venoso
041	Constipação intestinal	QT adjuvante	Tratamento clínico
046	Suboclusão intestinal	Pós-operatório	Tratamento clínico

\*CTCAE 4.03: *Common terminology Criteria for Adverse Events* volume 4.03; U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. ITU: Infecção do trato urinário; AB: Antibiótico

## 4.5 Resultados histopatológicos

Os resultados histopatológicos dos 49 pacientes submetidos à ressecção do reto foram analisados por dois patologistas do DIPAT/INCA dedicados à anatomia patológica dos tumores do trato gastrointestinal na Instituição. Sete pacientes obtiveram resposta completa (ausência de neoplasia residual na peça cirúrgica ou Mandard 1). Não houve diferença estatística entre os grupos de tratamento em relação ao estágio patológico. A distribuição por estádios e pelo GRT segundo Mandard encontra-se abaixo na Tabela 4.8.

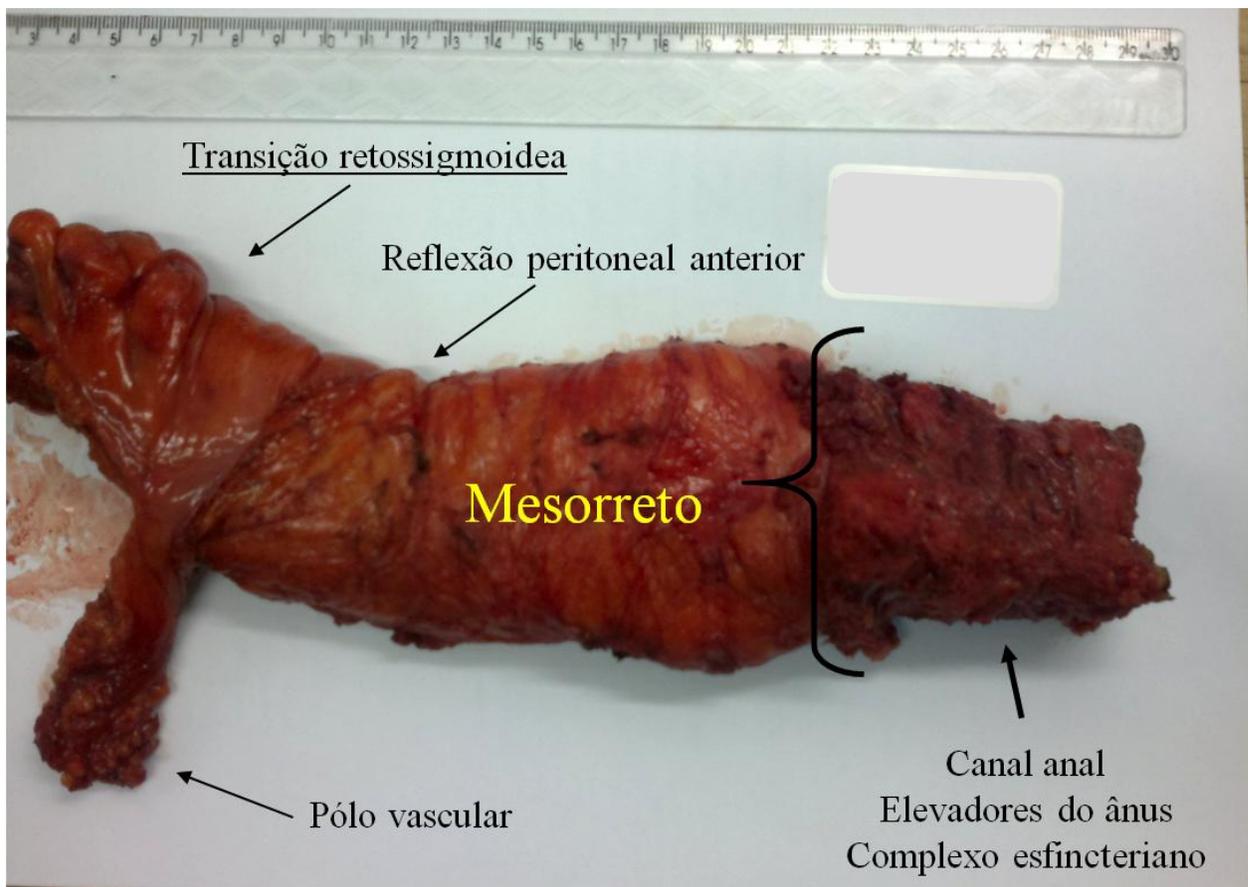
Em relação às margens cirúrgicas, importante variável prognóstica em CR, não houve diferença em relação ao número de casos de positividade de margens radiais entre os dois grupos de tratamento. Cinco pacientes apresentaram margens radiais inferiores a 1 mm entre os 49 pacientes do presente estudo. Não houve pacientes com margens distais comprometidas, nem com margens inferiores a 1,0 cm. Os pacientes do Grupo 1 tiveram em média margens distais mais amplas que os do Grupo 2 (p-valor=0,025).

A qualidade da ressecção cirúrgica foi avaliada pelo Grau de EMT, conforme auditoria do espécime cirúrgico padronizada no INCA, realizado pelos médicos do DIPAT, no qual o grau I corresponde à presença de lacerações profundas na fáscia e gordura mesorretais com exposição da parede retal (ruim). O Grau II corresponde à presença de algumas violações da fáscia mesorretal com exposição de gordura do mesorreto (aceitável), e Grau III um espécime com a fáscia mesorretal íntegra (ideal). Houve equilíbrio entre os grupos de tratamento 1 e 2 quanto ao Grau de EMT (p-valor=1,00). Três pacientes tiveram violações grosseiras do estojo mesorretal (6,1% do total) e 11 (22,8%) tiveram violações discretas, com distribuição similar entre os grupos.

**Tabela 4.8** Resultados anatomopatológicos dos dois grupos de tratamento

Variável	Total N=49 (100%)	Grupo 1 N=24 (100%)	Grupo 2 N=25 (100%)	p-valor
ypTNM				
0	7 (14,3)	5 (20,8)	2 (8,0)	0,552
1	9 (18,3)	5 (20,8)	4 (16,0)	
2a	11 (22,4)	4 (16,6)	7 (28,0)	
2c	3 (6,1)	2 (8,3)	1 (4,0)	
3a	3 (6,1)	2 (8,3)	1 (4,0)	
3b	13 (26,5)	5 (20,8)	8 (32,0)	
3c	1 (2,0)	1 (4,1)	0 (0)	
4a	2 (4,0)	0 (0)	2 (8,0)	
GRT (Mandard)				
1	7 (14,3)	5 (20,8)	2 (8,0)	0,546
2	9 (18,4)	5 (20,8)	4 (16,0)	
3	13 (26,5)	5 (20,8)	8 (32,0)	
4	20 (40,8)	9 (37,5)	11 (44,0)	
GRT (Mandard)				
1+2	16 (32,7)	10 (41,6)	6 (24,0)	0,187
3+4	33 (67,3)	14 (58,4)	19 (76,0)	
Grau de EMT				
I	3 (6,1)	1 (4,2)	2 (8,0)	1,00
II	11 (22,8)	6 (25,0)	5 (20,0)	
III	35 (71,4)	17 (70,8)	18 (72,0)	
MR <1 mm	5 (10,2)	2 (8,3)	3 (12,0)	1,00
Margem distal (cm)	3,0(1-8)	3,9 (1-8)	2,0 (1-5)	<b>0,025</b>

ypTNM: estadiamento anatomopatológico TNM/AJCC 7<sup>a</sup> Ed. após radioquimioterapia; GRT: grau de regressão tumoral; EMT: excisão mesorretal total; MR=margem Radial.



**Figura 4.4** Peça de APR incluindo ressecção do complexo esfíncteriano e EMT Grau III (ausência de violações da fásia mesorretal)

Em relação aos linfonodos, não houve diferença entre os grupos seja em relação ao total de linfonodos ressecados, seja em relação ao total de linfonodos mesorretais ressecados. Também não houve diferença entre os grupos em relação à presença de linfonodos positivos, à localização, ou ao número mediano de linfonodos positivos (Tabela 4.9).

**Tabela 4.9** Comparação das medianas entre os Grupos 1 e 2 em relação aos linfonodos ressecados e positivos

<b>Avaliação Linfonodal</b>	<b>Grupo 1 (Cap) N=24 (100%)</b>	<b>Grupo 2 (5-FU) N=25 (100%)</b>	<b>p-valor</b>
Mediana LNs ressecados (total)	19,5	18,0	0,992
Mediana LNs ressecados mesorreto	8,0	9,0	0,741
Pacientes com LNs +	8 (33,3)	11 (44,0)	0,444
Mediana LNs + por paciente	2,50	2,0	0,931
Pacientes com LNs + mesorretais	7 (29,1)	10 (40,0)	1,00
Pacientes com LNs + mesentéricos	4 (16,6)	1 (4,0)	0,111

LNs: linfonodos; LNs +: linfonodos positivos

Foram avaliadas quatro variáveis histopatológicas associadas a comportamento biológico desfavorável: grau de diferenciação, invasão linfovascular, invasão perineural, e presença de células produtoras de mucina. Foram excluídos da análise os pacientes com resposta patológica completa. Não foi constatada diferença na distribuição dessas variáveis entre os grupos de tratamento (Tabela 4.10).

**Tabela 4.10** Comparação entre os grupos quanto às variáveis histológicas (excluídos os pacientes com resposta patológica completa)

<b>Variável</b>	<b>Total n=42 (100%)</b>	<b>Grupo 1 (Cap) N=19 (100%)</b>	<b>Grupo 2 (5-FU) N=23 (100%)</b>	<b>p-valor</b>
Grau de diferenciação				
1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00
2	41 (97,6)	18 (94,7)	23 (100)	
3	1 (2,4)	1 (5,3)	0 (0)	
LVI	8 (17)	3 (15,8)	5 (21,7)	0,701
PNI	10 (23,8)	6 (31,5)	4 (17,4)	0,494
Mucossecretor	4 (8,5)	1 (5,3)	3 (13,0)	0,609

LVI: Invasão linfovascular; PNI: Invasão perineural.

A presença de linfonodos positivos após RXT/QT neoadjuvante é considerada a variável prognóstica de maior impacto no CR. Verificamos quais outras variáveis apresentaram associação com linfonodos positivos no nosso grupo de pacientes. Encontramos associação significativa de linfonodos positivos com as seguintes outras variáveis: grau de invasão na parede retal (variável T), invasão linfovascular, invasão perineural, e com o CEA basal >3,8 ng/ml e CEA basal >5,5 ng/ml (valores de referência para não fumantes e fumantes utilizados pelo laboratório de análises clínicas no INCA/HCI). Não houve associação de linfonodos positivos com o CEA após tratamento neoadjuvante, com o braço de tratamento ou com a produção de mucina (Tabela 4.11). Apenas quatro pacientes apresentaram CEA com valor acima ao de referência (3,8 ng/ml) após o tratamento neoadjuvante.

Pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante com RXT/QT apresentaram GRT variável na peça cirúrgica, que foi classificado de acordo com a escala de Mandard. Avaliamos se a presença de boa resposta na classificação de Mandard (ausência de neoplasia residual, Mandard 1; ou raros focos de células neoplásicas residuais, Mandard 2), teve associação com alguma variável pré-tratamento, quando comparados ao grupo de pacientes com resposta não boa (Mandard 3 ou 4)(Tabela 4.12). Também verificamos possível associação de resposta boa *versus* não boa em relação ao estadiamento após a RXT/QT neoadjuvantes e em relação a outras variáveis anatomopatológicas.

Foi encontrada associação positiva de resposta boa com o valor de CEA baixo no período de inclusão (p-valor=0,001), e com estágio clínico antes do tratamento neoadjuvante. Pacientes com estádios clínicos 1 e 2 tiveram maior frequência de resposta boa em relação aos pacientes do estágio clínico 3 (p-valor=0,032). Localização do tumor, índice de massa corpórea (IMC), invasão do canal anal, idade, sinal de invasão venosa extramural (EMVI), e dosagem de hemoglobina basal (Hg), não tiveram associação com GRT.

**Tabela 4.11** Variáveis clinicopatológicas e sua associação com LNs positivos na peça

Variável	LN + N=19 (100%)	LN – N=30 (100%)	p-valor
CEA basal >3,8 ng/ml	14 (73,7)	12 (40,0)	<b>0,021</b>
CEA basal >5,5 ng/ml	13 (68,4)	11 (36,6)	<b>0,049</b>
CEA pré-op >3,8 ng/ml	3 (16,7)	1 (3,3)	0,142
CEA pré-op >5,5 ng/ml	2 (11,1)	1 (3,3)	0,547
Grupo			
1 (Cap)	8 (42,1)	16 (53,3)	0,440
2 (5-Fu)	11 (57,9)	14 (46,7)	
EMVI RNM basal			
Sim	15 (78,9)	9 (30,0)	<b>0,001</b>
Não	4 (21,1)	21 (70,0)	
EMVI RNM pós-RXT/QT			
Sim	14 (73,7)	5 (16,7)	<b>&lt;0,001</b>
Não	5 (26,3)	25 (83,3)	
ypT			
0	0 (0)	7 (23,3)	<b>0,037</b>
1	0 (0)	2 (6,7)	
2	4 (21,0)	7 (23,3)	
3	14 (73,7)	11 (36,7)	
4b	1 (5,3)	3 (10,0)	
LVI			
Sim	7 (36,8)	1 (3,6)	<b>0,005</b>
Não	12 (63,2)	27 (96,4)	
PNI			
Sim	8 (42,1)	2 (7,1)	<b>0,009</b>
Não	11 (57,9)	26 (92,9)	
Mucossecretor			
Sim	2 (10,5)	2 (7,1)	1,00
Não	17 (89,5)	26 (92,9)	

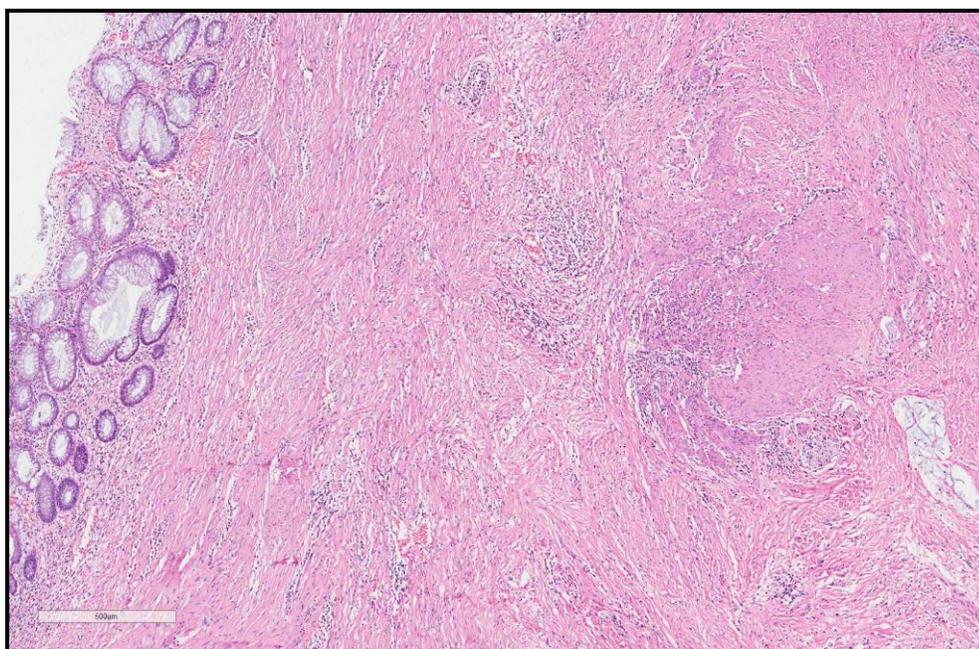
LN+:Linfonodo positivo; LN-: Linfonodo negativo; CEA: antígeno carcinoembrionário; EMVI: invasão venosa extramural; ypT: grau de invasão da parede retal após RXT/QT; LVI: invasão linfovascular; PNI: invasão perineural.

**Tabela 4.12** Associação de variáveis com grau de regressão tumoral na peça

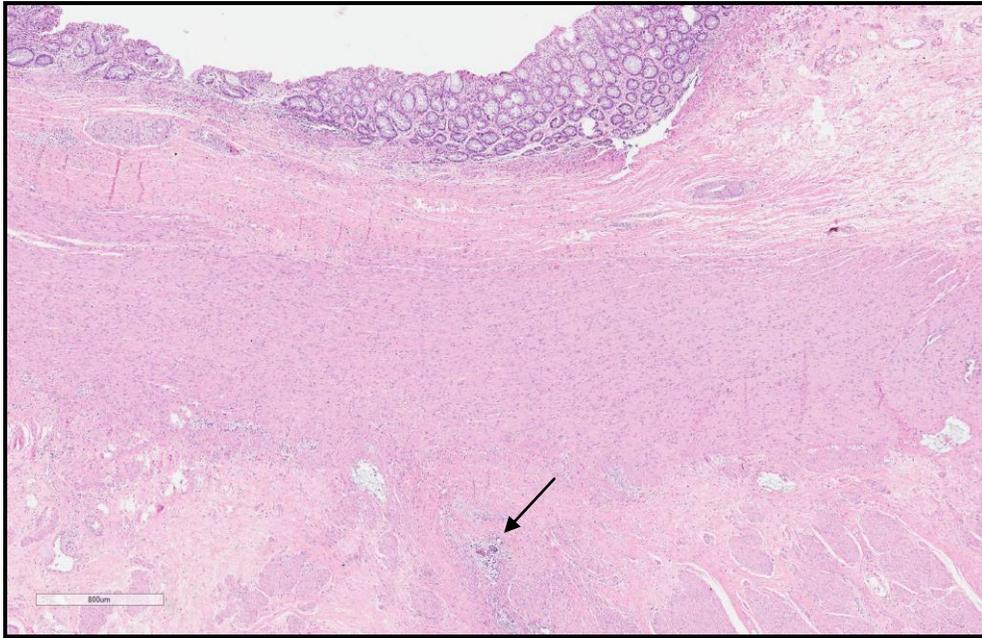
Variáveis	GRT 1 e 2 N=16 (100%)	GRT 3 e 4 N=33 (100%)	p-valor
<b>CEA basal &gt;3,8 ng/ml(n=26)</b>	3 (18,8)	23 (69,7)	<b>0,002</b>
<b>CEA basal &gt;5,5 ng/ml(n=24)</b>	3 (18,8)	21 (63,6)	<b>0,005</b>
<b>IMC&gt;30 (n=12)</b>	4 (25,0)	8 (24,2)	1,00
<b>Localização</b>			
Reto baixo(n=24)	8 (50)	16 (48,4)	0,921
Reto médio(n=25)	8 (50)	17 (51,2)	
<b>Invasão do canal anal</b>			
Sim(n=12)	3 (18,7)	9 (27,2)	0,726
Não(n=37)	13 (81,3)	24 (72,8)	
<b>Estádio clínico basal*</b>			
1 e 2 (n=20)	10 (62,5)	10 (30,3)	<b>0,032</b>
3 (n=29)	6 (37,5)	23 (69,7)	
<b>EMVI RNM basal (n=24)</b>	5 (31,2)	19 (57,5)	0,259
<b>RDW basal (n=46)</b>	16 (100)	30 (96,7)	___**
<b>CEA pós &gt;3,8 ng/ml(n=4)</b>	0 (0)	4 (12,5)	0,286
<b>Braço de tratamento</b>			
Grupo 1 (Cap; n=24)	10 (62,5)	14 (42,4)	0,187
Grupo 2 (5-Fu; n=25)	6 (37,5)	19 (57,6)	
<b>EMVI RNM pós (n=19)</b>	2 (12,5)	17 (51,5)	<b>0,025</b>
<b>Persistência RDW (n=31)</b>	5 (31,2)	26 (78,8)	<b>0,004</b>
<b>Intervalo RXT-Ressecção</b>			
<67dias(n=26)	7 (43,8)	19 (57,8)	0,363
>67dias(n=23)	9 (56,2)	14 (42,2)	
<b>Invasão perineural (n=10)</b>	0 (0)	10 (30,3)	<b>0,022</b>
<b>Invasão linfovascular (n=8)</b>	0 (0)	9 (24,2)	0,084
<b>Margem Radial &lt;1,0 mm(n=5)</b>	0 (0)	5 (15,1)	0,158
<b>Preservação esfinteriana</b>	15 (93,8)	25 (75,0)	0,402

CEA: antígeno carcinoembrionário; IMC: índice de massa corpórea; EMVI: invasão venosa extramural; RDW: restrição à difusão de água no tumor. \* Estádio clínico pela RNM no período de rastreamento. \*\* Apenas um paciente não apresentava RDW na RNM basal.

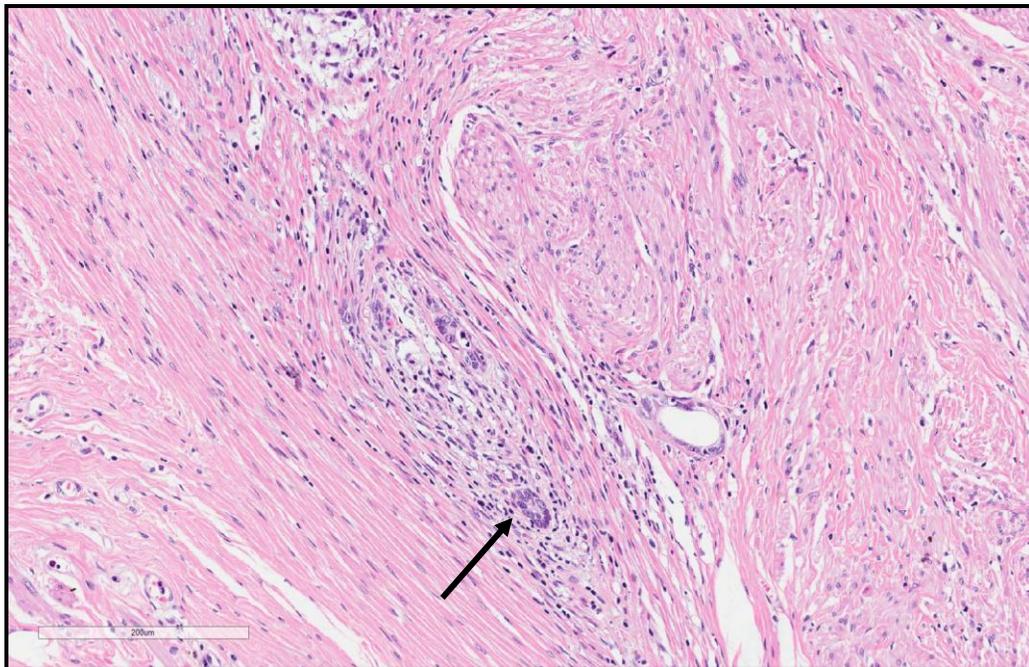
Quanto às variáveis identificadas no estadiamento após o tratamento neoadjuvante, o CEA, diferente da dosagem pré-tratamento, não teve associação com GRT (p-valor=0,286). Poucos pacientes (n=4) apresentaram dosagem de CEA após RXT/QT acima do valor de referência de 3,8 ng/ml, sendo que nenhum destes apresentou boa resposta (Mandard 1 ou 2). Pacientes que ainda apresentavam sinais de EMVI na RNM após o tratamento com RXT/QT tiveram menor frequência de resposta boa na peça (p-valor=0,024). A maior parte dos pacientes (97,8%) apresentava restrição à difusão de água na região do tumor (RDW) na RNM basal, realizada dentro de 28 da data de inclusão no estudo. Após a RXT/QT, 36,7% dos pacientes não apresentavam restrição à difusão de água (RDW). Pacientes com resolução completa da restrição à difusão de água após o tratamento neoadjuvante tiveram maior frequência de resposta boa (GRT 1 ou 2) na peça (p-valor=0,004).



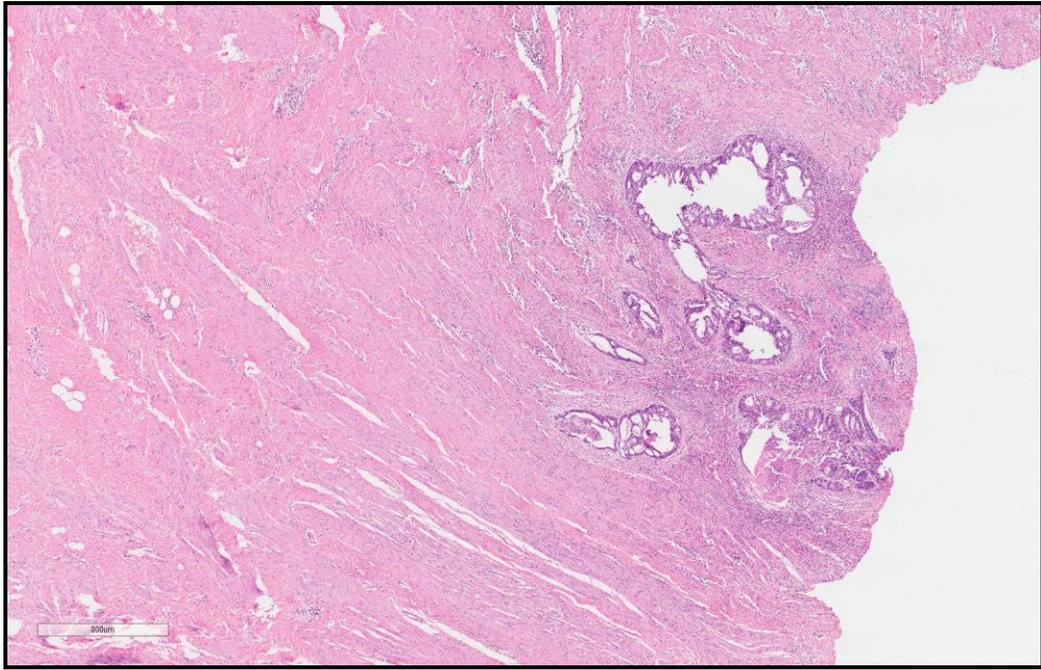
**Figura 4.5** Cortes histológicos de parede retal exibindo extensa fibrose e infiltrado inflamatório crônico; ausência de neoplasia residual - GRT 1 (HE)



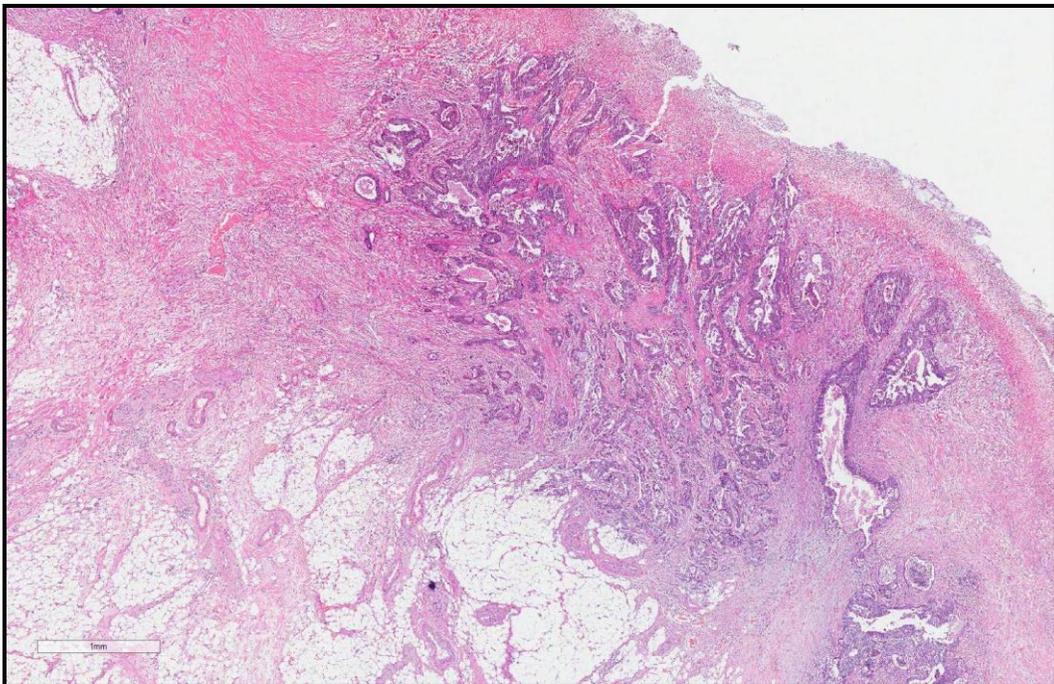
**Figura 4.6** Cortes histológicos de parede retal exibindo raros focos de adenocarcinoma (seta) em meio a extensa fibrose - GRT 2 (HE)



**Figura 4.7** Cortes histológicos de parede retal do mesmo paciente da figura 4.6 em maior aumento, mostrando raros focos de adenocarcinoma (seta) em meio a extensa fibrose - GRT 2 (HE)



**Figura 4.8** Cortes histológicos de parede retal exibindo adenocarcinoma residual com predomínio de fibrose - GRT 3 (HE)



**Figura 4.9** Cortes histológicos de adenocarcinoma infiltrando toda a parede retal - grande quantidade de glândulas neoplásicas residuais - GRT 4 (HE)

No que se refere às outras variáveis histopatológicas, pacientes com GRT 3 ou 4 apresentavam com maior frequência invasão perineural (p-valor= 0,022) e linfovascular (p-valor=0,084). Nenhum dos pacientes com GRT 2 apresentava presença de invasão linfovascular ou perineural. Não houve associação estatística de GRT com margem radial comprometida, embora nenhum paciente com resposta boa tenha tido margem <1,0 mm. Apenas um dos 16 pacientes com resposta boa foi submetido à APR.

Uma importante variável prognóstica cirúrgica e anatomopatológica em CR é a presença de margens radiais positivas. Consideramos positivas as margens radiais inferiores a 1,0 mm. Cinco pacientes apresentaram essa característica. Verificamos a existência de associação de margens radiais positivas com outras características encontradas nos exames de estadiamento, com algumas variáveis cirúrgicas, e com outras variáveis anatomopatológicas. Não encontramos no grupo de pacientes em estudo alguma variável cirúrgica ou anatomopatológica que estivesse associada à positividade de margens. Pacientes com sinais de acometimento da fáscia mesorretal na RNM apresentam maior probabilidade de margens radiais comprometidas, assim como os pacientes com tumores do reto inferior em relação aos do reto médio. No nosso estudo, a única variável que teve associação com a presença de margem radial <1,0 mm na peça cirúrgica foi a presença de sinais de acometimento da fáscia mesorretal na RNM após o tratamento neoadjuvante (p-valor=0,017). A presença desse sinal na RNM basal teve associação limítrofe com a positividade da margem radial (p-valor=0,054). Não houve diferença significativa na positividade de margens radiais no grupo de pacientes com tumor de reto inferior comparado ao de reto médio (p-valor=0,189). Apenas um paciente sem acometimento da fáscia mesorretal à RNM apresentou margem radial positiva, assim como apenas um entre os pacientes com tumor de reto médio.

**Tabela 4.13** Associação de variáveis com margem radial comprometida (<1,0 mm)

Variável	MR positiva n=5 (100%)	MR negativa n=44 (100%)	p-valor
Grupo 1 (Cap; n=24)	2 (40,0)	22 (50,0)	1,00
Grupo 2 (5-FU; n=25)	3 (60,0)	22 (50,0)	
Localização no reto			0,189
Baixo (n=24)	4 (80,0)	20 (45,5)	
Médio (n=25)	1 (20,0)	24 (54,5)	
IMC			1,00
≤30	4 (80%)	33 (75%)	
>30	1 (20%)	11 (25%)	
CEA basal (ng/ml)	8,6	3,5	0,137
CEA pós-RXT/QT (ng/ml)	3,0	2,0	0,389
Canal Anal acometido			0,584
Sim (n=12)	2 (40,0)	10 (22,7)	
Não (n=37)	3 (60,0)	34 (77,3)	
Estádio RNM basal			0,489
1	0 (0)	2 (4,6)	
2	1 (20,0)	17 (38,6)	
3	4(80,0)	25 (56,8)	
EMVI RNM basal			0,189
Sim(n=24)	4 (80,0)	20 (45,4)	
Não(n=25)	1 (20,0)	24 (54,5)	
EMVI RNM pós-RXT/QT			0,067
Sim (n=18)	4 (80,0)	14 (31,8)	
Não (n=31)	1 (20,0)	30 (68,2)	
Fáscia mesorretal RNM basal (n=18)	4 (80,0)	14 (31,8)	0,054
Fáscia mesorretal RNM pós- RXT/QT(n=13)	4 (80,0)	9 (21,4)	<b>0,017</b>
Intervalo RXT-Ressecção			0,655
≥67dias(n=26)	2(60,0)	24 (54,5)	
>67dias(n=23)	3(40,0)	20 (55,5)	
Preservação esfinteriana			0,143
Sim (n=41)	3(60,0)	38 (86,3)	
Não (n=8)	2(40,0)	6 (13,7)	
Acesso cirúrgico			0,245
Videolaparoscópico	1 (20,0)	21(47,7)	
Videoassistido	1( 20,0)	12 (27,3)	
Aberto	3 (60,0)	10 (22,7)	

Variável	MR positiva n=5 (100%)	MR negativa n=44 (100%)	p-valor
Tipo de Operação			
RAR (n=35)	3 (60,0)	32 (72,7)	0,281
Interesfincteriana (n=6)	0 (0)	6 (13,6)	
RAP (n=8)	2 (40,0)	6 (13,6)	
EMT			
1	1 (20,0)	2 (4,6)	0,339
2	1 (20,0)	10 (22,7)	
3	3 (60,0)	32 (72,7)	
PNI (n=10)	2 (40,0)	8 (19,0)	0,285
LVI (n=8)	1 (20,0)	7 (15,9)	1,00

MR: margem radial; IMC: índice de massa corpórea; CEA; antígeno carcinoembrionário; RNM: ressonância nuclear magnética; EMVI: invasão venosa extramural; RAR: ressecção anterior de reto; EMT: grau de excisão mesorretal total; PNI: invasão perineural; LVI: invasão linfovascular.

Foi realizada estimativa da taxa de regressão de estágio clínico tomando como referência o estadiamento inicial por RNM e EcoE, comparado ao estágio patológico final na peça, ambos utilizando o estadiamento da AJCC/TNM 7ª Edição.

Quando comparado o estágio clínico inicial pela RNM ao estágio patológico final após tratamento neoadjuvante dos 49 pacientes operados, 27 (55,1%) dos pacientes apresentaram regressão de estágio clínico, mas não houve diferença entre os dois grupos de tratamento (58,3% no grupo 1 *versus* 52,0% no grupo 2, p-valor =0,656). Quando avaliada isoladamente a variável T, a regressão foi mais frequente no Grupo 1 (54,2%) do que no Grupo 2 (36,0%), sem significância estatística (p-valor=0,201). Já a regressão do *status* linfonodal foi praticamente idêntica entre os dois grupos (50% *versus* 48%, p-valor=0,889).

Já quando utilizamos a EcoE como exame de estadiamento inicial, a taxa de regressão de estágio clínico para o estágio patológico após o tratamento neoadjuvante foi novamente mais frequente no grupo da capecitabina (52,2% *versus* 29,2%), sem diferença estatisticamente significativa (p-valor=0,108). Utilizando como referência o exame de EcoE basal, assim como quando utilizado a RNM, a regressão da variável T foi mais frequente no Grupo 1 (capecitabina) do que no Grupo 2 (5-FU), também sem

chegar a diferença estatística (47,8% vs. 29,2%, p-valor=0,188). A regressão do *status* linfonodal pela EcoE (variável N) foi idêntica nos dois Grupos. Cabe ressaltar que quando avaliada pela EcoE, a taxa de regressão da variável N foi muito mais baixa nos dois grupos (17,4% vs. 16,7%, p-valor=1,00) do que a taxa de regressão linfonodal quando a referência foi a RNM basal (50% vs. 48%, p-valor=0,889).

**Tabela 4.14** Número de pacientes com regressão do estágio clínico inicial para o estágio patológico

<b>Método de avaliação inicial</b>	<b>Total N=49 (100%)</b>	<b>Grupo 1 (Cap) N=24 (100%)</b>	<b>Grupo 2 (5-Fu) N=25 (100%)</b>	<b>p-valor</b>
<b>RNM* vs. Patologia</b>				
Estádio AJCC	27 (55,1)	14 (58,3)	13 (52,0)	0,656
T	22 (44,9)	13 (54,2)	9 (36,0)	0,201
N	24 (49,0)	12 (50,0)	12 (48,0)	0,889
<b>EcoE* vs. Patologia</b>				
Estádio AJCC	19 (40,4)	12 (52,2)	7 (29,2)	0,108
T	18 (38,3)	11 (47,8)	7 (29,2)	0,188
N	8 (17,0)	4 (17,4)	4 (16,7)	1,00

RNM: ressonância nuclear magnética; EcoE: ecoendoscopia; AJCC: American Joint Committee on Cancer. \*Exame de imagem basal.

#### 4.6 Análise de Sobrevida Livre de Doença

Dois pacientes apresentaram suspeita de progressão de doença sistêmica (hepática) durante o estadiamento pré-operatório (após o tratamento neoadjuvante). Esses dois pacientes receberam tratamento cirúrgico simultâneo do tumor e das lesões hepáticas, que foram confirmadas como metástases. Durante um seguimento mediano de 15 meses, sete outros pacientes, chegando a um total de nove pacientes, apresentaram progressão de doença local ou sistêmica. O local e a data de recidiva encontram-se expostos no Quadro 4.3.

**Quadro 4.3** Tipo, local e data de recidiva dos pacientes com progressão de doença

Número do paciente no estudo	Tipo de recidiva	Local da recidiva	Intervalo após ressecção
2	Local e sistêmica	Canal Anal e linfonodo inguinal	9 meses
9	Sistêmica	Pulmonar e hepática	11 meses
16	Local e sistêmica	Pelve e pulmonar	3 meses
18	Sistêmica	Pulmonar	Não foi operada
20	Sistêmica	Pulmonar	12 meses
22	Sistêmica	Pulmonar	12 meses
33	Sistêmica	Hepática	Na ressecção
36	Sistêmica	Hepática	Na ressecção
48	Sistêmica	Pulmonar	2 meses

Mesmo com o seguimento curto, algumas variáveis estiveram associadas à recidiva. Entre as variáveis pré-operatórias, apenas a presença de EMVI de grandes vasos antes do tratamento e a EMVI após o tratamento neoadjuvante tiveram associação negativa com sobrevida livre de recorrência. Entre as variáveis pós-operatórias, apenas a presença de invasão perineural teve associação com progressão de doença (Tabela 4.18).

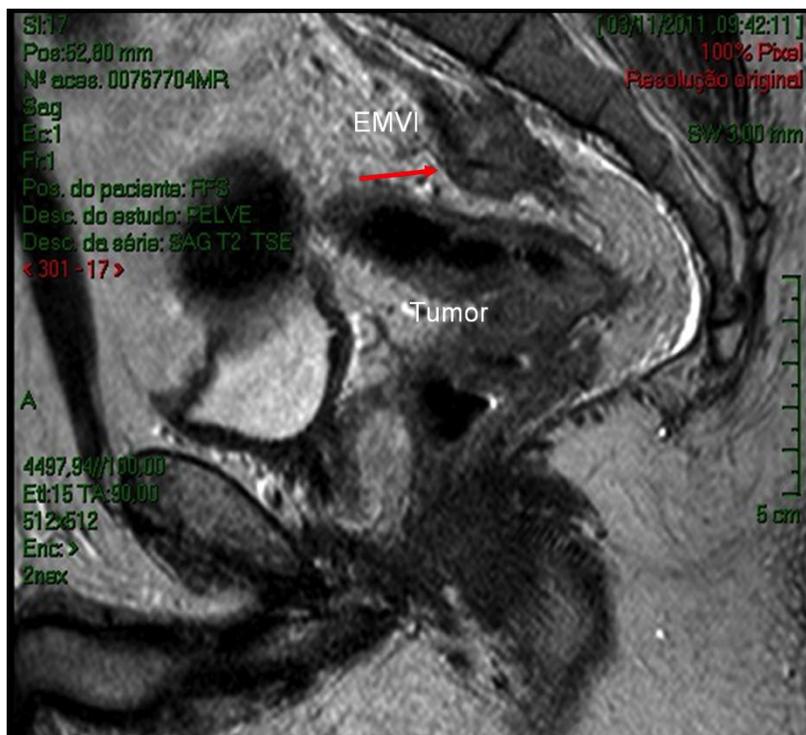
**Tabela 4.15** Associação de variáveis com recidiva local e/ou sistêmica

Variável	Total de pacientes N=50 (100%)	Pacientes com Progressão N=9 (18%)	p-valor
CEA Basal <3,8 ng/ml >3,8 ng/ml	23 (48,9) 24 (51,1)	2 (8,7) 4 (16,7)	0,358
Estadiamento basal 1 e 2a 3b e 3c	20 (42,5) 27 (57,5)	2 (10,0) 4 (14,8)	0,714

Variável	Total de pacientes (N=50)	Pacientes com Progressão (N=9)	p-valor
EMVI RNM basal			
Sim	24 (48,0)	7 (29,1)	0,069
Não	26 (52,0)	2 (7,7)	
EMVI grandes vasos RNM basal			
Sim	6 (12,0)	4 (66,6)	<b>0,007</b>
Não	44 (88,0)	5 (11,3)	
EMVI RNM pós-RXT/QT			
Sim	19 (38,0)	7 (36,8)	<b>0,018</b>
Não	31 (62,0)	2 (6,5)	
Persistência RDW			
Sim	31 (63,2)	6 (19,3)	0,704
Não	18 (36,8)	3 (16,6)	
Grupo de tratamento			
1(Cap)	25 (51,0)	4 (16,0)	0,725
2(5-Fu)	24 (49,0)	5 (20,8)	
Tipo de Operação			
RAR	35 (71,4)	5 (14,2)	0,156
Interesfincteriana	6 (12,2)	0 (0)	
APR	8 (16,3)	3 (37,5)	
ypT			
0	7 (14,6)	0 (0)	0,098
1	2 (4,2)	0 (0)	
2	10 (20,8)	0 (0)	
3	25 (52,1)	6 (24,0)	
4b	4 (8,3)	2 (50,0)	
ypN			
0	29 (60,4)	2 (6,9)	0,080
1a	8 (16,7)	2 (25,0)	
1b	7 (14,6)	2 (28,5)	
2a	2 (4,2)	1 (50,0)	
2b	2 (4,2)	1 (50,0)	
LVI			
Não	38 (82,6)	7 (18,4)	0,613
Sim	8 (17,4)	2 (25,0)	
PNI			
Não	39 (79,6)	3 (8,3)	<b>0,007</b>
Sim	10 (20,0)	6 (60,0)	
Tumor mucossecretor			
Não	42 (91,3)	7 (16,7)	0,548
Sim	4 (8,7)	1 (25,0)	

CEA: antígeno carcinoembrionário; EMVI: invasão venosa extramural; RNM: ressonância nuclear magnética; RDW: restrição à difusão de contraste; RAR: ressecção anterior de reto; APR: amputação abdominoperineal de reto; ypT: grau de invasão da parede retal patológica

após tratamento neoadjuvante; ypN: estágio linfonodal patológico após tratamento neoadjuvante; LVI: invasão linfovascular; PNI: invasão perineural.

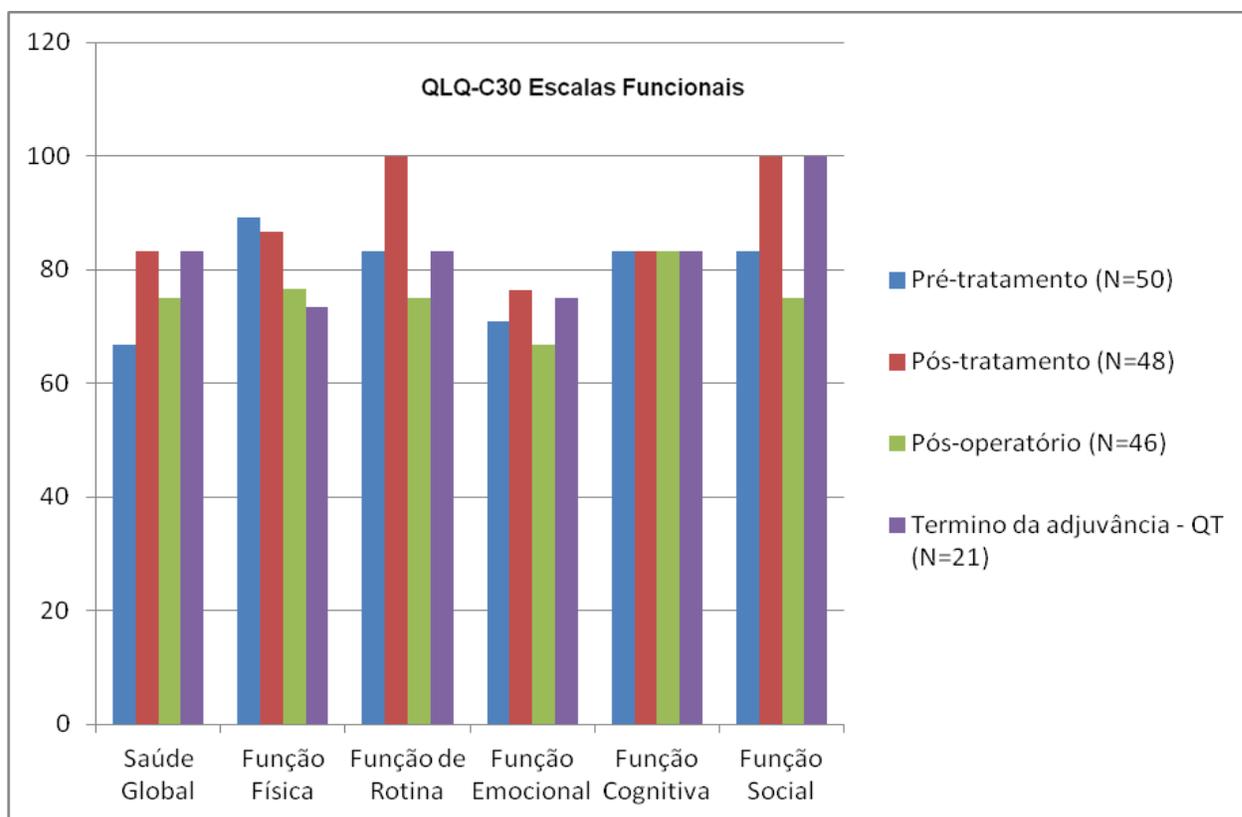


**Figura 4.10** Exame de RNM no plano sagital mostrando EMVI de grande vaso

#### 4.7 Qualidade de Vida

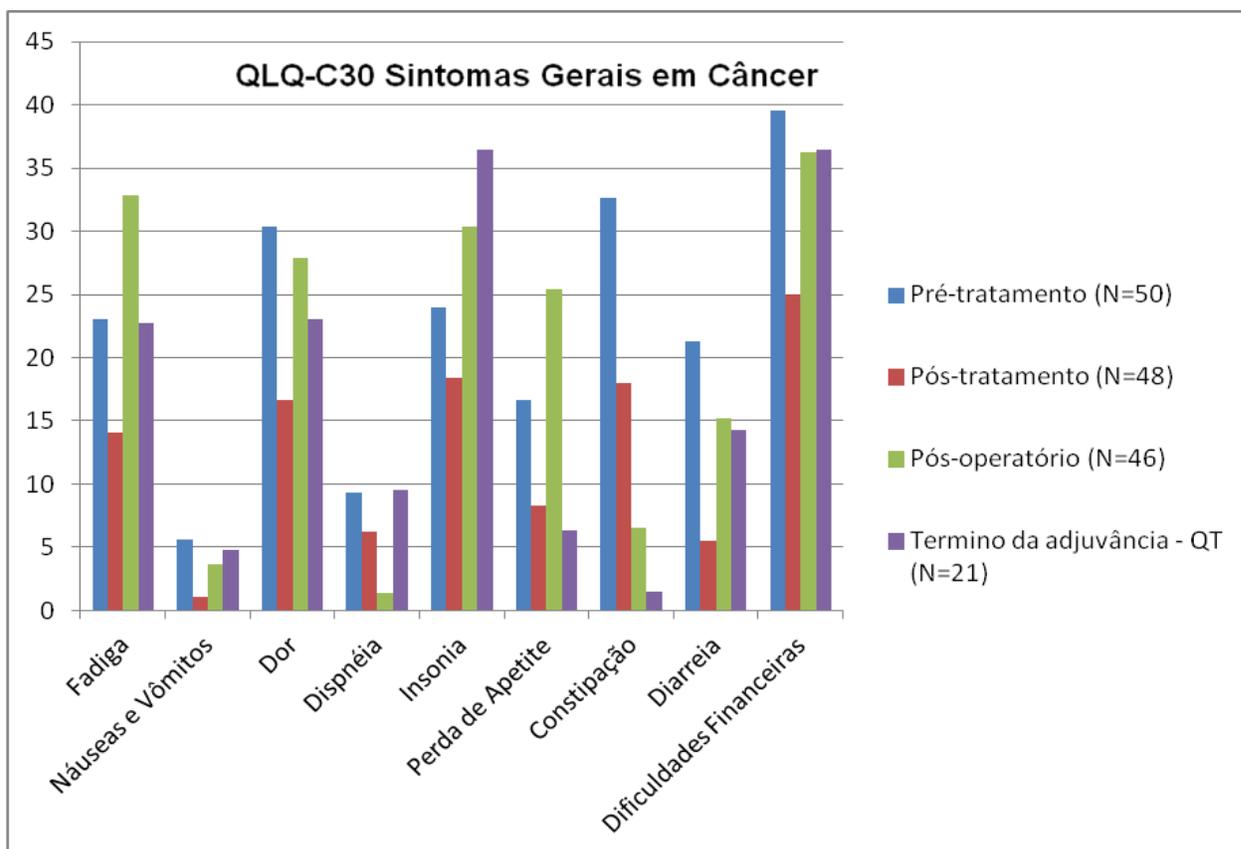
Os 50 pacientes incluídos no estudo responderam aos questionários de qualidade de vida QLQ-C30 e CR 38 antes do início de tratamento, na visita 1 (V1). Nessa aferição inicial, houve preenchimento universal de quase todas as questões, com exceção dos itens relacionados à sexualidade. Não houve preenchimento quanto ao item de satisfação sexual em 46% dos pacientes, e de problemas sexuais femininos por 15 entre as 27 pacientes (55,6%). Os pacientes apresentaram bom desempenho nas escalas funcionais (acima de 70% da pontuação possível), com exceção da escala de saúde global (66,6%), perspectivas futuras (33,3%), satisfação sexual (66,6%) e função

sexual (16,6%). Não houve diferença significativa entre os dois grupos de tratamento em relação à pontuação em nenhuma das dez escalas funcionais, ou nas 17 escalas de sintomas ou problemas.



**Gráfico 4.1** Pontuação mediana das escalas funcionais em câncer nos pacientes do estudo em quatro fases do tratamento

Após o tratamento neoadjuvante e antes da operação, na visita 10 (V10), 48 pacientes preencheram os questionários. Uma proporção ainda menor respondeu às perguntas sobre satisfação sexual (39,5%), e apenas sete pacientes responderam quanto a problemas sexuais femininos.



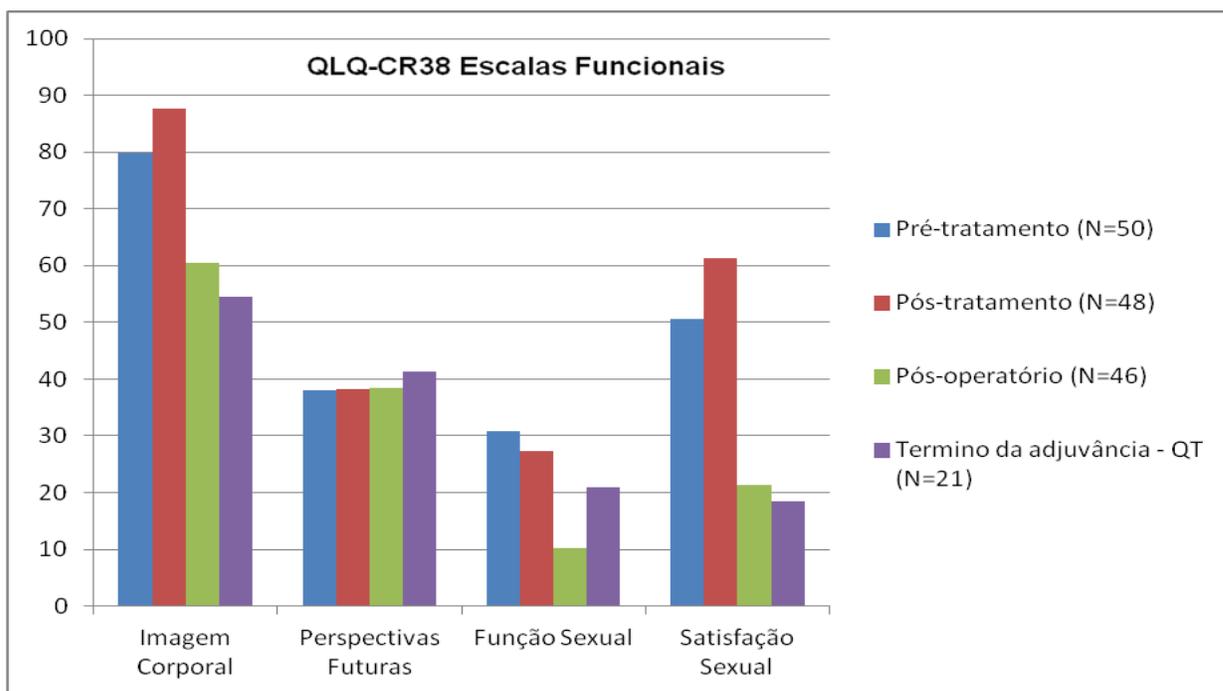
**Gráfico 4.2** Pontuação média das escalas de sintomas gerais em câncer nos pacientes do estudo em quatro fases do tratamento

Após o tratamento neoadjuvante, houve melhora das pontuações de quatro das seis escalas funcionais do QLQ-C30, mas apenas em uma escala funcional específica (imagem corporal). Houve melhora dos sintomas de cansaço, dor, constipação, perda de peso e sintomas de defecação. Houve piora apenas nos problemas sexuais femininos e problemas relacionados a estoma, embora apenas cinco pacientes possuíam estoma nesta ocasião. Também não houve diferença entre os grupos de tratamento em nenhuma das escalas.

Um a dois meses após a operação (V12), 46 pacientes preencheram os questionários, antes do início da quimioterapia adjuvante. Houve piora na pontuação de cinco das seis escalas funcionais do QLQ-C30 (exceto função cognitiva), e piora da imagem corporal, da função sexual e satisfação sexual, embora apenas 14 pacientes (30,4%) tenham respondido às questões referentes a esse tema. Houve piora dos sintomas de cansaço, dor, insônia, dificuldades financeiras, problemas miccionais,

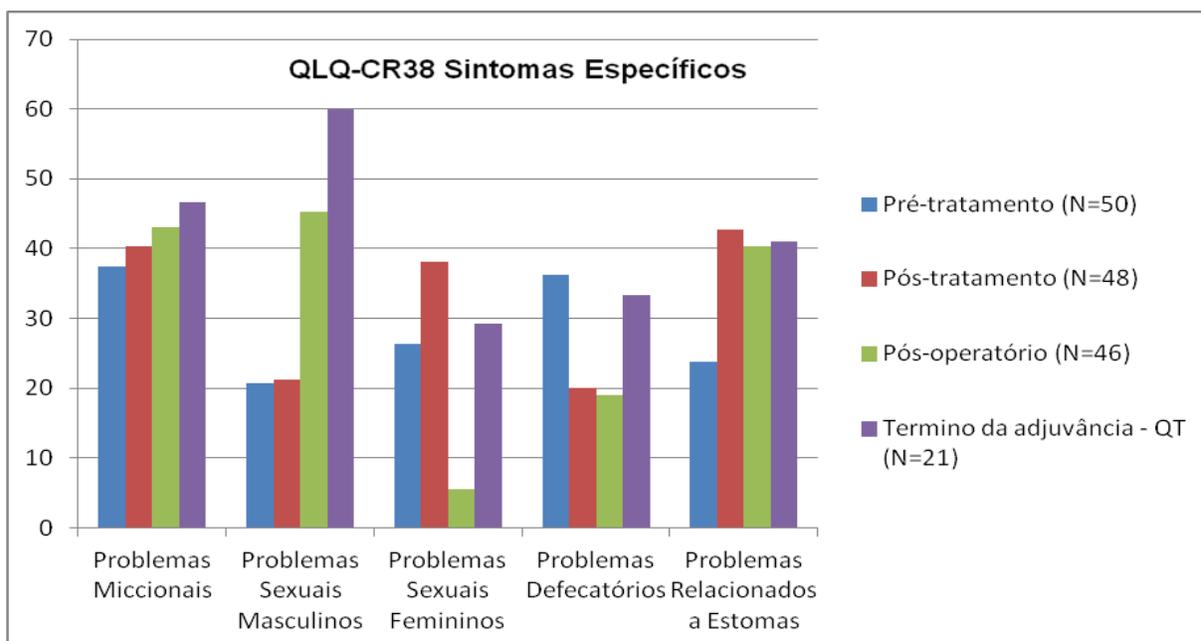
problemas relacionados à quimioterapia, problemas sexuais masculinos, problemas relacionados a estoma, e perda de peso. Houve redução apenas nos problemas sexuais femininos, entre aquelas que responderam a esta questão.

Após o término da quimioterapia adjuvante (FU1), aproximadamente oito meses após a operação, apenas 21 pacientes estiveram aptos a preencher os questionários (pacientes sem progressão de doença e que encerraram a quimioterapia adjuvante). Após esse intervalo da operação, houve melhora da pontuação em quatro das seis escalas funcionais (saúde global, funções de rotina, emocional e social), e redução nos sintomas de fadiga, dor e perda de peso, além de redução das queixas de problemas relacionados à quimioterapia e a estomas. Houve piora nos sintomas sexuais masculinos e femininos e problemas de defecação, quando comparados à V12, embora apenas cinco homens e quatro mulheres responderam a esses itens. As perspectivas futuras tiveram pontuações semelhantes nas quatro aferições. Os problemas ou sintomas que apresentaram maior pontuação (maior severidade) foram os miccionais e sexuais masculinos, seguidos por insônia, problemas financeiros, problemas de defecação e os relacionados a estoma.

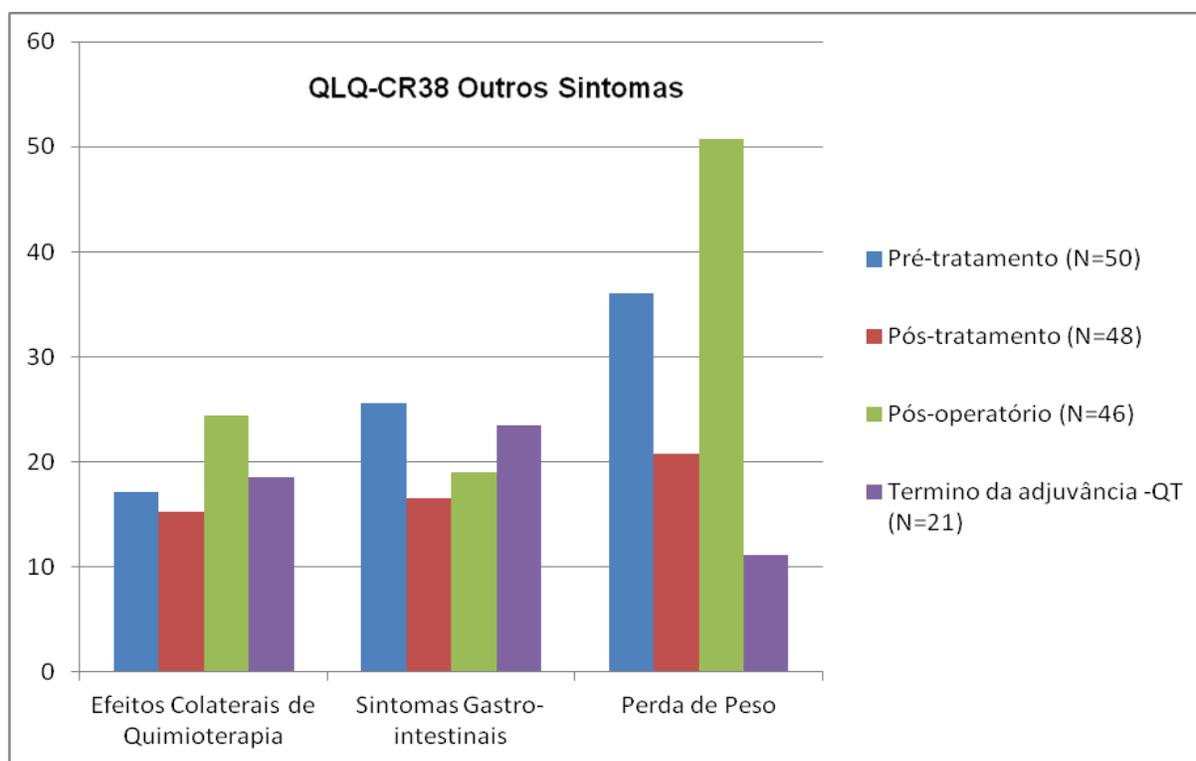


**Gráfico 4.3** Pontuação média das escalas funcionais específicas em câncer colorretal

nos pacientes do estudo em quatro fases do tratamento.



**Gráfico 4.4** Pontuação média das escalas de sintomas específicos em câncer colorretal nos pacientes do estudo em quatro fases do tratamento



**Gráfico 4.5** Pontuação média das escalas de outros sintomas em câncer colorretal nos pacientes do estudo em quatro fases do tratamento

# **DISCUSSÃO**

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Características dos pacientes

O nosso estudo teve desenho prospectivo e randomizado, com previsão de inclusão de 96 pacientes, 48 em cada grupo. Apesar de todos os esforços do grupo multidisciplinar envolvido, ao longo desses dois anos de mestrado, fomos capazes de incluir 60 pacientes (62,5% da amostra). Na randomização, houve estratificação apenas entre os tumores em relação à localização tumoral (baixo e médio), para que não houvesse diferença entre os grupos na análise de preservação esfinteriana e qualidade de vida. De fato, os dois grupos tiveram pareamento em relação a todas as características clínicas e epidemiológicas estudadas com exceção da raça, com maior frequência da raça branca no grupo da capecitabina. No Brasil, entre os aproximadamente 90 milhões de autointitulados brancos pelo censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) do ano 2000, cerca de um terço é afrodescendente e outro terço descendente de ameríndios (PENA SDJ, 2005). Além disso, em populações brasileiras existe uma sobreposição da ancestralidade genética medida pelo Índice de Ancestralidade Africana (IAA) quando se comparam indivíduos classificados por observadores em brancos, negros ou pardos, baseados em características de aparência física, tais como: pigmentação da pele na porção medial do braço, cor e textura do cabelo, forma do nariz e dos lábios, e cor dos olhos (PARRA e *cols.*, 2003). Na região Sudeste ocorre o maior nível de mistura populacional do Brasil, informação baseada na análise de dez loci informativos de ancestralidade, os MIAs, que mostram 32% de ancestralidade africana em brancos e 49% de ancestralidade europeia em pretos (ALVES-SILVA e *cols.*, 2000). Baseado nesses estudos, consideramos pouco relevante a diferença encontrada na distribuição por raças dos indivíduos no nosso estudo.

O nosso critério de inclusão de idade foi amplo, permitindo a inclusão de indivíduos entre 18 e 80 anos. A mediana de idade no estudo, de 58 anos, é representativa da população na qual incide o CR, e é idêntica à mediana de idade dos pacientes tratados com RXT/QT por CR no nosso controle histórico (OLIVEIRA MLL, 2012). Entretanto, ao excluirmos pacientes com comorbidades significativas ou mal

controladas, e ainda pacientes com pior *performance status* ( $PS \geq 2$ ), selecionamos um grupo de pacientes que foi capaz de tolerar muito bem o tratamento. Cabe ressaltar que apenas 2% dos pacientes tratados com RXT/QT neoadjuvante seguida de ressecção do reto no INCA entre 2002 e 2009 tinham  $PS \geq 2$  à matrícula, o que reflete o fato de que grande parte dos pacientes com CR localmente avançado apresentam estado geral preservado, e também que os pacientes com comorbidades significativas ou mal controladas, e ainda que pacientes com *performance status* comprometido, não são habitualmente elegíveis para o tratamento neoadjuvante combinado de RXT/QT (OLIVEIRA MLL, 2012). No nosso estudo, todos os pacientes completaram o tratamento neoadjuvante, e tivemos apenas um paciente com toxicidade grau três (diarreia e dor abdominal), mas que conseguiu terminar o tratamento proposto. Podemos afirmar que, em pacientes com as características da nossa amostra, ambos os esquemas neoadjuvantes são bem tolerados. Isto está de acordo com resultados de estudo alemão, em que no esquema neoadjuvante (pré-operatório) 92% dos pacientes completaram a radioterapia e 89% completaram a quimioterapia, mas apenas 50% completaram o tratamento adjuvante (pós-operatório) com RXT/QT (SAUER R e cols., 2004).

## 5.2 Características dos tumores

Para o estudo da eficácia do tratamento neoadjuvante, selecionamos pacientes com tumores até 10 da MA, excluindo dessa forma pacientes com tumores intraperitoneais, nos quais o comportamento se assemelha aos tumores de cólon, com possibilidade de disseminação celômica, e possibilidade de enterite actínica por irradiação do intestino delgado, no caso de extensão cranial do campo de radioterapia. O estudos randomizados multicêntricos alemães comparando tratamento pré-operatório com RXT/QT *versus* tratamento pós-operatório (SAUER R e cols., 2004) e comparando capecitabina *versus* 5-FU (HOFHEINZ RD e cols., 2012), incluíram pacientes com tumores até 16 cm da MA. Já o estudo coreano randomizado comparando capecitabina concomitante à radioterapia neoadjuvante com adjuvante considerou apenas tumores

até os 10 cm da MA (PARK JP e cols., 2011). O nosso critério de inclusão do limite distal até 10 cm da MA evitou a inclusão de tumores localizados no reto intraperitoneal e transição retossigmoideana, que são desprovidos de mesorreto nas paredes laterais e anterior. Embora alguns pacientes tenham acometimento proximal do tumor acima da reflexão peritoneal, acreditamos ser vantajoso o tratamento neoadjuvante pela possibilidade de redução de volume tumoral, facilitando a ressecção pélvica, e diminuindo a possibilidade de margens positivas ou exúguas, principalmente na região anterior do reto. De fato, tumores de localização anterior na altura da reflexão peritoneal podem ter acometimento de bexiga e de vesículas seminais no homem, e de útero e da cérvix uterina na mulher. Nestes casos, mesmo após o tratamento neoadjuvante, recomendamos a ressecção do peritônio na reflexão peritoneal.

Aproximadamente metade dos pacientes (48%) apresentava o limite distal do tumor até cinco centímetros da MA, grupo este que se encontraria em risco para APR sob uma abordagem tradicional, em que se preconizava margens distais de pelo menos 2,0 cm (UENO H e cols., 2004). Como propusemos a preservação esfinteriana sempre que possível, também avaliamos prospectivamente outras medidas relacionadas ao risco de comprometimento do complexo esfinteriano, quais foram: distância da LP, acometimento do canal anal, e acometimento do complexo esfinteriano. Esta última nós consideramos a mais importante ao definir a extensão da ressecção em relação à preservação esfinteriana. Em todas as medidas relacionadas ao comprometimento do reto distal e esfíncter que foram avaliadas, os dois grupos de tratamento eram equivalentes (vide Tabela 4.2).

Os dois grupos de tratamento tiveram equilíbrio quanto à distribuição dos estádios clínicos nos exames de admissão, seja na RNM ou na EcoE. Cabe ressaltar que houve três pacientes classificados como estágio 2A na EcoE (T3N0), que pela avaliação de RNM foram classificados como estágio 1 (T2N0). Consideramos no nosso protocolo sempre o estágio mais elevado entre os dois métodos como critério para inclusão. Ademais, os estudos que comparam RNM e EcoE mostram maior sensibilidade e especificidade da EcoE para definir invasão da gordura mesorretal (ou seja, definir se um tumor é T2 ou T3). Na metanálise de S. BIPAT e colaboradores, publicada em 2004, incluindo noventa artigos, a sensibilidade para detecção de acometimento perirretal foi

de 90% na EcoE *versus* 82% da RNM ( $p$ -valor $<0,001$ ), com especificidade semelhante entre os dois métodos (75% *versus* 76%, não significativo). Segundo essa metanálise, a RNM tenderia a classificar um percentual maior de tumores T3 em T2 (18%). Mesmo subestratificadas as várias modalidades de RNM (maior ou menor que 1,5 Tesla, uso de contraste e bobina endorretal, bobina de torso), em nenhuma dessas modalidades a RNM superou a EcoE. Outra metanálise encontrou resultados semelhantes para avaliação da invasão dos tecidos perirretais (KWOK H e cols., 2000). Nesta publicação, que examinou os resultados referentes a pacientes de um total de 83 estudos, não houve discriminação dos resultados por estágio. A sensibilidade e a especificidade da EcoE para invasão da parede retal foram, respectivamente, 93% e 78%, enquanto da RNM foram de 86% e 77%, respectivamente. O percentual de pacientes subestadiados em relação ao grau de invasão da parede retal foi de 5% com a EcoE e 13% com a RNM. Essa metanálise relatou, entretanto, que quando avaliados isoladamente pacientes submetidos à RNM com bobina endorretal, a sensibilidade elevou-se para 89%. O uso de bobinas endorretais na RNM tem sido abandonado devido à dificuldade de posicionamento em tumores proximais e estenosantes (HUNERBEIN M e cols., 1997), custo, e pelo desenvolvimento das sequências com bobina de torso (BEETS-TAN RG e cols., 2004). Ambos os métodos, em resumo, apresentam sua maior limitação para definir se há realmente invasão da gordura mesorretal, quando esta é limitada, ou se trata-se de reação desmoplásica. Essa situação tem sido descrita por alguns especialistas em RNM como tumores T3“a”, quando a invasão além da camada muscular própria não ultrapassa 1,0 mm (TAYLOR FG e cols., 2008). Embora esses autores afirmem que os tumores T3a se comportam como T2 em relação a prognóstico (TAYLOR FG e cols., 2011), independentemente do estágio linfonodal, eles ainda são classificados como T3 pela AJCC/TNM 7ª edição.

### 5.3 Regressão de Estádio Clínico

No CR localmente avançado, a RXT/QT neoadjuvante tornou-se o tratamento padrão desde a publicação do estudo alemão de Sauer e colaboradores em 2004, no qual se obteve redução nas taxas de recidiva local, menor taxa de APR e redução da toxicidade do tratamento combinado pré-operatório quando comparado ao tratamento pós-operatório. Desde então, investigou-se outros esquemas de tratamento neoadjuvante que obtivessem aumento na taxa de resposta ou redução nas taxas de recidiva local e sistêmica, sem incremento substancial na toxicidade. Nenhuma droga isolada ou combinação de drogas mostrou superioridade ao esquema do estudo alemão (5-FU infusional concomitante à RXT na dose de 5,4 Gy, SAUER R e cols., 2004) até hoje em estudos randomizados com poder estatístico suficiente. A adição de oxaliplatina ao esquema neoadjuvante com RXT, que atualmente é droga de primeira linha quando combinada ao 5-FU para o tratamento sistêmico de CCR nos estádios 3 e 4, foi investigada em dois estudos de fase III. Embora tenha aumentado a taxa de resposta completa em alguns estudos, o uso dessas duas drogas junto à RXT causou aumento substancial da toxicidade durante o tratamento neoadjuvante (GERARD JP e cols., 2010; ASCHELE C e cols., 2011). Da mesma forma, a adição de agentes biológicos (bevacisumabe, cetuximabe) ainda encontra-se em investigação, mas segundo uma metanálise incluindo 24 estudos clínicos não parece aumentar a taxa de resposta patológica completa (MUHAMAD SB e cols., 2012).

A única droga até o momento que apresentou resultados de não inferioridade ou equivalência ao 5-FU em diversos estudos de fase II foi a capecitabina. Embora compartilhe o mesmo mecanismo de ação do 5-FU, ambas sendo fluoropirimidinas, a capecitabina apresenta características que podem traduzir-se em vantagens. Foi mostrado em ensaios *in vitro* que, após a aplicação de radiação, ocorre uma superexpressão da enzima que converte a capecitabina em seu metabolito ativo a timidilato fosforilase (TP), dessa forma aumentando a concentração intracelular do seu metabolito ativo, comparado ao 5-FU (SAWADA N e cols., 1999). Foi demonstrado que em pacientes com tumores colorretais que utilizaram a capecitabina cinco a sete dias antes da operação, a concentração de 5-FU no tecido normal era de 3,2 vezes a

concentração nos tecidos adjacentes e 20 vezes a concentração no plasma (SCHULLER J e cols., 2000). Esses estudos consubstanciaram a hipótese de que a capecitabina viesse a ser uma alternativa ou um substituto ao 5-FU no tratamento neoadjuvante combinado à RXT.

Em estudos clínicos de fase I e II, o efeito da capecitabina no tratamento neoadjuvante do CR foi equivalente ao da droga padrão, o 5-FU, sendo que alguns estudos mostraram tendência a uma maior taxa de resposta local com a capecitabina, como revelou uma metanálise publicada em 2007 (SAIF MW e cols., 2007). Nessa publicação, a taxa de pRC média dos 345 pacientes tratados com capecitabina foi de 25%, superior aos 13% obtidos nos 197 pacientes tratados com 5-FU infusional (p-valor=0,034). Num estudo de fase II coreano de 2006, que utilizou 5-FU em bólus, assim como no nosso estudo, Kim e colaboradores demonstraram que a regressão do estágio clínico com a capecitabina foi significativamente mais frequente com a capecitabina (86,7% versus 70,5%, p-valor=0,007), assim com a regressão da variável T (61,1% versus 39,0%, p-valor=0,002), da variável N (87,5% versus 68,7%, p-valor=0,005) e da taxa de preservação esfinteriana (66,7% versus 42,1%, p-valor=0,021), neste caso considerando apenas os pacientes com tumores até 5,0 cm da MA. Naquele estudo, a taxa de pRC também foi superior (22,2% versus 11,4%, p-valor=0,042). Apesar de o resultado daquele estudo ser muito favorável ao uso da capecitabina, devemos considerar as falhas metodológicas importantes que nos impedem de generalizar suas conclusões. Em primeiro lugar, foi um estudo retrospectivo, com as limitações inerentes a esse tipo de desenho. Além disso, os grupos controle e experimental foram tratados em momentos históricos diferentes, de forma que outros fatores, tais como: melhorias no tratamento cirúrgico e nos métodos de imagem podem ter interferido nos resultados (redução do estágio clínico e da taxa de preservação esfinteriana). Os estadiamento clínico no referido estudo foi feito por meio de tomografia computadorizada, que possui menor exatidão para o estadiamento locorregional quando comparada a RNM e a EcoE. O nosso estudo, embora com a pretensão de confrontar os resultados do estudo coreano, ao contrário deste, teve desenho adequado para tal. É prospectivo e randomizado, mas considerado um estudo de fase II pelo número reduzido da amostra, e seu tamanho amostral tem poder suficiente para detectar diferença em desfechos substitutos (*surrogate endpoints*), no

caso a regressão do estadiamento clínico, mas não para os desfechos tradicionais nos estudos de fase III em oncologia (SG e SLD). Acreditamos que ao final da inclusão teremos resultados consolidados para tecer conclusões mais seguras a respeito do tema. Obtivemos alguns resultados positivos durante nossa análise interina do protocolo, objeto desta tese de dissertação de mestrado. Na análise de aproximadamente 50% da amostra pretendida, a regressão do estágio clínico mostrou-se mais frequente no grupo de pacientes tratado com capecitabina, quando estadiados pela EcoE. A variável T (grau de invasão da parede retal) também teve maior frequência de regressão nesse grupo pela EcoE. No estadiamento pela RNM, não houve diferença estatística entre os dois grupos até o momento da análise desta tese. Entretanto, quando observarmos os resultados em relação à variável T pela RNM, tivemos maior frequência de regressão dessa variável também no grupo da capecitabina (44% versus 20%, p-valor=0,069), o que denota uma tendência. A concordância entre o estadiamento clínico da variável T com a patologia foi moderada na nossa casuística após o tratamento neoadjuvante, sendo de 49,9% com a RNM (p-valor<0,001), e de 27,7% com a EcoE (p<0,001). Alguns estudos mostram graus de concordância maior entre o estadiamento clínico e patológico. No estudo MERCURY, o índice de concordância *Kappa* da variável T pré-operatória (cT) com a patológica (pT) foi de 67% (BROWN G e cols, 2003), e em um estudo japonês chegou a 82% (AKASU T e cols., 2005). Já a variável N teve concordância de 68% no mesmo estudo britânico (BROWN G e cols, 2003).

Embora a RNM tenha maior exatidão para o estadiamento linfonodal do que a EcoE, ambos os métodos ainda não possuem exatidão suficiente para um estadiamento linfonodal confiável. No nosso estudo os índices de concordância entre o estadiamento clínico e o patológico em relação aos linfonodos foram baixos. Na RNM, os índices de concordância (*Kappa*) do estadiamento antes e após o tratamento neoadjuvante com o estadiamento patológico foram, respectivamente, de 15,1% e de 33,5%. Com a EcoE, a concordância do estadiamento linfonodal com a patologia foi tão baixa que não chegou a ser significativa antes ou após o tratamento neoadjuvante (4,6% e 6,6%). Além disso, parece haver uma taxa de resposta inferior ao tratamento naqueles pacientes com linfonodos positivos do que naqueles com linfonodos negativos. No nosso estudo, os pacientes sem LNs suspeitos no exame de

estadiamento inicial alta tiveram taxa de resposta histopatológica boa pela classificação de Mandard (62,5% *versus* 37,5%, p-valor=0,032) quando comparados aos pacientes com LNs suspeitos no estadiamento clínico anterior ao início do tratamento neoadjuvante. Podemos formular a hipótese de que a regressão de estádios tenha ocorrido principalmente pelo efeito da regressão da variável T. No sistema de classificação por estádios da AJCC/TNM 7ª edição, encontramos agrupados diferentes graus infiltração da parede retal dentro de um mesmo estágio clínico, devido ao alto valor atribuído às metástases linfonodais na atual classificação. Por exemplo, no estágio 3a estão agrupados tumores T1 e T2, desde que sejam N1. Da mesma forma, no estágio 3b, estão agrupados tumores T3-T4a N1, T2-T3 N2a e T1-T2 N2b. Desta forma, verificamos que a regressão isolada do parâmetro T pode muitas vezes não ser suficiente para a regressão do estágio clínico. Entretanto, uma regressão do estágio T pode ser suficiente para permitir uma operação preservadora de esfíncter, ou para assegurar uma margem radial negativa, o que nos faz desejar que um bom efeito do tratamento neoadjuvante seja capaz de regredir o estágio T, mesmo que isoladamente, melhorando os desfechos do tratamento cirúrgico. Em algumas situações, entretanto, o linfonodo metastático ou a EMVI podem comprometer isoladamente a fáscia mesorretal. Nestes casos, parece que o tratamento neoadjuvante tem menor capacidade de facilitar a obtenção de margem negativa. No nosso estudo, houve uma tendência a margens radiais positivas nos pacientes que persistiam com EMVI após o tratamento neoadjuvante (p-valor=0,067).

O objetivo primário do estudo foi comparar a taxa de regressão de estágio clínico inicial com estágio clínico após o tratamento neoadjuvante entre os dois grupos de tratamento, antes da operação. Entretanto, como muitos estudos, inclusive o estudo coreano de KIM e colaboradores compararam o estágio clínico inicial com o estágio patológico, também realizamos esse cálculo. As taxas de regressão de estádios no nosso estudo seguiram um padrão muito semelhante aos da taxa de regressão de estágio clínicos. Houve maior taxa de regressão de estágio na EcoE no grupo de pacientes tratados com capecitabina, e uma maior frequência de regressão da variável T tanto utilizando a RNM quanto a EcoE; porém em nenhum dos casos houve diferença estatisticamente significativa, o que pode ser atribuído a casuística reduzida, afinal trata-se de uma análise interina com cerca de 50% da amostra pretendida. Mas isto

reitera a tendência observada a uma maior regressão de estádio com o uso da capecitabina, principalmente às custas da variável T. Também pudemos observar que o estadiamento linfonodal pela EcoE tende a ser mais baixo do que o da RNM, com relativamente poucos casos de pacientes com linfonodos suspeitos (20% de pacientes estádio 3 na avaliação inicial pela EcoE *versus* 40% pela RNM). Isto pode justificar a baixa taxa de regressão da variável N tanto em relação ao estadiamento pós-tratamento clínico (18,0%) quanto patológico (17,4%).

#### **5.4 Resultados Cirúrgicos**

Como demonstrado na Tabela 4.4, houve pareamento entre os grupos em relação aos tipos de operações realizadas, embora haja alta diversidade, devido não só à localização do tumor, mas também pela suspeita de acometimento de estruturas adjacentes (vias urinárias, órgãos reprodutores masculinos e femininos, esfíncter anal, sacro). Houve ainda, no grupo de tratamento do 5-FU, dois pacientes com metástases hepáticas ressecadas simultaneamente ao tumor primário. Assim como a proporção de tumores de reto inferior, a taxa de preservação esfinteriana foi igual nos dois grupos. Em relação às complicações cirúrgicas, nossos resultados foram comparáveis às grandes casuísticas mundiais. No estudo randomizado alemão (SAUER R *e cols.*, 2004), houve 36% de complicações pós-operatórias nos pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante, com 11% de fístula anastomótica. Naquele estudo, houve mortalidade pós-operatória de 0,7% (3 óbitos em 415 pacientes operados), e não houve descrição dos resultados em relação às margens radiais.

No estudo randomizado de fase III Accord 12/0405-Prodige 2, entre os 293 pacientes que foram tratados com capecitabina (800mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia) e radioterapia (45 Gy) neoadjuvantes, houve toxicidade graus três ou quatro em 10,9% (GERARD JP *e cols.*, 2010). Neste estudo, o tempo de internação médio foi de 15 dias, houve 12,9% de reoperação, e 20,9% de taxa de complicações pós-operatórias, com 1 óbito (0,3%). A taxa de preservação esfinteriana foi de 74,6%.

No outro estudo randomizado alemão, que comparou capecitabina e 5-FU na neoadjuvância e adjuvância, a taxa de preservação esfinteriana foi de 78,5%. Não foram relatadas as taxas de complicação cirúrgica. Houve cinco pacientes (1,4%) com margens comprometidas, mas não foi relatado o tipo de análise das margens (HOFHEINZ RD e cols., 2012). Já no estudo coreano comparando capecitabina e radioterapia neoadjuvantes *versus* adjuvantes, de 101 pacientes que receberam o tratamento neoadjuvante (capecitabina 1650 mg/m<sup>2</sup> e 50 Gy durante 5 semanas), a taxa de preservação esfinteriana foi de 82% (PARK J e cols., 2011). A taxa de pRC foi de 17%, e a taxa de complicações pós-operatórias graus três ou quatro foi de 9%. Não houve óbitos nessa série.

Em comparação aos estudos citados, no nosso estudo se obteve uma das mais altas taxas de preservação esfinteriana (83,6%), e a taxa de complicações pós-operatórias foi equivalente.

#### **5.4 Via de Acesso**

A maior parte dos pacientes no nosso estudo foi submetida à técnica cirúrgica minimamente invasiva (totalmente laparoscópica ou videoassistida). A videolaparoscopia já tem seu papel consolidado no tratamento do câncer colônico, com grandes estudos randomizados publicados (os estudos COLOR, COST e CLASSIC); porém, em relação especificamente ao CR, os resultados na literatura são mais escassos. Dois dos estudos acima não incluíram tumores de reto extraperitoneal, apenas o estudo britânico MRC CLASSIC. No estudo MRC CLASSIC, quando avaliados apenas os pacientes portadores de CR, a SG em cinco anos foi semelhante nos dois grupos (57,9% *versus* 58,1%).

No nosso estudo, não houve diferença significativa na positividade de margens entre as vias de acesso. Apenas um paciente do grupo totalmente laparoscópico teve margem positiva (4,5%), assim como apenas um paciente do grupo de ressecção videoassistida (7,7%). No grupo de operação aberta houve três pacientes com margens radiais inferiores a 1,0 mm (23,1%), sem diferença estatística (p-valor=0,245). Cabe

ressaltar que houve viés de seleção, pois no nosso grupo de operações totalmente videolaparoscópicas não foram incluídos pacientes com sinais de invasão de órgãos adjacentes. Para o grupo de ressecção aberta, foram selecionados pacientes com doença mais avançada. Tivemos nesse grupo uma ressecção combinada do reto e do sacro, uma proctoprostectomia devido a sinais de invasão prostática, e uma paciente com invasão de útero. No grupo de ressecção videoassistida, na qual o tempo cirúrgico pélvico é por via aberta e o tempo cirúrgico abdominal é por laparoscopia, tivemos uma EPT (reto, bexiga, vesículas seminais e próstata) e uma exenteração pélvica posterior (reto, útero e anexos). Em relação à auditoria da qualidade da EMT, um parâmetro mais associado com a qualidade da ressecção do que com o estágio da doença, não houve diferença entre os acessos. Foram consideradas adequadas (EMT graus II e III) 92,3% das operações abertas, 100% das videoassistidas, e 90,9% das totalmente videolaparoscópicas (p-valor=0,644). Também não houve diferença entre os tipos de acesso em relação à taxa de complicações clínicas (p-valor=0,315), cirúrgicas (p-valor=0,882), ou em relação ao tempo de internação (p-valor=0,275).

Existem estudos retrospectivos de ressecções videolaparoscópicas para o CR com EMT que mostram resultados comparáveis à operação aberta. O estudo de Joel Leroy e colaboradores foi um dos primeiros a relatar os resultados com EMT por via laparoscópica. Neste estudo de 98 pacientes, operados por um único cirurgião, não houve relatos de implantes em sítio de portal. Também não houve relato de margens positivas, e a margem distal média foi de 3,46 cm. A crítica é a ausência de um grupo controle de operação aberta. Em relação à suficiência em número de linfonodos ressecados, estudos mostraram equivalência entre as vias aberta e laparoscópica. No estudo COST, a média de LNs ressecados foi de 12 em ambos os grupos (incluído apenas tumores de cólon). No estudo COLOR, também não houve diferença em número de linfonodos ressecados. Existe ainda preocupação em relação à qualidade da EMT pela via laparoscópica. No estudo CLASSIC, houve uma tendência a maior positividade de margem radial no grupo laparoscópico (12% laparoscópico *versus* 6% aberto, p-valor=0,19). Essa diferença foi justificada pelo fato de que, como era um estudo multicêntrico, vários cirurgiões ainda estavam em fase de curva de aprendizado para ressecção laparoscópica para o CR. Essa diferença, entretanto, não se traduziu em maior recorrência local ou distante no grupo laparoscópico num seguimento de

cinco anos (JAYNE DG e cols., 2010). Na maior série publicada com 579 tumores de reto ressecados pela via laparoscópica, a taxa de margem radial positiva foi de 4,0% no grupo laparoscópico *versus* 2,1% (NG KH e cols., 2009). Outro estudo, desta vez randomizado, comparou 204 pacientes com CR submetidos à operação aberta ou laparoscópica (LUJAN J e cols., 2009). O número de linfonodos ressecados foi superior no grupo laparoscópico (13,6 *versus* 11,6, p-valor=0,026), e a taxa de margem radial positiva foi semelhante (4% laparoscópica e 2,9% aberta), assim como a taxa de preservação esfinteriana nos dois grupos (76,2% *versus* 78,6%). Outro estudo randomizado (NG SS e cols., 2009) também relatou resultados comparáveis em relação à positividade das margens (2,6% *versus* 1,4%).

Em conclusão, nosso grupo de pacientes foi submetido a um tratamento cirúrgico atualizado, com resultados aceitáveis sob o ponto de vista oncológico. Apesar da heterogeneidade, justificada pela adequação de cada caso à técnica cirúrgica vigente mais indicada, dentro de uma perspectiva contemporânea, a via de acesso não aparentou interferir nos resultados relacionados aos objetivos primários e secundários do estudo.

## **5.5 Resultados Histopatológicos**

No nosso grupo de pacientes, 38,7% apresentavam linfonodos positivos mesmo após o tratamento neoadjuvante, sem diferença estatística entre os grupos (33% *versus* 44%, p-valor=0,444). No estadiamento clínico basal, 58% dos pacientes apresentam LNs suspeitos, sem diferença entre os grupos (52% *versus* 64%, p-valor=0,226). No estudo alemão CAO/ARO/AIO-94 apenas 25% dos pacientes apresentavam LNs positivos após RXT/QT comparados a 40% dos que receberam tratamento pós-operatório, sendo que 54% tinham LNs clinicamente positivos (SAUER R e cols., 2004). No estudo coreano randomizado utilizando capecitabina concomitante à RXT pré *versus* pós-operatória, 21% dos pacientes apresentaram doença linfonodal após neoadjuvância, enquanto 68% dos pacientes que não receberam tratamento neoadjuvante apresentavam LNs positivos (PARK J e cols., 2011). No estudo alemão comparando capecitabina e 5-FU, assim como no nosso, houve menos pacientes com

LN's positivos após tratamento com capecitabina (29% *versus* 43%); porém sem significância estatística ( $p$ -valor=0,08) (HOFHEINZ RD *e cols.*, 2012). No nosso estudo, houve mais pacientes com LN's positivos após o tratamento neoadjuvante comparado aos estudos randomizados citados, embora o estadiamento clínico inicial tenha sido comparável (58% de pacientes com LN's suspeitos no estadiamento inicial). A diferença é que no nosso estudo o estadiamento linfonodal foi realizado por RNM, que utiliza outros parâmetros que não o tamanho linfonodal para classificar como LN clinicamente suspeito, que é o parâmetro geralmente utilizado pela TC (POMERRI F *e cols.*, 2009), mas que tende a ter baixa especificidade (74%, BIPAT *e cols.*, 2004). No nosso estudo, linfonodos positivos pela RNM foram os que apresentavam heterogeneidade e contornos irregulares, segundo as regras estabelecidas pelo estudo MERCURY (MERCURY STUDY GROUP, 2006). Um estudo comparando a avaliação de 437 linfonodos pela RNM com a patologia encontrou linfonodos 35 LN's positivos entre 229 LN's <5,0 mm (15%) e 30 LN's negativos em 55 LN's >5,0 mm (54%), o que mostra a falha do estadiamento linfonodal baseado em tamanho isoladamente. Dessa forma, como utilizamos um método com maior especificidade para estadiamento linfonodal (97% de especificidade segundo BROWN G, 2003), não podemos descartar a possibilidade de que nossos pacientes tiveram estágio linfonodal mais avançado à apresentação do que os outros estudos.

Houve associação de persistência de doença residual transmural ( $pT$ ) com presença de LN's positivos ( $p$ -valor=0,037), o que coincide com a literatura (PUCCIARELLI S *e cols.*, 2005). O CEA pré-tratamento também teve associação com LN's positivos após o tratamento neoadjuvante, tanto com valor de corte de 3,8 ng/ml ( $p$ -valor= 0,021) quanto com 5,5 ng/ml ( $p$ -valor=0,049). Utilizando esses mesmos pontos de corte após o tratamento neoadjuvante não encontramos associação, diferente do que é descrito na literatura, onde a persistência de CEA elevado após RXT/QT apresenta maior associação com prognóstico (ISIARA S *e cols.*, 2010) e com presença de LN's positivos (YANG KL *e cols.*, 2013). Isso pode ser justificado pelo baixo número de pacientes com CEA acima de 3,8 ng/ml ( $n=4$ ) ou acima de 5,5 ng/ml ( $n=3$ ) no nosso estudo, o que pode sugerir um ponto de corte inferior para os pacientes submetidos ao tratamento neoadjuvante.

Foi utilizado no estudo o GRT segundo Mandard para estratificar os pacientes quanto à presença de células tumorais residuais na peça cirúrgica, como medida da efetividade do tratamento neoadjuvante. Esta classificação foi escolhida pelo Serviço de Patologia do INCA por ser de fácil aplicação, embora outras classificações semelhantes existam, sendo a mais frequentemente usada a de DWORAK e colaboradores. Vários estudos na sua maioria recentes (citados no item 1.7 da dissertação) mostram direta correlação de GRT após tratamento neoadjuvante com prognóstico, secundário apenas ao *status* linfonodal em relevância. Também parece ser um indicador de eficácia do tratamento neoadjuvante ou de susceptibilidade do tumor ao tratamento com RXT/QT. Todos os trabalhos citados apontam excelente prognóstico nos pacientes com resposta completa (Mandard 1), e bom prognóstico também quando há poucas células tumorais residuais, na ausência de linfonodos positivos (MIN BS e cols., 2011). No nosso estudo, devido ao baixo tempo de seguimento, focamos nossa análise em verificar quais as variáveis clínicas e patológicas que estiveram associadas às respostas patológicas boa (Mandard 1 e 2) e não boa (3 e 4). Optamos por estratificar os quatro graus de Mandard em dois grupos, os de resposta boa e não boa, com o objetivo de facilitar a análise de associação com outras variáveis. Outros estudos também realizaram esse tipo de agrupamento (RODEL C e cols., 2005; SUÁREZ J e cols., 2008; BERHO M e cols., 2009; LINDEBJERG J e cols., 2009).

No nosso estudo, o grupo tratado com capecitabina teve taxa de pRC de 20,8%, *versus* 8,0% no grupo do 5-FU. Somando os pacientes Mandard 1 e 2 (grupo considerado como de “boa resposta”), tivemos 41,6% no grupo da capecitabina *versus* 24%,0 no grupo do 5-FU, mas sem diferença estatística (p-valor=0,187). Esses resultados estão de acordo com a tendência na literatura em se obter maior taxa de resposta patológica completa com a capecitabina concomitante à radioterapia, assim como a taxa de pCR com cada droga aproximou-se às outras séries publicadas. Em uma revisão que avaliou estudos comparando tratamento neoadjuvante com capecitabina *versus* 5-FU, a capecitabina teve pRC em 25% dos pacientes e o 5-FU teve 13% de pRC (SAIF MW e cols., 2007). No estudo coreano que comparou esquemas de RXT/QT semelhantes ao nosso, as taxas de pRC de capecitabina e 5-FU foram de 22% e 11% respectivamente, p-valor=0,042 (KIM JS e cols., 2006). No estudo de fase III coreano, a taxa de pCR com capecitabina neoadjuvante foi de 21% (PARK J

e cols., 2011). No estudo alemão de fase III comparando capecitabina e 5-FU neoadjuvantes, as taxas de pCR foram respectivamente 14% e 5%. No INCA, o grupo de pacientes tratados com RXT/QT utilizando 5-FU em bólus como droga entre 2002 e 2009 teve 10% de pRC (OLIVEIRA MLL, 2012). Em uma metanálise que avaliou variáveis do tratamento neoadjuvante associadas à maior pRC, o tipo de aplicação de 5-FU neoadjuvante teve associação com resposta completa (SANGHERA P e cols., 2008): infusão contínua (20%) *versus* bólus (14%) *versus* infusão intermitente (12%) (p-valor=0,03). A adição de uma segunda droga também aumentou a resposta (17% *versus* 12% p-valor=0,001), assim como maior dose de radioterapia (<50 Gy *versus* 50-55 *versus* >55, p-valor=0,02). Não foram comparadas neste estudo variáveis clínicas, tais como o estadiamento.

No nosso estudo, outras variáveis, que não a droga utilizada, apresentaram associação com maior ou menor quantidade de células tumorais residuais na peça (GRT). Tumores com CEA elevado (acima de 3,8 ng/ml) pré-tratamento tiveram menor probabilidade de resposta boa (p-valor=0,002), mas não após o tratamento neoadjuvante. Devemos levar em consideração que apenas quatro dos 26 pacientes com CEA pré-tratamento acima de 3,8 ng/ml não tiveram redução para níveis abaixo de 3,8 ng/ml após a RXT/QT, que é o valor de referência para normalidade no laboratório do INCA. Pacientes com estágio clínico 3 à apresentação (presença de linfonodos suspeitos) também tiveram menos probabilidade de boa resposta, comparados aos estádios 1 e 2 (p-valor=0,032). O valor basal de CEA em pacientes submetidos a tratamento com RXT/QT neoadjuvantes tem sido apontado em alguns estudos como preditivo de resposta. Em 562 pacientes tratados com RXT/QT no *M.D. Anderson Cancer Center* da Universidade do Texas, EUA, o CEA pré-tratamento menor que 2,5 ng/ml teve associação com pRC (24% *versus* 11%, p-valor=0,16), assim como de regressão de estágio (64% *versus* 46%, p-valor=0,006) (DAS P e cols., 2007). Na Coreia, um estudo que avaliou 351 pacientes tratados com RXT/QT seguidos de ressecção, as variáveis clínicas pré-tratamento associadas ao GRT na análise multivariada foram o valor de CEA (p-valor<0,001) e ausência de linfonodos suspeitos (p-valor=0,044) (YOON SM e cols., 2007). O valor basal do CEA foi o único fator independentemente associado com pRC (p-valor=0,004), sendo considerado por esses autores a principal variável preditiva de resposta patológica. Em um estudo publicado

em 2009 incluindo 352 pacientes com RXT/QT neoadjuvante utilizando um valor de corte de 3,0 ng/ml para o CEA basal, pacientes com CEA basal <3,0 ng/ml apresentaram maior taxa de resposta patológica boa ( $p < 0,001$ ) (PARK JW e cols., 2009). Pacientes que persistiram com CEA >3,0mg/dl após o tratamento neoadjuvante tiveram pior SLD ( $p$ -valor=0,005). Um estudo retrospectivo que avaliou 170 pacientes com CR tratados com RXT/QT no Brasil em São Paulo encontrou associação do CEA <5,0 ng/ml com maior taxa de resposta patológica e maior SLD, mas apenas o CEA pós-RXT/QT (PEREZ RO e cols., 2009). Em outro estudo retrospectivo coreano com 345 pacientes, pacientes com CEA basal acima de 5,0 ng/ml tiveram menor probabilidade de pRC ( $p$ -valor=0,025) e pior SLD ( $p$ -valor=0,002) (LEE JH e cols., 2013). Um estudo em Taiwan com 138 pacientes examinou o valor de CEA pré e pós-RXT/QT em pacientes operados por CR (YANG KL e cols., 2013). Este estudo encontrou associação de pRC apenas com o CEA pós-tratamento na análise uni e multivariada ( $p$ -valor=0,011), e sugeriu um ponto de corte de 2,6 ng/ml para o CEA pós-RXT/QT. Ainda outro estudo que avaliou 609 pacientes encontrou que o CEA pré-tratamento acima de 5,0 ng/ml foi a variável de maior associação com pior resposta patológica e regressão de estágio na análise multivariada (YEO SG e cols., 2013). Esses resultados conjuntos aos nossos indicam que pacientes com CEA elevado, mesmo utilizando diferentes pontos de corte, têm menor probabilidade de resposta patológica completa ou quase completa. Pacientes com linfonodos suspeitos à RNM também têm baixa probabilidade de boa resposta, sendo um grupo que responde menos ao tratamento neoadjuvante com radioterapia de curso longo concomitante à quimioterapia com uma fluoropirimidina.

Após o tratamento neoadjuvante, pacientes que ainda apresentavam sinais de EMVI tiveram pouca probabilidade (10,6%) de boa resposta na peça, assim como os que ainda apresentavam restrição à difusão do contraste à RNM após RXT/QT (16,1%). A EMVI detectada pelo exame de RNM é citada em poucos estudos como variável prognóstica, embora segundo autores do Hospital Royal Marsden na Inglaterra, esse achado se correlaciona com a presença de invasão vascular na peça cirúrgica (SMITH N e BROWN G, 2007). De acordo com esses autores, o exame de RNM foi capaz de detectar 15 de 18 pacientes com invasão vascular extramural (BROWN G e cols., 2003). Posteriormente, esses mesmos autores encontraram 26% de EMVI em 96

pacientes com tumores de reto e retossigmoide, que se aproximou dos 28% invasão vascular nas peças cirúrgicas (SMITH NJ e cols., 2008). Neste estudo, a sensibilidade e a especificidade da RNM em detectar invasão vascular foi de 62% e 88%, respectivamente. Esses autores estabeleceram uma escala de EMVI na RNM de 0 a 4, na qual apenas os graus 3 e 4 correspondem à franca invasão venosa de pequeno ou grande calibre, e houve significativa diferença de SLD em três anos entre os pacientes com EMVI 3 e 4 comparados aos 0 a 2 (34% versus 74%, p-valor=0,001), que foi semelhante à diferença de SLD entre os pacientes com e sem invasão vascular na patologia da peça cirúrgica (34% versus 73,7%, p-valor=0,001). Em outra publicação, esses autores relatam que a diferença encontrada entre a detecção de EMVI na RNM e na patologia deve-se ao fato de que invasão vascular de vasos <3,0 mm (KOH DM e cols., 2008) pode não ser detectada pela RNM, e grandes implantes tumorais em trajeto de vasos com obliteração dos mesmos vistos na sequência de RNM podem ser classificados em cortes isolados de lâminas na patologia como metástases linfonodais. No nosso estudo, 19 (38%) pacientes apresentaram EMVI na RNM pré-operatória, mas apenas 8 (17%) apresentaram invasão linfovascular na peça cirúrgica. Acreditamos que alguns pacientes classificados com portadores de EMVI na RNM pré-operatória foram classificados à patologia como doença linfonodal, pois ocorre substituição da estrutura vascular ou linfática pelo implante tumoral. Encontramos forte associação entre a presença de EMVI pré e pós RXT/QT com doença linfonodal na peça cirúrgica (p-valor=0,001 e <0,001, respectivamente). Os vasos linfáticos não são habitualmente visualizados nos exames de imagem devido ao seu pequeno calibre, mas geralmente acompanham o trajeto de estruturas vasculares. No INCA, a invasão venosa e linfática é agrupada em invasão linfovascular pelo DIPAT, o que também pode justificar a correlação encontrada entre a invasão linfovascular e a presença de linfonodos positivos na peça (p-valor=0,005). Entre os achados anatomopatológicos, apenas a invasão perineural teve correlação com GRT, embora possamos imaginar que, quando há ausência de células tumorais ou quando estas são raras ou esparsas, seja improvável encontrar invasão linfovascular ou perineural (no nosso estudo não houve LVI ou PNI quando o Mandard foi classificado como grau 1 ou 2).

Houve cinco pacientes com margens positivas no estudo, 10% dos pacientes operados. Todos esses pacientes tinham tumores T4 ou invasão do complexo

esfincteriano, e também tiveram pouca regressão tumoral (Mandard 3 ou 4), e 80% estavam no reto inferior. Oitenta por cento desses pacientes apresentavam comprometimento da fáscia mesorretal tanto na RNM basal quanto após a RXT/QT, e também apresentavam sinais de EMVI antes e após o tratamento neoadjuvante. Pacientes com essas características estão sob-risco de ressecção insuficiente (margens positivas), formando um subgrupo que pode se beneficiar de um tratamento que seja capaz de alcançar maior taxa de resposta. Alguns autores consideram pacientes com margens radiais acometidas ou com sinais de EMVI um grupo de alto risco para recidiva local e sistêmica, sendo candidatos a estadiamento com tomografia de emissão de pósitrons (PET-TC) para a busca de metástases distantes, e a inclusão em protocolos com esquemas de tratamento mais efetivos, incluindo adição de uma segunda droga sob a forma de quimioterapia neoadjuvante (HUNTER CJ e cols., 2012). Autores britânicos conseguiram alta taxa de resposta (20% de pRC) e de radicalidade cirúrgica (apenas 4,9% de margens positivas num grupo de alto risco) com a adição de quimioterapia de indução durante 12 semanas (CAPOX) antes de RXT/QT neoadjuvante (capecitabina concomitante à RXT na dose de 54 Gy) (CHUA YJ e cols., 2010). No nosso estudo, a presença de EMVI acometendo grandes vasos na RNM basal e qualquer tipo de EMVI após a RXT/QT estiveram associados à progressão de doença (p-valor=0,007 e 0,018, respectivamente), em um seguimento muito curto. Parece que, para pacientes com essas características, o tratamento padrão atual com radioquimioterapia utilizando uma única droga, seguida de QT adjuvante, seja insuficiente para o controle adequado da doença.

O número de linfonodos ressecados em pacientes com CR submetidos à RXT/QT neoadjuvante tende a ser inferior ao dos pacientes não irradiados, pois ocorre redução do número de linfonodos presentes, sobretudo no mesorreto. Pelo AJCC/TNM, o número mínimo de linfonodos necessários para o estadiamento é de 12 linfonodos no câncer colorretal, mas em alguns trabalhos a mediana de LNs ressecados não chega a esse número mínimo. Por exemplo, num estudo multicêntrico holandês que incluiu 1.227 pacientes com terapia neoadjuvante, a mediana de LNs analisados foi de apenas sete (MEKENKAMP LJ e cols., 2009). Na série histórica de 202 pacientes operados no INCA entre 2002 e 2009 após RXT/QT neoadjuvante, a mediana foi de 12 LNs ressecados, sendo seis a mediana de linfonodos mesorretais analisados (OLIVEIRA

MLL, 2012). No nosso estudo, a mediana do total de linfonodos ressecados foi de 18 e de linfonodos mesorretais ressecados foi de nove. Isso reflete não só a preocupação da nossa equipe cirúrgica com a linfadectomia, mas também a qualidade da avaliação anatomopatológica praticada atualmente no INCA. Ao todo 19 pacientes apresentaram linfonodos positivos à patologia, correspondendo a 38,8% do total, muito semelhante aos 37% de pacientes do nosso controle histórico. As medianas de linfonodos positivos por paciente foi 2,5 no Grupo 1 e 2,0 no Grupo 2, também semelhantes ao do nosso controle histórico, de 2 linfonodos positivos por paciente. A taxa de margem radial comprometida no nosso estudo foi de 10%, idêntica ao do controle histórico. Pacientes com tumores de reto inferior tiveram maior frequência de margem radial comprometida (16,6%), o que também se iguala ao do nosso padrão histórico (16,8%). Em relação ao estágio patológico, 34,6% eram do estágio 3 e 4% do estágio 4. No estudo retrospectivo ACRE, tese de dissertação de mestrado da Dra. Maria de Lourdes Lopes Oliveira em 2012, 39% tinham tumores no estágio 3. A taxa de resposta completa do grupo tratado com 5-FU no nosso estudo (8%) é próxima aos 10% do nosso controle histórico que recebeu tratamento semelhante, que é por sua vez inferior aos 20,8% de resposta completa nos pacientes tratados com capecitabina no nosso estudo. Em suma, nosso grupo de pacientes parece representativo do universo dos pacientes tratados por CR no INCA, em relação aos resultados patológicos, com exceção da resposta patológica completa, que se elevou no grupo de tratamento experimental.

## **5.6 Sobrevida Livre de Doença**

O nosso estudo ainda encontra-se em andamento, e à época da análise de dados nenhum paciente havia completado dois anos de seguimento, dos cinco anos previstos para análise de SG e SLD. Entretanto, nove pacientes apresentaram progressão de doença nesse curso seguimento, todos em até 12 meses da data da operação. Apenas três variáveis apresentaram associação significativa com progressão de doença em um seguimento tão curto: uma variável pré-tratamento neoadjuvante, uma variável verificada após o tratamento neoadjuvante, e uma variável histopatológica, a invasão perineural, que é que é verificada apenas após a ressecção do tumor. Esta última é um achado sabidamente associado a pior prognóstico. No grupo histórico dos pacientes

portadores de adenocarcinoma de reto submetidos a tratamento com RXT/QT neoadjuvante entre 2002 a 2009 no INCA, este achado esteve presente em 20% dos pacientes, teve associação localização em reto inferior (p-valor=0,02), e com pior SLD (p-valor<0,001) e pior SG (p-valor<0,001) (OLIVEIRA MLL, 2012). No nosso estudo, este achado foi encontrado em 20,4% dos pacientes, e 23,8% dos pacientes contando-se apenas os com tumor residual. Esse achado também coincide com a literatura mundial. No maior estudo sobre invasão neural em CR, de G. CEYHAN e colaboradores da Universidade de Munique na Alemanha em 2010, entre 296 pacientes com CR localmente avançado, a PNI foi mais frequente nos pacientes submetidos à ressecção primária do que nos pacientes submetidos à RXT/QT neoadjuvante (32% *versus* 19%, p-valor=0,01) do. A presença de invasão neural esteve associada à menor SG em cinco anos tanto no grupo submetido à ressecção primária (37% *versus* 92%, p-valor<0,001) quanto no grupo submetido à RXT/QT neoadjuvante (49% *versus* 86%, p-valor<0,001), mesmo quando avaliado o grupo linfonodo negativo (55% *versus* 94%, p-valor<0,001). Interessante que neste estudo o *Hazard Rate* para PNI foi de 5,54 (IC 95%: 3,3 a 9,3), mas chegando a HR=17,2 logo após a ressecção cirúrgica (IC 95%: 5,6 a 53,0; p-valor<0,001), com queda progressiva do HR a cada seis meses após a operação. Nesse estudo, assim como no nosso, a PNI teve forte associação com recidiva precoce.

Já o achado de EMVI pela RNM aparece como nova variável prognóstica, tendo sido descrita sua importância apenas pelo grupo britânico do Hospital Royal Marsden (KOH DM e cols., 2008). A identificação de um subgrupo de prognóstico reservado como este pode justificar a investigação de tratamentos alternativos possivelmente mais efetivos para esses pacientes.

## 5.7 Qualidade de Vida

Nossa análise preliminar forneceu informações relevantes para a compreensão do impacto do tratamento do CR na qualidade de vida dos pacientes. Os nossos resultados, obtidos durante o tratamento e logo após seu término, formam um painel do impacto positivo e negativo de cada modalidade terapêutica nas escalas funcionais e de

sintomas, gerais e específicos. Como na literatura, ocorre maior impacto negativo nos sintomas específicos contemplados pelo questionário CR38, principalmente relacionados à sexualidade, aos problemas de defecação e aos problemas relacionados a estomas (DEN OUDSTEN BL e *co/s.*, 2012). No momento da análise de qualidade de vida, apenas 21 dos 41 pacientes sem progressão de doença haviam completado o tratamento. No nosso protocolo, todos, com exceção de uma paciente submetida à preservação esfinteriana, tiveram a confecção de colostomia de proteção, que no nosso protocolo de tratamento é fechada somente após o término do tratamento adjuvante. Essa rotina se justifica pelo maior benefício da quimioterapia adjuvante iniciada até dois meses após a ressecção. Na nossa prática, o fechamento da colostomia antes do início da quimioterapia adjuvante atrasa seu início em algumas semanas; porém, frente à alta frequência de problemas relatados a estomas detectados tanto no índice de complicações quando na escala específica do questionário CR38, devemos ponderar até que ponto isso se justifica, principalmente nos pacientes com baixo risco de recidiva (tumores estádios I e II, ou Mandard I e II); porém um estudo mostrou que a quimioterapia adjuvante em CR pós-RXT/QT teve maior benefício justamente nos estádios 1 ou 2 patológicos (COLLETTE L e *co/s.*, 2007). No nosso grupo de pacientes, as melhores pontuações nos escores de qualidade de vida foram obtidas entre o término da RXT/QT adjuvante e a ressecção, piorando severamente após a operação. Isso possui dois significados. O primeiro é de que a terapia neoadjuvante é bem tolerada e tem pouca toxicidade. O segundo é de que ela é efetiva na redução dos sintomas e na melhoria das escalas funcionais, reduzindo sangramento e, por conseguinte, sintomas de cansaço e redução do tumor, levando à redução dos sintomas obstrutivos e da dor. Os pacientes são operados em seu melhor momento segundo a pontuação nos questionários de qualidade de vida, o que em parte justifica a boa recuperação cirúrgica e o baixo tempo mediano de internação.

O uso de técnicas minimamente invasivas também visa a melhorar a recuperação pós-operatória e ter efeitos positivos em qualidade de vida, reduzindo a dor e presença de hérnias, que possuem impacto positivo na imagem corporal; porém ainda não realizamos a análise de qualidade de vida estratificada pelo tipo de operação e pela via de acesso. Pretendemos realizar essa análise quando uma parcela maior dos pacientes tenha terminado o tratamento adjuvante e fechado o estoma de proteção, pois

acreditamos que poderemos aferir possíveis diferenças associadas ao tipo de preservação esfinteriana (total, parcial ou ausente) e à presença ou ausência de estoma.

Nesta análise interina do estudo também não foi possível aferir e analisar os efeitos do tempo sobre os problemas e sintomas relacionados ao tratamento. São relatados efeitos benéficos do tempo em relação a alguns sintomas nos pacientes com anastomoses colorretais baixas e coloanais, havendo redução da intensidade de diarreia e de incontinência. Em relação à sexualidade, a literatura não mostra um efeito temporal significativamente positivo.

Em relação à droga utilizada, não há na literatura médica estudos de qualidade de vida avaliando a capecitabina no tratamento neoadjuvante. Os nossos resultados sugerem ausência de impacto negativo na qualidade de vida ao se substituir o 5-FU pela capecitabina, o que só poderá ser confirmado ao término do seguimento previsto de cinco anos dessa coorte.

Pacientes com resposta patológica completa possuem SLD superior a 90%, e a recorrência local é praticamente zero. É um grupo de excelente prognóstico e que em teoria não recebeu benefício da operação, que por sua vez tem impacto negativo na qualidade de vida; porém a ausência até o momento de métodos que excluam com exatidão a persistência de doença residual no reto e nos linfonodos perirretais ainda não permite que um tratamento conservador nestes casos seja aceito em larga escala pela comunidade científica envolvida no tratamento do CR. Entretanto, alguns serviços já selecionam alguns pacientes para essa conduta controversa, de forma investigativa. É possível que a combinação de assinaturas moleculares do tumor associado a determinados padrões de imagem sugerindo resposta completa possa em breve detectar com exatidão o subgrupo de pacientes candidatos a um tratamento expectante não cirúrgico. Por enquanto, o tratamento cirúrgico segue como a base do tratamento para os pacientes com tumores de reto localmente avançado.

## 5.8 Dificuldades encontradas

A principal dificuldade encontrada durante o protocolo, até o momento, foi a de realizar os exames e procedimentos do estudo dentro dos prazos previstos. Isto impactou no número de pacientes incluídos no estudo até o momento, pois a necessidade de estadiamento clínico em dois momentos, utilizando três modalidades de imagem (RNM, EcoE e RSC), fez com que muitas vezes declinásemos à inclusão de pacientes que possuíam critérios e concordavam em participar do estudo. Não obstante, conseguimos assegurar a qualidade do estudo, principalmente na fase do tratamento neoadjuvante, no qual a grande maioria dos pacientes tratados realizou todas as etapas previstas dentro do prazo. Infelizmente, ocorreu uma avaria do aparelho de EcoE levando à sua interrupção à época da inclusão dos três últimos pacientes da nossa casuística, os quais já não realizaram esse exame na fase de rastreamento.

Outra dificuldade encontrada foi a de operar os pacientes dentro do período previsto de seis a oito semanas após o término da radioterapia, período no qual ocorre o reestadiamento dos pacientes por RNM, TC e EcoE. Ocorreu aumento além do previsto no intervalo entre o término da radioterapia e a operação, sendo sua mediana de 67 dias. Não houve diferença significativa no intervalo entre o término da radioterapia e a operação entre os grupos de tratamento ( $p$ -valor=0,363), de forma que isso não parece ter influenciado sua comparação. Entretanto, alguns estudos apontam uma tendência a um aumento da resposta patológica com o aumento do intervalo (TULCHINSKY H e *co/s.*, 2008; MOORE HG e *co/s.*, 2004). No nosso estudo não houve diferença no GRT dos pacientes operados antes ou após os 67 dias de intervalo. À luz do conhecimento atual, não parece ter havido prejuízo aos pacientes com esse aumento do intervalo.

A última dificuldade, ainda diretamente relacionada à anterior, é a necessidade de realização de fechamento dos estomas de proteção nos pacientes com anastomose colorretal ou coloanal. Após o término da adjuvância, os pacientes submetidos à preservação esfinteriana realizam uma nova rotina pré-operatória para fechar a colostomia ou ileostomia. Embora mensalmente tenhamos fechado estomas dos pacientes, há ainda uma parcela dos pacientes aguardando esse procedimento, o que

adiou a comparação de qualidade de vida entre os pacientes submetidos a APR com os que tiveram o trânsito intestinal reconstituído.

# **CONCLUSÕES**

## 6 CONCLUSÕES

A capecitabina é uma droga bem tolerada e com baixa toxicidade quando usada concomitante à radioterapia no tratamento neoadjuvante de CR na população estudada, associando-se ainda a uma maior taxa de regressão de estágio clínico, o que vai ao encontro da literatura mundial. Houve uma tendência a maior regressão tumoral patológica com a capecitabina, sobretudo da variável T.

Foi obtida uma relativa taxa alta de preservação esfinteriana em pacientes com CR extraperitoneal (83%) e com acometimento parcial do esfíncter (38%) com o uso de terapia neoadjuvante, técnicas cirúrgicas modernas e um sistema de classificação do acometimento esfinteriano em graus de 0 a 3 baseado no exame de RNM. Esse sistema mostrou-se seguro, já que nenhum dos pacientes submetidos à RIE teve margens cirúrgicas positivas, ou recidivas, até o momento. Não houve diferença na taxa de complicações clínicas ou cirúrgicas entre os dois braços de tratamento ou entre os diferentes tipos de operações realizadas.

O GRT, que tem se mostrado na literatura como variável prognóstica em CR após RXT/QT neoadjuvante, teve associação com estádios mais precoces à apresentação (estádios clínicos 1 e 2), assim com ao valor baixo do CEA.

A presença de EMVI na RNM antes e após o tratamento neoadjuvante, e de PNI na peça cirúrgica tiveram associação com progressão de doença precoce.

A avaliação da qualidade de vida por meio dos questionários da EORTC QLQ-C30 e CR38 quantificou o impacto do tratamento radical do CR nas funções sexual, urinária e intestinal, confirmando as impressões da prática clínica.

# **PERSPECTIVAS FUTURAS**

## 7 PERSPECTIVAS FUTURAS

O estudo INCAGI004 ainda encontra-se aberto para inclusão de pacientes, com a meta de incluir 96 pacientes até o final do ano. Acreditamos que ao término do estudo tenhamos resultados que nos permitam tecer conclusões definitivas sobre o uso da quimioterapia oral na neoadjuvância do CR na nossa população. Está prevista a avaliação de custo efetividade e custo-utilidade dos dois grupos de tratamento, o que ajudará futuras decisões terapêuticas e de políticas de saúde. Acreditamos que, ao final do estudo, tenhamos uma melhor avaliação da qualidade de vida quando comparados os dois grupos de tratamento e em relação ao tipo de operação, quando todos os pacientes tratados com preservação esfinteriana tiverem reestabelecido o trânsito intestinal. Será uma informação a ser usada no momento de discutir com o paciente o impacto na qualidade de vida de cada uma das estratégias possíveis.

Pacientes com o mesmo tipo histológico e estágio clínico respondem de forma diferente ao tratamento, como evidenciado no GRT. A identificação de variáveis pré-tratamento associadas à maior ou menor taxa de resposta e prognóstico (achados na RNM de EMVI, linfonodos suspeitos, invasão da fáscia mesorretal) certamente nos levará a individualizar o tratamento no futuro. Poderemos identificar subgrupos de pior prognóstico para novos protocolos de tratamento. Também com esse intuito estão sendo colhidos amostras de tecido tumoral fresco e de plasma para armazenamento no BNT de todos os pacientes do estudo, o que permitirá o estudo futuro de assinaturas moleculares associadas ao grau de resposta ao tratamento e prognóstico.

O uso de tecnologias minimamente invasivas pode vir a diminuir o impacto do tratamento sobre a qualidade de vida nos pacientes com CR, entre elas a cirurgia robótica. Já se encontra em fase avançada de planejamento um estudo clínico para comparar a cirurgia robótica e a videolaparoscópica quanto ao grau de comprometimento da função sexual e urinária em CR.

# **REFERÊNCIAS**

## 8 REFERÊNCIAS

ADAM, I.J. *et al.* **Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer.** Lancet 1994; 344(8924):707-711.

AKASU, T. *et al.* **Thin-section MRI with a phased-array coil for preoperative evaluation of pelvic anatomy and tumor extent in patients with rectal cancer.** AJR Am J Roentgenol 2005; 184:531-538.

ALLEN, S. *et al.* **Rectal carcinoma: MRI with histologic correlation before and after chemoradiation therapy.** AJR Am J Rountgenol 2007;188:442–451.

ALVES-SILVA, J. *et al.* **The ancestry of Brazilian mtDNA lineages.** Am J Hum Genet 2000; 67:444-461.

ANDRÉ, T. *et al.* **Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial.** J Clin Oncol 2009; 27:3109-3116.

ASCHELE, C. *et al.* **Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial.** J Clin Oncol 2011; 29(20):2773-2780.

BAMBRICK, M.; FAZIO, V.W.; HULL, T. **Sexual function following restorative proctocolectomy in women.** Dis Colon Rectum 1996; 39:610-614.

BAUMEL, H. *et al.* **Medicosocial consequences of permanent digestive stomas. A national multicenter retrospective study.** Presse Med 1994; 23:1849-1853

BEART, R.W. *et al.* **Management and survival of patients with adenocarcinoma of the colon and rectum: a national survey of the commission on cancer.** J Am Coll Surg 1995; 181:225–236.

BECKER, K. *et al.* **Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy.** Cancer 2003; 1521–1530.

BEDDY, D. *et al.* **A simplified tumor regression grade correlates with survival in locally advanced rectal carcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy.** Ann Surg Oncol 2008; 15(12):3471-3477.

BEETS-TAN, R.G.; BEETS, G.L. **Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging.** Radiology 2004; 232:335-346.

BELLUCO, C. *et al.* **Long-term outcome of patients with complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiation for cT3 rectal cancer: implications for local excision surgical strategies.** Ann Surg Oncol 2011; 18(13):3686-3693.

BENSON 3<sup>rd</sup>, A.B. **New approaches to the adjuvant therapy of colon cancer.** Oncologist 2006; 11:973-980.

BERENDS, F.J. *et al.* **Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy.** Lancet. 1994; 344:58.

BERHO, M. *et al.* **The correlation between tumour regression grade and lymph node status after chemoradiation in rectal cancer.** Colorectal Dis 2009; 11(3):254-258.

BINGHAM, S.A. *et al.* **Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study.** Lancet. 2003; 361(9368):1496–1501.

BINGHAM, S.A. *et al.* **Does increased endogenous formation of N-nitroso compounds in the human colon explain the association between red meat and colon cancer?** Carcinogenesis 1996; 17(3):515–523.

BIPAT, S. *et al.* **Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis.** Radiology 2004; 232 (3):773-783.

BIRBECK, K.F. *et al.* **Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery.** Ann Surg 2002; 235:449-457.

BIRNBAUM, E.H. *et al.* **Chronic effects of pelvic radiation therapy on anorectal function.** Dis Colon Rectum 1994; 37:909–915.

BOSSET, J.F. *et al.* **Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer.** N Engl J Med 2006; 355:1114-1123.

BRENNER, D.J. *et al.* **Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery.** Cancer 2000; 88(2):398–406.

BRICKER, E.M. **Bladder substitution after pelvic evisceration.** Surg Clin North Am 1950; 30:1511-1521.

BROWN, G. *et al.* **Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging.** Br J Surg 2003; 90:355-364.

BROWN, G. *et al.* **Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison.** Radiology 2003; 227(2):371-377.

BUJKO, K. *et al.* **Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review.** Ann Surg Oncol 2012 Mar; 19(3):801-808.

BURT R.W. *et al.* **Genetics of colon cancer; impact of inheritance colon cancer risk.** Ann Rev Med 1995; 46:371-379.

CAMILLERI-BRENNAN, J.; STEELE, R.J. **Prospective analysis of quality of life and survival following mesorectal excision for rectal cancer.** Br J Surg 2001; 88:1617-1622.

CAMILLERI-BRENNAN, J.; STEELE, R.J. **Objective assessment of morbidity and quality of life after surgery for low rectal cancer.** Colorectal Dis 2002; 4(1):61-66.

CAMILLERI-BRENNAN, J.; STEELE, R.J. **Prospective analysis of quality of life after reversal of a defunctioning loop ileostomy.** Colorectal Dis 2002; 4(3):167-171.

CASAL NUÑEZ, J.E. *et al.* **Presacral haemorrhage during rectal cancer resection: morphological and hydrodynamic considerations.** Cir Esp 2012; 90(4):243-247.

CASSIDY, J. *et al.* **First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin.** Ann Oncol 2002; 13:566-575.

CASSIDY, J. *et al.* **Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine vs intravenous 5-FU/LV in Dukes' C colon cancer: the X-ACT trial.** Br J Cancer 2006; 94:1122-1129.

CAWTHORN, S.J. *et al.* **Extent of mesorectal spread and involvement of lateral resection margin as prognostic factors after surgery for rectal cancer.** Lancet 1990; 335(8697):1055-1059.

CERA, S. *et al.* **Minimally invasive treatment of colon cancer.** *Cancer J* 2005; 11:26-35.

CEYHAN, G.O. *et al.* **The severity of neural invasion is a crucial prognostic factor in rectal cancer independent of neoadjuvant radiochemotherapy.** *Ann Surg* 2010; 252(5):797-804.

CHAMBERS, W. *et al.* **Examination of outcome following abdominoperineal resection for adenocarcinoma in Oxford.** *Colorectal Dis* 2010; 12(12):1192-1197.

CHAPMAN, A.E. *et al.* **Laparoscopic assisted resection of colorectal malignancies: a systematic review.** *Ann Surg* 2001; 234:590-606.

CHO, E. *et al.* **Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies.** *Ann Intern Med* 2004; 140(8):603–613.

CHO, E. *et al.* **Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies.** *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(13):1015–1022.

CHRISTOU, N.V. *et al.* **Bariatric surgery reduces cancer risk in morbidly obese patients.** *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2008; 4(6):691–695.

CHU, E. *et al.* **Efficacy and safety of capecitabine for colorectal cancer.** *Am J Oncol Rev* 2002; 2(Suppl 3):1–28.

CHU, E. *et al.* **Economic analysis of potential medical cost savings of XELOX (capecitabine and oxaliplatin combination) in metastatic colorectal cancer (MCRC).** *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:269 (Abstract 1080).

CHUA, Y.J. *et al.* **Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial.** *Lancet Oncol* 2010 ;11(3):241-248.

CHUNG, D.C.; RUSTGI, A.K. **The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications.** *Ann Intern Med* 2003; 138(7):560-570.

COLE, S.; CAREY, D.; SAIF, M.W. **Comparison of efficacy and safety of capecitabine (CAP) compared with intravenous continuous infusion (CIV) of 5-FU administration in advanced colorectal cancer (CRC).** *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23:268s (Abstract 3591).

COLLETTE, L. *et al.* **European Organisation for Research and Treatment of Cancer**

**Radiation Oncology Group. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group.** J Clin Oncol 2007; 25(28):4379-4386.

Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group (COST). **A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer.** N Eng J Med 2004; 350:2050-2059.

DAHLBERG, M.; GLIMELIUS, B.; PAHLMAN, L. **Improved survival and reduction in local failure rates after preoperative radiotherapy: evidence for the generalizability of the results of Swedish Rectal Cancer Trial.** Ann Surg 1999; 229:493-497.

DAS, P. *et al.* **Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer.** Cancer 2007; 109:1750–1755.

DE PAOLI, A. *et al.* **A phase II study of capecitabine (CAP) and pre-operative radiation therapy (RT) in resectable, locally advanced rectal cancer (LARC).** Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23:255(Abstract 3540).

DEN OUDSTEN, B.L. *et al.* **Higher prevalence of sexual dysfunction in colon and rectal cancer survivors compared with the normative population: A population-based study.** European Journal of Cancer 2012; 48:3161–3170.

DENOST, Q. *et al.* **Risk factors for fecal incontinence after intersphincteric resection for rectal cancer.** Dis Colon Rectum 2011; 54(8):963-968.

DHADDA, A.S. *et al.* **Prognostic importance of Mandard tumour regression grade following pre-operative chemo/radiotherapy for locally advanced rectal cancer.** Eur J Cancer 2011; 47(8):1138-1145.

DUNST, J. *et al.* **Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer.** J Clin Oncol 2002; 20:3983–3991.

DWORAK O. **Number and size of lymph nodes and node metastases in rectal carcinomas.** Surg Endosc 1989; 3:96–99.

DWORAK, O.; KEILHOLZ, L.; HOFFMANN, A. **Pathological features of rectal cancer**

**after preoperative radiochemotherapy.** Int J Colorectal Dis 1997; 12:19–23

DUNST, J. *et al.* **Phase-II-study of preoperative chemoradiation with capecitabine in rectal cancer.** Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23:260.

EDDY, D.M. **Screening for colorectal cancer.** Ann Intern Med 1990; 113:373.

EKBOM, A. *et al.* **Ulcerative colitis and colorectal cancer.** N Engl J Med 1990; 323 (18):1228.

EKBOM, A. *et al.* **Increased risk of large bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement.** Lancet 1990; 336:357–359.

ELMSTAHL, S. *et al.* **Dietary patterns in high and low consumers of meat in a Swedish cohort study.** Appetite 1999; 32(2):191–206.

ENGEL, J.; KERR, J.; SCHLESINGER-RAAB, A. **Quality of life in rectal cancer patients: A four year prospective study.** Ann Surg 2003; 238:2003–2013.

ENKER, W.E. **Total mesorectal excision. the new golden standard of surgery for rectal cancer.** Ann Med 1997; 29:127-133.

ERIKEN, M.T. *et al.* **Inadvertent perforation during rectal cancer resection in Norway.** Br J Surg 2004; 91:210-216.

**Estimated age-standardised incidence and mortality rates: both sexes.** GLOBOCAN/IARC/WHO 2008: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp#KEY>.

**Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil.** Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro : Inca, 2011.

FERNÁNDEZ-MARTOS, C. *et al.* **Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study.** J Clin Oncol 2010; 28(5):859-65.

FILIBERTI, A. *et al.* **Prevalence of sexual dysfunction in male cancer patients treated with rectal excision and coloanal anastomosis.** Eur J Surg Oncol 1994; 20:43-46.

FLOOD, A. *et al.* **Fruit and vegetable intakes and the risk of colorectal cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration Project follow-up cohort.** *Am J Clin Nutr* 2002; 75(5):936–943.

FRYKHOLM, G.J.; GLIMELIUS, B.; PAHLMAN, L. **Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects.** *Dis Colon Rectum* 1993; 36:564-572.

FUCHS, C.S. *et al.* **A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer.** *N Engl J Med* 1994; 331(25):1669.

FUCINI, C. *et al.* **Quality of life among five-year survivors after treatment for very low rectal cancer with or without a permanent abdominal stoma.** *Ann Surg Oncol* 2008; 15(4):1099-1106.

GARCIA-AGUILAR, J. *et al.* **Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors.** *Dis Colon Rectum* 2002; 45:10-15.

GARCIA-RODRIGUEZ, L.A.; HUERTA-ALVAREZ, C. **Reduced incidence of colorectal adenoma among long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a pooled analysis of published studies and a new population-based study.** *Epidemiology* 2000; 11(4):376–381.

GARCIA-RODRIGUEZ, L.A.; HUERTA-ALVAREZ, C. **Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs.** *Epidemiology* 2001; 12(1):88–93.

GÉRARD, J.P. *et al.* **Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203.** *J Clin Oncol* 2006; 24(28):4620-4625.

GÉRARD, J.P. *et al.* **Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2.** *J Clin Oncol* 2010; 28:1638–1644.

GIOVANNUCCI, E. **An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(7):725–731.

GLEESON, F.C. *et al.* **Prospective assessment of EUS criteria for lymphadenopathy associated with rectal cancer.** *Gastrointest Endosc* 2009; 69(4):896-903.

GORDON, P.H.; DALRYMPLE, S. **The use of staples for reconstruction after colonic and rectal surgery.** In RAVITCH, M.M.; STEICHEN, F.M.; eds. **Principles and Practice of Surgical Stapling.** Chicago: Year Book Medical Publishers. 1987; p. 402-431.

GOSSELINK, M.P. *et al.* **Quality of life after total mesorectal excision for rectal cancer.** *Colorectal Dis* 2006; 8(1):15-22.

GREENBERG, J.A. *et al.* **Local excision of distal rectal cancer: an update of cancer and leukemia group B 8984.** *Dis Colon Rectum* 2008; 51(8):1185-1191.

GRIFFEN, F.D. *et al.* **The double stapling technique for low anterior resection. Results, modifications, and observations.** *Ann Surg* 1990; 211(6):745–752.

GRINNELL, R.S. **Distal intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid.** *Surg Gynecol Obstet* 1954; 99:421–430.

GRODSTEIN, F.; NEWCOMB, P.A.; STAMPFER, M.J. **Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis.** *Am J Med* 1999; 106(5):574–582.

GRUMANN, M.M. *et al.* **Comparison of quality of life in patients undergoing abdominoperineal extirpation or anterior resection for rectal cancer.** *Ann Surg* 2001; 233:149-156.

GUILLEM, J.G. *et al.* **A prospective pathologic analysis using whole-mount sections of rectal cancer following preoperative combined modality therapy: implications for sphincter preservation.** *Ann Surg* 2007; 245(1):88-93.

GUILLOU, P.J. *et al.* **Short term endpoints of conventional *versus* laparoscopic assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASSIC trial): multicentre randomized controlled trial.** *Lancet* 2005; 365:1718-1726.

GUREN, M.G. *et al.* **Quality of life and functional outcome following anterior or abdominoperineal resection for rectal cancer.** *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(7):735-742.

HALEFOGLU, A.M. *et al.* **Endorectal ultrasonography *versus* phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer.** *World J*

Gastroenterol 2008; 14(22):3504-3510.

HARRISS, D.J. *et al.* **Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): systematic review and meta-analysis of associations with body mass index.** Colorectal Disease. 2009; 11(6):547–563.

HARTMANN, H. **30th Congress Francais de Chirurgie-Process, Verheaux, Memoires, et Discussions.** 1921; 30:411.

HAVENGA, K.; ENKER, W.E.; MCDERMOTT, K. **Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum.** J Am Coll Surg 1996; 182:495-502.

HAVENGA, K. *et al.* **Avoiding long-term disturbance to bladder and sexual dysfunction in pelvic surgery, particularly with rectal cancer.** Semin Surg Oncol 2000; 18:235-243.

HOFFMAN, G.C. *et al.* **Laparoscopic-assisted colectomy:initial experience.** Ann Surg 1994; 219:732-740.

HOFHEINZ, R.D. *et al.* **Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial.** Lancet Oncol 2012; 13(6): 579-588.

HJERMSTAD, M.J. *et al.* **Using reference data on quality of life- the importance of adjusting for age and gender, exemplified by the EORTC QLQ-C30 (+3).** Eur J Cancer 1998; 34:1381-1389.

HOJO, K.; SAWADA, T.; MORIYA, Y. **An analysis of survival and voiding, sexual function after wide iliopelvic lymphadenectomy in patients with carcinoma of the rectum, compared with conventional lymphadenectomy.** Dis Colon Rectum 1989; 32:128-133.

HOLM, T. *et al.* **Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer.** Br J Surg 2007; 94:232-238.

HOW, P. *et al.* **A systematic review of cancer related patient outcomes after anterior resection and abdomino-perineal excision for rectal cancer in the total mesorectal excision era.** Surg Oncol 2011; 20(4):149-155.

HOWE, G.R. *et al.* **The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal**

**cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies.** *Cancer Causes Control* 1997; 8(2):215–228.

HUNERBEIN, M. *et al.* **Prospective comparison of endorectal ultrasound, three-dimensional endorectal ultrasound, and endorectal MRI in the preoperative evaluation of rectal tumors. Preliminary results.** *Surg Endosc* 2000; 14:1005-1009.

HUNTER, D.J. In: **Environmental Mutagen Society Colon Cancer Conference.** 2003, Miami Florida.

JANJAN, N.A. *et al.* **Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(5):1027-1038.

JAYNE, D.G. *et al.* **Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer.** *Br J Surg* 2010; 97:1638-1645.

KAPITEIJN, E. *et al.* **Total mesorectal excision (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of primary rectal cancer. Prospective randomised trial with standard operative and histopathological techniques. Dutch ColoRectal Cancer Group.** *Eur J Surg* 1999; 165(5):410-420.

KIM, C.K. *et al.* **Preoperative staging of rectal cancer: accuracy of 3T MRI.** *European Radiology* 2006;16:972–980.

KIM, J.S. *et al.* **Comparison of the efficacy of oral capecitabine versus bolus 5-FU in preoperative radiotherapy of locally advanced rectal cancer.** *J Korean Med Sci* 2006; 21(1):52-57.

KIM, N.K. *et al.* **Assessment of sexual and voiding function after total mesorectal excision with pelvic autonomic nerve preservation in males with rectal cancer.** *Dis Colon Rectum.* 2002; 45(9):1178-1185.

KNIGHT, C.D.; GRIFFEN, F.D. **An improved technique for low anterior resection of the rectum using the EEA stapler.** *Surgery* 1980; 88:710-714.

KOCAKOVA, I. *et al.* **Combined therapy of locally advanced rectal adenocarcinoma with capecitabine and concurrent radiotherapy.** *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;

23:299(Abstract 3720).

KOLLMORGEN, C.F. *et al.* **The long-term effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function.** *Ann Surg* 1994; 220:676-682.

KWOK, H.; BISSETT, IP.; HILL, G.L. **Preoperative staging of rectal cancer.** *Int J Colorectal Dis* 2000; 15:9–20.

ISHIGURO, S. *et al.* **Pelvic exenteration for clinical T4 rectal cancer: oncologic outcome in 93 patients at a single institution over a 30-year period.** *Surgery* 2009; 145(2):189-195.

ISHIKAWA, T. *et al.* **Tumor selective delivery of 5-fluorouracil by capecitabine, a new oral fluoropyrimidine carbamate, in human cancer xenografts.** *Biochem Pharmacol* 1998; 55:1091–1097.

LAGERGREN, J.; YE, W.; EKBOM, A. **Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis?** *Gastroenterology* 2001; 121(3):542–547.

LAHAYE, M.J. *et al.* **Imaging for predicting the risk factors—the circumferential resection margin and nodal disease—of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis.** *Semin Ultrasound CT MR* 2005; 26:259–268.

LEE, D.K. *et al.* **Voiding and sexual function after autonomic-nerve- reserving surgery for rectal cancer in disease-free male patients.** *Korean J Urol* 2010; 51(12):858-862.

LEE, J.H. *et al.* **Preoperative elevation of carcinoembryonic antigen predicts poor tumor response and frequent distant recurrence for patients with rectal cancer who receive preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision: a multi-institutional analysis in an Asian population.** *Int J Colorectal Dis* 2013; 28(4):511-517.

LENNON, A.M.; PENMAN, I.D. **Endoscopic ultrasound in cancer staging.** *Br Med Bull* 2007; 84:81-98.

LEROY, J. *et al.* **Laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer surgery: long-term outcomes.** *Surg Endosc* 2004;18:281-289.

LINDEBJERG, J. *et al.* **The prognostic value of lymph node metastases and**

**tumour regression grade in rectal cancer patients treated with long-course preoperative chemoradiotherapy.** *Colorectal Dis* 2009;11(3):264-269.

LUJAN, J. *et al.* **Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer.** *Br J Surg* 2009; 96: 982-989.

KULINNA, C. *et al.* **Local staging of rectal cancer: assessment with double-contrast multi-slice computed tomography and transrectal ultrasound.** *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28:123–130.

KUMAR, A.; SCHOLEFIELD, J.H. **Endosonography of the anal canal and rectum.** *World J Sur.* 2000; 24:208-215.

LAW, C. *et al.* **Validation of the Chinese version of the EORTC colorectal cancer-specific quality-of-life questionnaire module (QLQ-CR38).** *J Pain Symptom Manage* 2008; 35(2):203-213.

LIN, E.H. *et al.* **A phase II study of capecitabine and concomitant boost radiotherapy (XRT) in patients (pts) with locally advanced rectal cancer (LARC).** *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23:26(Abstract 3593).

LONGNECKER, M.P. *et al.* **A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer.** *Cancer Causes Control* 1990;1(1):59–68.

LOSI, L. *et al.* **Prognostic value of Dworak grade of regression (GR) in patients with rectal carcinoma treated with preoperative radiochemotherapy.** *Int J Colorectal Dis* 2006 ;21(7):645-651.

MANDARD, A.M. *et al.* **Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations.** *Cancer* 1994; 73(11):2680-2686.

MARICELA, A. *et al.* **Concomitant capecitabine and radiotherapy for elderly patients with rectal cancer.** In: *Proc Am Soc Clin Oncol Gastrointestinal Cancers Symposium.* 2006 (Abstract 357).

MARQUIS, R. *et al.* **Quality of life of patients after restorative surgery for cancer of the rectum.** *Ann Chir* 1992; 46:830-838.

MARTELLUCCI, J. *et al.* **Accuracy of transrectal ultrasound after preoperative radiochemotherapy compared to computed tomography and magnetic resonance**

**in locally advanced rectal cancer.** *Int J Colorectal Dis* 2012; 27(7):967-973.

MARTIN, S.T.; HENEGHAN, H.M.; WINTER, D.C. **Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer.** *Br J Surg* 2012; 99(5):603-612.

MASSARI, M. *et al.* **Value and limits of endorectal ultrasonography for preoperative staging of rectal carcinoma.** *Surg Laparosc Endosc* 1998; 8:438-444.

MATSUOKA, H. *et al.* **A prospective comparison between multidetector-row computed tomography and magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of rectal carcinoma.** *Am J Surg* 2003;185:556–559.

MCCULLOUGH, M.L. *et al.* **A prospective study of whole grains, fruits, vegetables and colon cancer risk.** *Cancer Causes Control* 2003;14(10):959–970.

MEKENKAMP, L.J. *et al.* **Lymph node retrieval in rectal cancer is dependent on many factors--the role of the tumor, the patient, the surgeon, the radiotherapist, and the pathologist.** *Am J Surg Pathol* 2009;33(10):1547-1553.

MERCURY Study Group. **Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study.** *BMJ* 2006; 333:779–784.

MERCURY Study Group. **Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: Results of the MERCURY study.** *Radiology* 2007; 243: 132-139.

MICHELS, K.B. *et al.* **Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers.** *J Natl Cancer Ins.* 2000; 92(21):1740–1752.

MICHELSON, H. *et al.* **Health-related quality of life measured by the EORTC QLQ-C30. Reference values from a large sample of the Swedish population.** *Acta Oncol* 2000; 39:477-484.

MILES, E. **A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon.** *Lancet* 1908; 2:1812–1813.

MILLIGAN, E.T.C.; MORGAN, C.N. **Surgical anatomy of the anal canal: with special reference to anorectal fistulae.** *Lancet* 1934; 2:1150–1156.

MIN, B.S. *et al.* **Clinical impact of tumor regression grade after preoperative**

**chemoradiation for locally advanced rectal cancer: subset analyses in lymph node negative patients.** J Korean Soc Coloproctol 2011; 27(1):31-40.

MIWA, M. *et al.* **Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue.** Eur J Can 1998; 34:1274–1281.

MOHIUDDIN, M. *et al.* **Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46:883.

MOORE, H.G. *et al.* **Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection.** Dis Colon Rectum 2004; 47(3):279-286.

MUNKHOLM, P. **Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease.** Aliment Pharmacol Ther 2003; 18(Suppl 2):1–5.

NASH, G.M. *et al.* **Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer.** Dis Colon Rectum 2009; 52(4):577-582.

NASH, G.M. *et al.* **Close distal margin and rectal cancer recurrence after sphincter-preserving rectal resection.** Dis Colon Rectum 2010; 53(10):1365-1373..

NAGTEGAAL, I.D. *et al.* **Low rectal cancer: A call for a change of approach in abdominoperineal resection.** J Clin Oncol 2005; 23:9257-9264.

NAGTEGAAL, I.D.; QUIRKE, P. **What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer.** J Clin Oncol 2008; 26:303-310.

NELSON, R.L.; PERSKY, V.; TURYK, M. **Determination of factors responsible for the declining incidence of colorectal cancer.** Dis Colon Rectum 1999; 42(6):741.

NG, K.H. *et al.* **Laparoscopic resection for rectal cancers: lessons learned from 579 cases.** Ann Surg 2009; 249:82-86.

NG, S.S. *et al.* **Long-term morbidity and oncologic outcomes of laparoscopic-assisted anterior resection for upper rectal cancer: ten-year results of a prospective, randomized trial.** Dis Colon Rectum 2009; 52:558-566.

NGAN, S.Y. *et al.* **A phase I trial of preoperative radiotherapy and capecitabine for**

**locally advanced, potentially resectable rectal cancer.** Br J Cancer 2004; 91:1019–1024.

NORAT, T. *et al.* **Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies.** Int J Cancer 2002; 98(2):241–256.

OLIVEIRA, M.L.L. **Avaliação linfonodal e seu valor prognóstico no câncer de reto submetido a tratamento neoadjuvante.** Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2012.

OTTO, S. *et al.* **Effect of anastomosis level on continence performance and quality of life after colonic J-pouch reconstruction.** Dig Dis Sci 2008; 53(1):14-20.

PARRA, F.C. *et al.* **Color and genomic ancestry in Brazilians.** Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100:177-182.

PARK, J.H. *et al.* **Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer.** Cancer 2011; 117(16):3703-3712.

PARK, J.W. *et al.* **Carcinoembryonic antigen as a predictor of pathologic response and a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and surgery.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74(3):810-817.

PARKIN, D.M. **Global cancer statistics in the year 2000.** Lancet Oncol 2001; 2:533-543

PATY, P.B. *et al.* **Long-term results of local excision for rectal cancer.** Ann Surg 2002; 236(4):522-529; discussion 529-530.

PENA, S.D.J. **Razões para banir o conceito de raça da medicina brasileira.** História, Ciências, Saúde – Manguinhos 2005;12(1):321-346.

PEREZ, R.O. *et al.* **The role of carcinoembriogenic antigen in predicting response and survival to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer.** Dis Colon Rectum 2009; 52(6):1137-1143.

PETERS, U. *et al.* **Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme.** Lancet 2003; 361(9368):1491–1495.

PISCHON, T. *et al.* **Body size and risk of colon and rectal cancer in the European**

**Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC).** Journal of the National Cancer Institute 2006; 98(13):920–931.

**POLEDNAK, A.P. Estimating the number of U.S. incident cancers attributable to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers.** Cancer Detection and Prevention 2008; 32(3):190–199.

**POLGLASE, M.S. Anterior resection for carcinoma of the rectum.** In: RAVITCH, M.M.; STEICHEN, F.M. Principles and Practice of Surgical Stapling. *Chicago: Year Book Medical Publishers* 1987; 373-387.

**POMERRI, F. et al. Prediction of rectal lymph node metastasis by pelvic computed tomography measurement.** Eur J Surg Oncol 2009; 35(2):168-173.

**POLLETT, W.G.; NICHOLLS, R.J. The relationship between the extent of distal clearance and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum.** Br J Surg 1983; 70:150-154.

**PUCCIARELLI, S. et al. Relationship between pathologic T-stage and nodal metastasis after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer.** Ann Surg Oncol 2005;12(2):111-116.

**PULI, S.R. et al. Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review.** Ann Surg Oncol 2009;16(5):1255-1265.

**PURKAYASTHA, S. et al. Diagnostic precision of magnetic resonance imaging for preoperative prediction of the circumferential margin involvement in patients with rectal cancer.** Colorectal Dis 2007; 9:402-411.

**PURVES, H. et al. Relationship between surgeon caseload and sphincter preservation in patients with rectal cancer.** Dis Colon Rectum 2005;48:195–202.

**QUIRKE, P. et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: Histologic study of lateral tumour spread and surgical excision.** Lancet 1986; 2:996–999.

**RAUCH, P. et al. Quality of life among disease-free survivors of rectal cancer.** J Clin Oncol 2004; 22(2):354-360.

**RÖDEL, C. et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative**

**chemoradiotherapy for rectal cancer.** J Clin Oncol 2005; 23(34):8688-8696.

ROSENBERG, R. *et al.* **Histopathological response after preoperative radiochemotherapy in rectal carcinoma is associated with improved overall survival.** J Surg Oncol 2008; 97(1):8-13.

ROSSOUW, J.E. *et al.* **Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial.** JAMA 2002; 288(3):321–333.

ROTONDA, C. *et al.* **Validation of the French version of the colorectal-specific quality-of-life questionnaires EORTC QLQ-CR38 and FACT-C.** Qual Life Res 2008;17(3):437-445.

RULLIER, E. *et al.* **Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule.** Ann Surg 2005; 241(3):465-469.

RUTKOWSKI, A. *et al.* **Distal bowel surgical margin shorter than 1 cm after preoperative radiation for rectal cancer: is it safe?** Ann Surg Oncol 2008; 15:3124–3131.

RUTKOWSKI, A. *et al.* **Acceptance of a 5-mm distal bowel resection margin for rectal cancer: is it safe?** Colorectal Dis 2012;14(1):71-78.

SAIF, M.W. *et al.* **Capecitabine vs continuous infusion 5-FU in neoadjuvant treatment of rectal cancer. A retrospective review.** Int J Colorectal Dis 2008; 23(2):139-145.

SAITO, N. *et al.* **Oncologic outcome of intersphincteric resection for very low rectal cancer.** World J Surg 2009; 33(8):1750-1756.

SANDHU, M.S.; WHITE, I.R.; MCPHERSON, K. **Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10(5):439-446.

SANGHERA, P. *et al.* **Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response.** Clin Oncol (R Coll Radiol) 2008; 20(2):176-183.

SAUER, R. *et al.* **Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.** N Engl J Med 2004; 351:1731-1740.

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.** J Clin Oncol 2012; 16(30):1926-1933.

SAWADA, N. *et al.* **X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts.** Clin Cancer Res 1999;5:2948–2953.

SCHATZKIN, A. *et al.* **Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group.** N Engl J Med 2000; 342(16):1149–1155.

SCHAUBE, J.; SCHARF, P.; HERZ, R. **The quality of life after extirpation of the rectum for carcinoma.** Dtsch Med Wochenschr 1996;121:153-158.

SCHIESSEL, R. *et al.* **Intersphincteric resection for low rectal tumours.** British Journal of Surgery 1994; 81(9):1376–1378.

SCHÜLLER, J. *et al.* **Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration in colorectal cancer patients.** Cancer Chemother Pharmacol 2000; 45:291–297.

SHIHAB, O.C. *et al.* **Defining the surgical planes on MRI improves surgery for cancer of the low rectum.** Lancet Oncol 2009; 10(12):1207-1211.

SHIHAB, O.C. *et al.* **Patients with low rectal cancer treated by abdominoperineal excision have worse tumors and higher involved margin rates compared with patients treated by anterior resection.** Dis Colon Rectum 2010; 53:53-56

SILVESTRI, G.A. *et al.* **Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer.** AnnThorac Surg 1996; 61:1441–1445; discussion 1445–1446.

SINHA, R. *et al.* **Diagnostic value of multi-detector row CT in rectal cancer staging: comparison of multiplanar and axial images with histopathology.** Clin Radiol 2006; 61:924–931

SJÖSTRÖM, L. *et al.* **Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled**

**intervention trial.** *The Lancet Oncology* 2009; 10(7):653–662.

SLATTERY, M.L. **Physical activity and colorectal cancer.** *Sports Med* 2004; 34(4):239–252.

SMALLEY, S.R. *et al.* **Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144.** *J Clin Oncol* 2006; 24:3542-3547.

SMITH, N.J. *et al.* **Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer.** *Br J Surg* 2008; 95(2):229-236.

SOLOMON, M.J.; MCLEOD, R.S. **Endoluminal transrectal ultrasonography: accuracy, reliability, and validity.** *Dis Colon Rectum* 1993; 36:200-205

SOUTHEY, M.C. *et al.* **Use of molecular tumor characteristics to prioritize mismatch repair gene testing in early-onset colorectal cancer.** *J Clin Oncol* 2005; 23:6524–6532.

SPRANGERS, M. **Quality-of-life assessment in colorectal cancer patients: Evaluation of cancer therapies.** *Semin Oncol* 1999; 26:691-696.

SPRANGERS, M. *et al.* **Quality of life in colorectal cancer. Stoma versus nonstoma patients.** *Dis Colon Rectum* 1995; 38:361-369.

SPRANGERS, M.; TE VELDE, A.; AARONSON, N. **The construction and testing of the EORTC colorectal cancer-specific quality of life questionnaire module (QLQ-CR38).** *European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life.* *Eur J Cancer* 1999;35(2):238-247.

SUÁREZ, J. *et al.* **Pathologic response assessed by Mandard grade is a better prognostic factor than down staging for disease-free survival after preoperative radiochemotherapy for advanced rectal cancer.** *Colorectal Dis* 2008;10(6):563-568.

TAMAI, O. *et al.* **Radiation-associated rectal cancer: report of four cases.** *Dig Surg* 1999; 16(3):238–243.

TAYLOR, F.G. *et al.* **A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer.** *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191(6):1827-1835.

TAYLOR, F.G. *et al.* **MERCURY STUDY GROUP. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal**

**cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study.** *Ann Surg* 2011; 253(4):711-719.

TEKKIS, P.P. *et al.* **Comparison of circumferential margin involvement between restorative and nonrestorative resections for rectal cancer.** *Colorectal Dis* 2005; 7:369-374.

TEPPER, J.E. *et al.* **Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex and local control-final report of intergroup 0114.** *J Clin Oncol* 2002; 20:1744-1750.

TERRY, P. *et al.* **Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer.** *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(7):525–533.

TIV, M. *et al.* **Long-term quality of life in patients with rectal cancer treated with preoperative (chemo)-radiotherapy within a randomized trial.** *Cancer/Radiothérapie* 2010; 14:530–534.

THE SOUTHERN SURGEONS CLUB. **A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies.** *N Engl J Med* 1991;324:1073-1078. [Errata, *N Engl J Med* 1991; 325: 1517-1518.]

THOMPSON, W.N. *et al.* **Pre-operative and postoperative CT staging of rectosigmoid carcinoma.** *AJR Am J Roentgenol* 1986;146:703-710.

TREVISAN, M. *et al.* **Markers of insulin resistance and colorectal cancer mortality.** *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2001;10(9):937–941.

TSUNODA, A. *et al.* **Validation of the Japanese version of EORTC QLQ-CR38.** *Qual Life Res* 2008;17(2):317-22.

TULCHINSKY, H. *et al.* **An interval 7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer.** *Ann Surg Oncol* 2008;15(10):2661-2667.

TYTHERLEIGH, M.G.; MCC MORTENSEN, N.J. **Options for sphincter preservation in surgery for low rectal cancer.** *Br J Surg* 2003; 90:922–933.

TWELVES, C. *et al.* **Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer.** *N Engl J Med* 2005; 352(26):2696-2704.

UENO, H. *et al.* **Preoperative Parameters Expanding the Indication of Sphincter**

**Preserving Surgery in Patients With Advanced Low Rectal Cancer.** Ann Surg 2004; 239(1):34–42.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, NATIONAL CANCER INSTITUTE. CTCAE v4.03: **Common terminology Criteria for Adverse Events volume.** 2009 (v4.03: June 14, 2010).

VEERASARN, V. *et al.* **Preoperative capecitabine (X) chemoradiation is effective and well tolerated in patients (pts) with locally advanced rectal cancer (LARC): findings from a phase I dose escalation study.** In: Proc ESTRO. 2004 (Abstr 610).

VELDKAMP, R. *et al.* COlon cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR). **Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short term outcomes of a randomized trial.** Lancet Oncol 2005; 6:477-484.

VERNAVA, A.M. III *et al.* **A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum.** Surg Gynecol Obstet 1992;175:333–336.

VILMANN, P. **Endoscopic ultrasonography-guided fine-needleaspiration biopsy of lymph nodes.** Gastrointest Endoscopy 1996; 43:S24–29.

VLIEGEN, R. *et al.* **The accuracy of Multi-detector row CT for the assessment of tumor invasion of the mesorectal fascia in primary rectal cancer.** Abdom Imaging 2008; 33(5):604-610.

VOORRIPS, L.E. *et al.* **Vegetable and fruit consumption and risks of colon and rectal cancer in a prospective cohort study: The Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer.** Am J Epidemiol 2000; 152(11):1081–1092.

WARD, S.E. *et al.* **The clinical and economic benefits of capecitabine and tegafur with uracil in metastatic colorectal cancer.** Br J Cancer 2006; 95:27–34.

WEINGARTEN, M.A.; ZALMANOVICI, A.; YAPHE, J. **Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps.** Cochrane Database Syst Rev 2004; (1):CD003548.

WEST, N.P. *et al.* **Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer.** J Clin Oncol 2008; 26(21):3517-3522.

WIBE, A. *et al.* **Prognostic significance of the circumferential resection margin**

**following total mesorectal excision for rectal cancer.** Br J Surg 2002; 89:327–334.

WIBE, A. *et al.* **Oncological outcomes after total Mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: Anterior vs. abdominoperineal resection.** Dis Colon Rectum 2004; 47:48-58.

WIERSEMA, M.J.; VAZQUEZ-SEQUEIROS, E.; WIERSEMA, L.M. **Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with endoscopic US-guided fine-needle aspiration biopsy.** Radiology 2001;219:252–257.

WILLIAMS, N.S.; DIXON, M.F.; JOHNSTON, D. **Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients survival.** Br J Surg 1983; 70:150–154.

WILLIAMS, N.; JOHNSTON, D. **The quality of life after rectal excision for low rectal cancer.** Br J Surg 1983; 70:460-462.

WINAWER, S.J. *et al.* **Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup.** N Engl J Med 1996; 334(2):82-87.

WOODHOUSE, C.R. **Guidelines for monitoring of patients with ureterosigmoidostomy.** Gut 2002; 51(suppl 5):V15–16.

YAMADA, K. *et al.* **Functional results of intersphincteric resection for low rectal cancer.** Br J Surg 2007; 94(10):1272-1277.

YANG, K.L. *et al.* **Carcinoembryonic antigen (CEA) level, CEA ratio, and treatment outcome of rectal cancer patients receiving pre-operative chemoradiation and surgery.** Radiation Oncology 2013; 8:43.

YOON, S.M. *et al.* **Clinical Parameters Predicting Pathologic Tumor Response After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69(4):1167-1172.

YORK MASON, A. **Local Excision.** Clin Gastroenterol 1975; 4:582-593.

ZHAO, G.P. *et al.* **Pathological study of distal mesorectal cancer spread to determine a proper distal resection margin.** World J Gastroenterol 2005;11(3):319-322.

ZMORA, O. *et al.* **Trocar site recurrence in laparoscopic surgery for colorectal**

**cancer, myth or real concern?** Surg Oncol Clin North Am 2001; 10:625-638.

# **ANEXOS**

## **9 ANEXOS**

### **ANEXO 9.1**

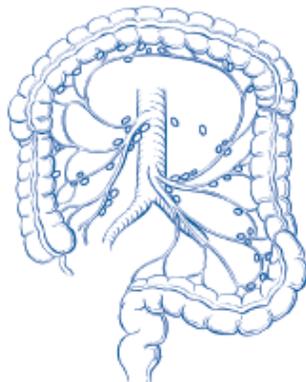
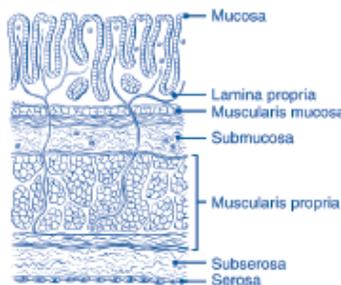
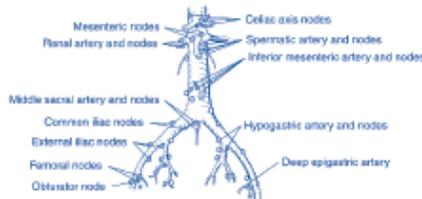
#### **Ficha Clínica versão 5.0 do Protocolo INCAGI004.**

Devido à sua extensão, a ficha clínica será entregue em um documento separado.

American Joint Committee on Cancer

# Colon and Rectum Cancer Staging

7th EDITION



### Definitions

#### Primary Tumor (T)

- Tx** Primary tumor cannot be assessed
- T0** No evidence of primary tumor
- Tis** Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria<sup>1</sup>
- T1** Tumor invades submucosa
- T2** Tumor invades muscularis propria
- T3** Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues
- T4a** Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum<sup>1</sup>
- T4b** Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures<sup>2,3</sup>



#### Regional Lymph Nodes (N)

- Nx** Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0** No regional lymph node metastasis
- N1** Metastasis in 1–3 regional lymph nodes
- N1a** Metastasis in one regional lymph node
- N1b** Metastasis in 2–3 regional lymph nodes
- N1c** Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis
- N2** Metastasis in 4 or more regional lymph nodes
- N2a** Metastasis in 4–6 regional lymph nodes
- N2b** Metastasis in 7 or more regional lymph nodes

#### Distant Metastasis (M)

- M0** No distant metastasis
- M1** Distant metastasis
- M1a** Metastasis confined to one organ or site (for example, liver, lung, ovary, nonregional node)
- M1b** Metastases in more than one organ/site or the peritoneum

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS					
Stage	T	N	M	Dukes*	MAC*
0	Tis	N0	M0	—	—
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIc	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3–T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2–T3	N2a	M0	C	C1/C2
IIIC	T1–T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3–T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1–N2	M0	C	C3
IIIA	Any T	Any N	M1a	—	—
IIIB	Any T	Any N	M1b	—	—

NOTE: cTNM is the clinical classification, pTNM is the pathologic classification. The y prefix is used for those cancers that are classified after neoadjuvant pretreatment (for example, ypTNM). Patients who have a complete pathologic response are ypT0N0M0 that may be similar to Stage Group 0 of I. The f prefix is to be used for those cancers that have recurred after a disease-free interval (fTNM). \* Dukes B is a composite of T3 N0 M0 and worse (T4 N0 M0) prognostic groups, as is Dukes C (any T N1 M0 and Any T N2 M0). MAC is the modified Astler-Coller classification.

### Notes

- <sup>1</sup> Tis includes cancer cells confined within the glandular basement membrane (intraepithelial) of mucosal lamina propria (intramucosal) with no extension through the muscularis mucosae into the submucosa.
- <sup>2</sup> Direct invasion in T4 includes invasion of other organs or other segments of the colorectum as a result of direct extension through the serosa, as confirmed on microscopic examination (for example, invasion of the sigmoid colon by a carcinoma of the cecum) or, for cancers in a leftopelvic or of subpelvic location, direct invasion of other organs or structures by virtue of extension beyond the muscularis propria (that is, a tumor on the posterior wall of the descending colon invading the left kidney or lateral abdominal wall; or a mid of distal rectal cancer with invasion of prostate, seminal vesicles, cervix, or vagina).
- <sup>3</sup> Tumor that is adherent to other organs or structures, grossly, is classified cT4b. However, if no tumor is present in the adhesion, microscopically, the classification should be pT1–T4a depending on the anatomical depth of wall invasion. The V and L classifications should be used to identify the presence or absence of vascular or lymphatic invasion, whereas the PM site-specific factor should be used for perineural invasion.
- <sup>4</sup> A satellite peritoneal nodule in the pericolorectal adipose tissue of a primary carcinoma without histologic evidence of residual lymph node in the nodule may represent discontinuous spread, venous invasion with extravascular spread (V1V2), or a totally replaced lymph node (N1V2). Replaced nodes should be counted separately as positive nodes in the N category, whereas discontinuous spread of venous invasion should be classified and counted in the Site-Specific Factor category Tumor Deposits (TD).



Financial support for AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society

## ANEXO 9.3

### EORTC QLQ – 30

BRAZILIAN



#### EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. A informação que você fornecer permanecerá estritamente confidencial.

Por favor, preencha suas iniciais:

--	--	--	--	--

Sua data de nascimento (dia, mês, ano):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Data de hoje (dia, mês, ano):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
1. Você tem qualquer dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma <u>grande</u> caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma <u>curta</u> caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4

#### Durante a última semana:

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
6. Tem sido difícil fazer suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil ter atividades de divertimento ou lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

Dra. Adriana Scheliga  
Coordenadora  
Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP-INCA

**Durante a última semana:**

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas, como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido/a?	1	2	3	4
25. Você tem tido dificuldade de se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades <u>sociais</u> ?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4

**Para as seguintes perguntas, por favor, faça um círculo em volta do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você.**

29. Como você classificaria a sua saúde em geral, durante a última semana?

1            2            3            4            5            6            7

Péssima

Ótima

30. Como você classificaria a sua qualidade de vida geral, durante a última semana?

1            2            3            4            5            6            7

Péssima

Ótima

*Adriana Scheliga*  
Dra. Adriana Scheliga  
Coordenadora  
Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP-INCA

## ANEXO 9.4

### EORTC QLQ – 38

BRAZILIAN



#### EORTC QLQ - CR38

Por vezes, os pacientes se queixam da ocorrência dos seguintes sintomas ou problemas. Por favor, indique até que ponto sentiu esses sintomas ou problemas na última semana. Responda desenhando um círculo em volta do número que melhor se aplica a seu caso.

<b>Durante a última semana:</b>	<b>Não</b>	<b>Pouco</b>	<b>Moderadamente</b>	<b>Muito</b>
31. Urinou com frequência durante o dia?	1	2	3	4
32. Urinou com frequência durante a noite?	1	2	3	4
33. Sentiu dor ao urinar?	1	2	3	4
34. Sentiu a barriga inchada?	1	2	3	4
35. Sentiu dor de barriga?	1	2	3	4
36. Sentiu dor nas nádegas?	1	2	3	4
37. Sentiu gases (flatulência)?	1	2	3	4
38. Você teve que arrotar?	1	2	3	4
39. Perdeu peso?	1	2	3	4
40. Sentiu a boca seca?	1	2	3	4
41. Seu cabelo ficou fraco ou sem vitalidade como resultado de sua doença ou tratamento?	1	2	3	4
42. Sentiu um sabor diferente do usual na comida ou bebida?	1	2	3	4
43. Você se sentiu menos atraente (bonito/a) devido à sua doença ou tratamento?	1	2	3	4
44. Sentiu-se menos feminina (mulher)/masculino(homem) como resultado de sua doença ou tratamento?	1	2	3	4
45. Sentiu-se insatisfeito(a) com seu corpo?	1	2	3	4
46. Sentiu-se preocupado(a) com sua saúde futura?	1	2	3	4

<b>Durante as últimas quatro semanas:</b>	<b>Não</b>	<b>Pouco</b>	<b>Moderadamente</b>	<b>Muito</b>
47. Até que ponto sentiu desejo sexual?	1	2	3	4
48. Com que frequência foi sexualmente ativo(a) (teve relações sexuais) (com ou sem relações sexuais)?	1	2	3	4
49. Responda apenas a esta questão se tiver sido sexualmente ativo(a): Até que ponto o sexo foi satisfatório para você?	1	2	3	4

Por favor, avance para a página seguinte

Dra. Adriana Scheliga  
Coordenadora  
Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP-INCA

**Durante as últimas quatro semanas:**

Não Pouco Modera Muito  
damente

**Apenas para homens:**

50. Sentiu dificuldade em atingir ou manter a ereção?	1	2	3	4
51. Teve problemas com a ejaculação (por exemplo, a chamada "ejaculação seca")?	1	2	3	4

**Apenas para mulheres que tenham tido relações sexuais:**

52. Sentiu sua vagina seca durante a relação?	1	2	3	4
53. Sentiu dor durante a relação?	1	2	3	4

54. Você tem um estoma (bolsa de colostomia)? **Não** **Por favor, responda às questões 55 a 61**  
(Por favor, assinale com um círculo) **Sim** **Por favor, ignore as questões 55 a 61 e responda às questões 62 a 68**

**Durante a última semana:**

Não Pouco Modera Muito  
damente

**Apenas para pacientes SEM um estoma (bolsa de colostomia):**

55. Evacuoou com freqüência durante o dia?	1	2	3	4
56. Evacuoou com freqüência durante a noite?	1	2	3	4
57. Sentiu vontade de evacuar sem, no entanto, produzir quaisquer fezes?	1	2	3	4
58. Teve alguma perda involuntária (sem controle) de fezes?	1	2	3	4
59. Notou a presença de sangue nas fezes?	1	2	3	4
60. Teve dificuldade em evacuar?	1	2	3	4
61. Sentiu dor ao evacuar?	1	2	3	4

**Apenas para pacientes COM estoma (bolsa de colostomia):**

62. Se sentiu preocupado(a) de que outras pessoas pudessem escutar seu estoma (escutar a saída de ar através da colostomia)?	1	2	3	4
63. Se sentiu preocupado de que pudessem sentir o odor de suas fezes?	1	2	3	4
64. Se sentiu preocupado com um possível vazamento de seu estoma?	1	2	3	4
65. Teve problemas em cuidar de seu estoma?	1	2	3	4
66. A pele em volta do estoma ficou irritada?	1	2	3	4
67. Se sentiu envergonhado(a) por causa de seu estoma?	1	2	3	4
68. Se sentiu menos completo(a) por causa de seu estoma?	1	2	3	4

## ANEXO 9.5

### Carta da EORTC

Your ref.:  
Our ref: 21.ms.rv  
Subject: QLQ CR38

**EORTC Quality of Life Group**  
**Linda Dewolf**  
Translation coordinator  
Avenue E. Mounier 83/11, 1200 Brussels, Belgium  
Tel: +32.2.774.1661, fax: +32.2.779.4568,  
e-mail Linda.dewolf@eortc.be

Dear Dr. Araujo,

Thank you for your recent correspondence in which you request information about the EORTC colorectal cancer module, the EORTC QLQ-CR38, which I have enclosed.

The QLQ-CR38 is meant for use among a wide range of colorectal cancer patients varying in disease stage and treatment modality. As you may notice, the module comprises 38 questions assessing disease symptoms, side-effects of treatment (i.e. sphincter saving resection, rectum extirpation, radiotherapy, and chemotherapy), body image, sexuality, and future perspective. Nineteen questions are completed by all patients while the remaining questions are completed by sub-samples of patients (males or females, patients with or without a stoma). The module has been developed according to the EORTC guidelines and approved after formal review. A validation study performed in the Netherlands has been completed. The module is currently available in many different languages.

The EORTC QLQ-CR38 is still under development, however, and thus is being shared only with those groups willing to provide data relevant to evaluating its psychometric properties. As the primary author of this module, I only grant permission for using the module when the EORTC would gain access to (non-proprietary) data useful in evaluating its validity and reliability. I have therefore also enclosed the User's agreement for the EORTC QLQ-CR38.

If you intend to use the module in your study, I need your signature indicating that you are willing to comply with the enclosed rules. Please return the signed user's agreement to that purpose. I also appreciate receiving a copy of the protocol or any other information that will clarify the data that you will collect (in terms of patient numbers, assessment points, administration procedures etc.). If, for whatever reason, you decide not to use the colorectal cancer module, then I expect you to return the enclosed copy.

Thank you for your interest in the EORTC colorectal cancer module. I am looking forward to your response.

Yours sincerely,

Linda Dewolf

Encl.: EORTC QLQ-CR38  
Users agreement  
EJC paper *(Not available via e-mail, if you should like to receive a copy please contact Mrs Sheila Scott at: Sheila.scottsanderson@eortc.be).*

**USING EORTC MODULES WHILE UNDER DEVELOPMENT**

Users are asked to read these rules and sign two user's agreements. Please keep one and return the other to the EORTC Headquarters.

**Rules for using EORTC modules:**

Phase III modules are the property of the Study Group and may only be used via the principal investigators and under the following conditions:

1. Explicit permission of the principle is granted.
2. The module is used in conjunction with the EORTC QLQ-C30.
3. The module is left completely intact. Additional items may be added at the end.
4. A contribution is made to the psychometric validation of the module by sharing data. e.g. cross sectional data can be used to test reliability (Cronbach alpha coefficient of the subscales).
5. EORTC publication rights are respected

**Publication rights of EORTC modules:**

1. The module itself may not be published, except by its constructors.
2. The module's constructors have the right to publish clinical validation of psychometric data first. If this is unfeasible, publications of such data should be negotiated on a case by case basis.
3. Collaboration should be made with the principal investigator for scoring and analysis of data from the module.
4. Publications which include validation of psychometric data of the module should include at least one of the module's constructors as a co-author.

**User's agreement for the EORTC QLQ-CR38 (Please PRINT details)**

I have read and accept the above conditions for use of the EORTC phase III colorectal cancer module.

Name of user .....

Signature of user ..... Date .....

Title of the study .....

Address for correspondence .....

Tel: ..... Fax: ..... e-mail: .....

## EORTC Colorectal Cancer Module

Scoring procedures for the  
EORTC Colorectal Cancer Module (EORTC QLQ-CR38)

### I. Functional scales

The questionnaire includes 4 functional scales/single items:

- Body image (BI)
- Sexual functioning (SX)
- Sexual enjoyment (SE)
- Future perspective (FU)

These 4 scales are all constructed in a similar manner: (1) the raw scores for the individual items within a scale are first summed, and then divided by the number of items in the scale; and (2) these scale scores are then linearly transformed such that all scales range from 0 to 100, with a higher scale score representing a higher level of functioning.

The following are the scoring algorithms for the 4 functional scales, including the SPSS computational language.

#### Body image (questionnaire items 43-45)

1. Compute an additive scale (BI) by adding the questionnaire items 43-45 and dividing this sum by the number of items (3):

$$\text{COMPUTE BI} = (\text{Q43} + \text{Q44} + \text{Q45}) / 3$$

2. Carry out a linear transformation to convert the scale (BI) to a 0-100 scale (XBI):

$$\text{COMPUTE XBI} = 100 - ((\text{BI} - 1) * 100 / 3)$$

#### Future Perspective (questionnaire item 46)

$$\text{COMPUTE FU} = \text{Q46}$$

$$\text{COMPUTE XFU} = 100 - ((\text{FU} - 1) * 100 / 3)$$

#### Sexual functioning (questionnaire items 47 and 48)

1. Compute an additive scale (SX) by adding the questionnaire items 47 and 48 and dividing this sum by the number of items (2):

$$\text{COMPUTE SX} = (\text{Q47} + \text{Q48}) / 2$$

2. Carry out a linear transformation to convert the scale (SX) to a 0-100 scale (XSX):

$$\text{COMPUTE XSX} = (\text{SX} - 1) * 100 / 3$$

#### Sexual enjoyment (questionnaire item 49)

$$\text{COMPUTE SE} = \text{Q49}$$

$$\text{COMPUTE XSE} = (\text{SE} - 1) * 100 / 3$$

## **II. Symptom Scales/Items**

The questionnaire includes a number of multi-item scales and single items assessing a range of symptoms common among patients with colorectal cancer. These scales and single items are linearly transformed such that all scales/items range from 0-100, with a higher score representing a higher level of symptomatology.

- Micturition problems (MI)
- Chemotherapy side effects (CT)
- Symptoms in the area of the gastro-intestinal tract (GI)
- Male sexual problems (MSX)
- Female sexual problems (FSX)
- Defaecation problems (DF)
- Stoma-related problems (STO)
- Weight loss (WL)

### **Micturition problems** (questionnaire items 31-33)

1. Compute an additive scale (MI) by adding the questionnaire items 31-33 and dividing this sum by the number of items (3):

$$\text{COMPUTE MI} = (\text{Q31} + \text{Q32} + \text{Q33}) / 3$$

2. Carry out a linear transformation to convert the scale (MI) to a 0-100 scale (XMI):

$$\text{COMPUTE XMI} = (\text{MI} - 1) * 100 / 3$$

### **Chemotherapy side-effects** (questionnaire items 40-42)

1. Compute an additive scale (CT) by adding the questionnaire items 40-42 and dividing this sum by the number of items (3):

$$\text{COMPUTE CT} = (\text{Q40} + \text{Q41} + \text{Q42}) / 3$$

2. Carry out a linear transformation to convert the scale (CT) to a 0-100 scale (XCT):

$$\text{COMPUTE XCT} = (\text{CT} - 1) * 100 / 3$$

### **Symptoms in the area of the gastro-intestinal tract** (questionnaire items 34-38)

1. Compute an additive scale (GI) by adding the questionnaire items 34-38 and dividing this sum by the number of items (5):

$$\text{COMPUTE GI} = (\text{Q34} + \text{Q35} + \text{Q36} + \text{Q37} + \text{Q38}) / 5$$

2. Carry out a linear transformation to convert the scale (GI) to a 0-100 scale (XGI):

$$\text{COMPUTE XGI} = (\text{GI} - 1) * 100 / 3$$

### **Male sexual problems** (questionnaire items 50 and 51)

1. Compute an additive scale (MSX) by adding the questionnaire items 50 and 51 and dividing this sum by the number of items (2):

$$\text{COMPUTE MSX} = (\text{Q50} + \text{Q51}) / 2$$

2. Carry out a linear transformation to convert the scale (MSX) to a 0-100 scale (XMSX):

$$\text{COMPUTE XMSX} = (\text{MSX} - 1) * 100 / 3$$

**Female sexual problems** (questionnaire items 52 and 53)

1. Compute an additive scale (FSX) by adding the questionnaire items 52 and 53 and dividing this sum by the number of items (2):

$$\text{COMPUTE FSX} = (\text{Q52} + \text{Q53}) / 2$$

2. Carry out a linear transformation to convert the scale (FSX) to a 0-100 scale (XFSX):

$$\text{COMPUTE XFSX} = (\text{FSX} - 1) * 100 / 3$$

**Defaecation problems** (questionnaire items 55 -61)

1. Compute an additive scale (DF) by adding the questionnaire items 55-61 and dividing this sum by the number of items (7):

$$\text{COMPUTE DF} = (\text{Q55} + \text{Q56} + \text{Q57} + \text{Q58} + \text{Q59} + \text{Q60} + \text{Q61}) / 7$$

2. Carry out a linear transformation to convert the scale (DF) to a 0-100 scale (XDF):

$$\text{COMPUTE XDF} = (\text{DF} - 1) * 100 / 3$$

**Stoma-related problems** (questionnaire items 62-68)

1. Compute an additive scale (STO) by adding the questionnaire items 62-68 and dividing this sum by the number of items (7):

$$\text{COMPUTE STO} = (\text{Q62} + \text{Q63} + \text{Q64} + \text{Q65} + \text{Q66} + \text{Q67} + \text{Q68}) / 7$$

2. Carry out a linear transformation to convert the scale (STO) to a 0-100 scale (XSTO):

$$\text{COMPUTE XSTO} = (\text{STO} - 1) * 100 / 3$$

**Weight loss** (questionnaire item 39)

$$\text{COMPUTE WL} = \text{Q39}$$

$$\text{COMPUTE XLWL} = (\text{WL} - 1) * 100 / 3$$

Further inquiries regarding the scoring algorithms for the EORTC QLQ-C38 can be directed to: Dr. Mirjam Sprangers, Department of Medical Psychology, Academic Medical Hospital, University of Amsterdam, Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands. Tel: +31-20-5664641; Fax: +31-20-5669104.

© Copyright 1994 EORTC Study Group on Quality of Life. All rights reserved.

## ANEXO 9.6

### Termo de concordância para utilização do módulo da EORTC QLQ CR38



#### USER'S AGREEMENT

##### USING EORTC MODULES WHILE UNDER DEVELOPMENT

Users are asked to read these rules and sign two user's agreements. Please keep one and return the other to the EORTC Headquarters.

##### Rules for using EORTC modules:

Phase III modules are the property of the Study Group and may only be used via the principal investigators and under the following conditions:

1. Explicit permission of the principle is granted.
2. The module is used in conjunction with the EORTC QLQ-C30.
3. The module is left completely intact. Additional items may be added at the end.
4. A contribution is made to the psychometric validation of the module by sharing data. e.g. cross sectional data can be used to test reliability (Cronbach alpha coefficient of the subscales).
5. EORTC publication rights are respected

##### Publication rights of EORTC modules:

1. The module itself may not be published, except by its constructors.
2. The module's constructors have the right to publish clinical validation of psychometric data first. If this is unfeasible, publications of such data should be negotiated on a case by case basis.
3. Collaboration should be made with the principal investigator for scoring and analysis of data from the module.
4. Publications which include validation of psychometric data of the module should include at least one of the module's constructors as a co-author.

##### User's agreement for the EORTC QLQ-CR38 (Please PRINT details)

I have read and accept the above conditions for use of the EORTC phase III colorectal cancer module.

Name of user ..... RODRIGO OTAVIO DE CASIRO ARAUJO .....  
Signature of user ..... *Rodrigo Casiro Araujo* ..... Date ..... 12/12/2008 .....  
Title of the study ..... FASE II STUDY COMPARING .....  
TWO NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY REGIMENS FOR .....  
ADVANCED RECTAL CANCER .....  
Address for correspondence .....  
RUA GILBERTO CARDOSO 260 - 1102 - LEBLON .....  
RIO DE JANEIRO - RJ - BRASIL - 22.430-070 .....  
Tel: ..... Fax: ..... e-mail: ROTARAUJO@yahoo.com.br .....  
55-21-22592141 55-21-22592141

## ANEXO 9.7

### Carta de aprovação do Estudo INCA GI 004



Memo 333/10-CEP-INCA

Rio de Janeiro, 14 de setembro de 2010.

A(o): Dr(a) Fernando Meton de Alencar  
Pesquisador(a) Principal

Registro CEP nº 83/10 (Este nº. deve ser citado nas correspondências referentes a este estudo)  
**Título do Estudo:** Estudo randomizado de Fase II com Capecitabina versus 5-Fluorouracil/Leucovorin em bolus associados à radioterapia no tratamento neoadjuvante de câncer de reto localmente avançado: INCAGI004

Prezado(a) Pesquisador(a),

Informo que o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer aprovou após re-análise o estudo intitulado: **Estudo randomizado de Fase II com Capecitabina versus 5-Fluorouracil/Leucovorin em bolus associados à radioterapia no tratamento neoadjuvante de câncer de reto localmente avançado: INCAGI004 versão 5.0 de 23/08/10**, bem como seu **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão nº 3.0 de 23/08/10**, **questionário EORTC QLQ-CR38** e **questionário EORTC QLQ-C30**, em 03 de setembro de 2010.

Ressalto que conforme descrito na folha de rosto (item 49), o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo, os primeiros estão previstos para as seguintes datas: *março/2011 e setembro/2011*.

Atenciosamente,

Dra. Adriana Scheliga  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP-INCA

C/c – Dr Daniel Herchenhorn – Chefe do serviço de oncologia do HC I  
Dr. Paulo de Biasi – Diretor do HC I

## ANEXO 9.8

### Carta de Aprovação do Protocolo versão 8.0.



A(o): Dr(a) Fernando Meton de Alencar  
Pesquisador(a) Principal



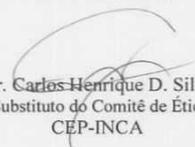
Rio de janeiro, 11 de maio de 2011

**Registro CEP nº 83/10** (Este nº. deve ser citado nas correspondências referentes a este estudo)  
**Título do Estudo:** Estudo randomizado de Fase II com Capecitabina versus 5-Fluorouracil/Leucovorin em bolus associados à radioterapia no tratamento neoadjuvante de câncer de reto localmente avançado: INCAGI004

Prezado(a) Pesquisador(a),

Informo que o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer **analisou e aprovou o Protocolo emendado versão 8.0 de 4/4/11**, relacionado ao estudo acima, em sua reunião de 25 de abril de 2011.

Atenciosamente,

  
Dr. Carlos Henrique D. Silva  
Coordenador Substituto do Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP-INCA

## ANEXO 9.9

### Carta de Aprovação do TCLE versão 6.0



A(o): Dr(a) Fernando Meton de Alencar  
Pesquisador(a) Principal

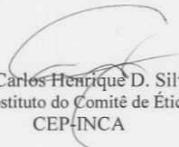
Rio de Janeiro, 11 de maio de 2011

**Registro CEP nº 83/10** (Este nº. deve ser citado nas correspondências referentes a este estudo)  
**Título do Estudo:** Estudo randomizado de Fase II com Capecitabina versus 5-Fluorouracil/Leucovorin em bolus associados à radioterapia no tratamento neoadjuvante de câncer de reto localmente avançado: INCAG1004

Prezado(a) Pesquisador(a),

Informo que o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer **analisou e aprovou o TCLE versão 6.0 de 4/4/11**, relacionado ao estudo acima, em sua reunião de 25 de abril de 2011.

Atenciosamente,

  
Dr. Carlos Henrique D. Silva  
Coordenador Substituto do Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP-INCA

## ANEXO 9.20

TCLE versão 6.0 de 04 de abril de 2011

	Prot 83/10- Aprovado em 25/4/11	
<p align="center"><b>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> <b>Estudo randomizado de fase II com Capecitabina versus 5-Fluorouracil/Leucovorin em bolus associados à radioterapia no tratamento neoadjuvante de câncer de reto localmente avançado: INCAGI004</b></p>		
Nome do Voluntário: _____		
<p>Você em breve irá iniciar o tratamento neoadjuvante para câncer de reto. Este tratamento é feito com quimioterapia associada à radioterapia, antes da cirurgia de retirada do câncer de reto. Por isso você está sendo convidado a participar do estudo denominado “<b>Estudo randomizado de fase II com Capecitabina versus 5 - Fluorouracil/Leucovorin em bolus associados à radioterapia no tratamento neoadjuvante de câncer de reto localmente avançado: INCAGI004</b>”.</p>		
<p>O câncer de reto é um tipo de tumor que pode causar dor e sangramento pelo ânus. Quando se encontra com tamanho aumentado, porém sem disseminação, recomenda-se o tratamento antes da cirurgia com quimioterapia e radioterapia.</p>		
<p>Na rotina do Instituto Nacional de Câncer (INCA) de tratamento antes da cirurgia para retirada do câncer de reto, a radioterapia é feita em dias úteis, aproximadamente por cinco semanas. A quimioterapia é aplicada no sangue (administração endovenosa), de segunda-feira à sexta-feira, na primeira e na última semana de radioterapia. Assim, a cada dia do tratamento com quimioterapia, é necessário que seja puncionada uma veia em ambiente hospitalar. Há evidências de que o tratamento com quimioterapia em forma de comprimido com capecitabina (administração oral), feita em casa, seja equivalente ao tratamento com quimioterapia administrada de forma endovenosa (5-fluorouracil/leucovorin).</p>		
<p>Avaliaremos, neste estudo, os resultados do uso da quimioterapia por administração oral e da quimioterapia por administração endovenosa, associada à radioterapia, no tratamento que antecede</p>		
1		
_____ Rubrica do paciente	_____ Rubrica do pesquisador	 Dr. Carlos Henrique D Silva Coordenador-Substituto Comitê de Ética em Pesquisa CEP-INCA
INCAGI004 – TCLE versão de n°6.0 de 04 /04/2011		



Prot 83/10- Aprovado em 25/4/11



a cirurgia para retirada do câncer de reto. Portanto, no início do estudo, o paciente será sorteado para participar do grupo de pacientes que farão radioterapia associada à quimioterapia por administração oral ou do grupo de pacientes que farão radioterapia associada à quimioterapia por administração endovenosa.

Parte do material da biópsia realizada antes do início do tratamento, para o diagnóstico, e parte do tumor que será retirado após o tratamento de quimioterapia e radioterapia poderão ser guardados no Banco Nacional de Tumores e DNA (BNT), para possíveis estudos posteriores. Para que este armazenamento seja feito, será oferecido a você outro termo de consentimento específico.

Para que você possa decidir se quer participar ou não deste estudo, precisa conhecer seus benefícios, riscos e implicações.

#### OBJETIVO DO ESTUDO

O principal objetivo deste estudo é avaliar os efeitos da quimioterapia quando administrada de forma endovenosa, e quando administrada por via oral, antes da cirurgia, junto com a radioterapia. Assim, um grupo de pacientes do estudo fará a quimioterapia endovenosa associada à radioterapia, conforme rotina do INCA, e o outro grupo de pacientes fará radioterapia da mesma forma, mas associada à quimioterapia por via oral.

Será realizada uma análise dos efeitos dos tratamentos e de seus custos.

Você receberá questionários para preenchimento para que possamos comparar a qualidade de vida nos dois grupos do estudo.

Os dois grupos de pacientes terão os efeitos do tratamento avaliados. Também serão avaliados os fatores relacionados ao desenvolvimento do câncer de reto e à resposta ao tratamento, como a presença do vírus Epstein-Barr, dosagem de citocinas (proteínas do sangue) e estudo dos genes das citocinas.

2

Rubrica do paciente

Rubrica do pesquisador

INCAGI004 – TCLE versão de n°6.0 de 04 /04/2011

  
Dr. Carlos Henrique D Silva  
Coordenador-Substituto  
Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP-INCA



Prot 83/10- Aprovado em 25/4/11



O Epstein-Barr é um vírus que pode causar doenças como mononucleose (doença do beijo) e alguns linfomas (câncer de células do sangue). Este vírus também já tem relação estabelecida com alguns tumores, como o tumor de nasofaringe (região do nariz). Neste estudo, será avaliada a associação do vírus Epstein-Barr com o câncer de reto. Para isso, será avaliada a presença de infecção pelo vírus através da detecção do DNA (código genético) do vírus em amostras de sangue dos pacientes portadores de câncer de reto, através de uma técnica chamada RTPCR.

#### PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Para sua segurança, durante o tratamento da quimioterapia, serão coletadas amostras de sangue com intervalo quinzenal para avaliar possíveis efeitos tóxicos nas células do sangue. **São três coletas adicionais às realizadas rotineiramente no INCA para pacientes em tratamento semelhante, com o intuito de detectar mais precocemente algum problema no sangue durante esta fase de tratamento.** Eventualmente a quimioterapia poderá ser adiada no caso de alterações encontradas nestes exames. Estas coletas de sangue serão iniciadas antes do início do tratamento com quimioterapia e da cirurgia. Em determinadas ocasiões serão colhidas amostras adicionais para estudo aproveitando-se as punções de rotina, num total de seis amostras para estudo da presença do vírus Epstein-Barr, dosagem de citocinas e estudo dos genes das citocinas.

Cada coleta, de cerca de 10 ml de sangue, equivalente a duas colheres de sopa, será feita através da punção de uma veia periférica por uma pessoa treinada com a utilização de agulhas e seringas descartáveis.

Durante o seu tratamento, serão coletadas um total de 17 amostras de sangue, nos seguintes momentos: (1) antes do início de qualquer forma de tratamento; (2) durante o tratamento com quimioterapia e radioterapia, com intervalo quinzenal, num total de quatro coletas; (3) após o término da quimioterapia e radioterapia; (4) antes da ressecção cirúrgica do tumor, durante a avaliação pré-operatória; (5) durante a quimioterapia adjuvante (após a cirurgia para retirada do tumor) com intervalo quinzenal, num total de nove coletas e (6) após o tratamento adjuvante, isto é, a quimioterapia aplicada após a cirurgia de retirada de tumor. Em seis destas amostras de

3

Rubrica do paciente

Rubrica do pesquisador

INCAGI004 – TCLE versão de nº6.0 de 04 /04/2011

  
Dr. Carlos Henrique D Silva  
Coordenador-Substituto  
Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP-INCA



Prot 83/10- Aprovado em 25/4/11



sangue, coletadas em momentos diferentes do seu tratamento, será avaliada a presença de proteínas inflamatórias, chamadas citocinas. Essas proteínas podem estar relacionadas ao resultado do tratamento, e sua presença depende da produção genética, através de formas diferentes dos genes (partes do DNA). Durante o período de seguimento de cinco anos, serão realizadas consultas trimestrais durante os dois primeiros anos, e semestrais nos três últimos anos, num total adicional de 14 coletas durante este período.

Antes do início e ao término do tratamento com quimioterapia e radioterapia, você será submetido a um exame de avaliação do tamanho do tumor por ultrassonografia, chamado eco-endoscopia. Este exame será feito através da inserção de aparelho de endoscopia pelo ânus, semelhante à entrada de aparelho de colonoscopia pelo ânus. Este exame será realizado no Serviço de Endoscopia Digestiva, e no mesmo momento da realização da eco-endoscopia aproveitando-se o mesmo preparo e sedação, será realizada uma colonoscopia para examinar, além do reto, todo o intestino grosso (cólon). É importante a realização de uma colonoscopia em todo o paciente com tumor de reto, devido à possibilidade de haver tumores nas outras partes do intestino grosso, o que pode alterar seu tratamento. A colonoscopia não será realizada nas seguintes situações: se o tumor for muito grande impedindo a passagem do aparelho de colonoscopia ou se o paciente já tiver realizado uma colonoscopia nos últimos **noventa dias** antes da sua entrada no estudo. Você também será submetido a um exame no ambulatório, feito pela equipe de cirurgia que realizará a ressecção do tumor de reto, chamado retossigmoidoscopia, antes e depois do tratamento com radioterapia e quimioterapia. Este exame é feito com anestésico local, e é orientada a realização de um preparo com lavagem do reto (clister) em casa, na véspera e na manhã do dia do exame. Ainda durante o período de avaliação antes do tratamento, serão realizados exames de tomografia computadorizada de tórax, abdomen e pelve, e ressonância nuclear magnética de pelve, com o intuito de avaliar o tumor e a presença de doença maligna fora do reto, além de exames rotineiros que são realizados antes do tratamento e que se repetirão periodicamente, que são o eletrocardiograma (ECG) e exames de sangue, que fazem parte da sua avaliação para a quimioterapia.

4

Rubrica do paciente

Rubrica do pesquisador

INCAGI004 – TCLE versão de n°6.0 de 04 /04/2011

  
Dr. Carlos Henrique D Silva  
Coordenador-Substituto  
Comitê de Ética em Pesquisas  
CEP-INCA



Prot 83/10- Aprovado em 25/4/11



Você deverá responder a três questionários de avaliação da qualidade de vida, nos seguintes momentos: no início do tratamento de quimioterapia e radioterapia, ao seu término, no pré-operatório, no início da quimioterapia após a cirurgia e após o seu término.

Parte do material retirado na biópsia do reto, que foi utilizada para diagnóstico da doença, assim como do tumor que vai ser retirado na cirurgia após o tratamento de quimioterapia e radioterapia, **poderá ser armazenado no Banco Nacional de Tumores e DNA, BNT. Para que isto seja feito, será oferecido ao paciente um termo de consentimento livre esclarecido específico.**

Após esta fase, o seu tratamento será similar ao tratamento de rotina para câncer de reto do INCA, com a aplicação de quimioterapia concomitante à radioterapia, antes da cirurgia, durante um período de cinco semanas. Alguns pacientes do estudo receberão quimioterapia com uma droga chamada 5-fluorouracil injetada através de agulha na corrente sanguínea, durante a primeira e a quinta semana, exatamente como é feito atualmente no INCA para casos do mesmo tipo, sendo que os outros pacientes ao invés disso receberão uma droga chamada capecitabina, que é administrada por comprimidos via oral, e já é utilizada no INCA para outras situações, como por exemplo no câncer de mama. Caso você apresente diarreia durante o período da quimioterapia, seja a quimioterapia realizada antes ou depois da cirurgia, será preenchida pela equipe da pesquisa uma ficha específica sobre a intensidade deste efeito colateral, e **serão realizadas medidas para o alívio desse sintoma.**

Após este período de cinco semanas, no qual será realizada radioterapia e quimioterapia concomitante, você será submetido a exames para avaliar o grau de redução do tamanho do tumor após o seu tratamento, assim como para saber das condições clínicas para a realização da cirurgia que se seguirá. Estes exames incluirão: exames de sangue (dois), um exame de retossigmoidoscopia, um exame de ultra-sonografia do reto (eco-endoscopia), uma nova ressonância magnética, uma nova tomografia de tórax, abdome e pelve, e um risco cirúrgico. Este risco cirúrgico inclui um eletrocardiograma e uma consulta com um clínico. Após estes exames

5

\_\_\_\_\_  
Rubrica do paciente

\_\_\_\_\_  
Rubrica do pesquisador

INCAGI004 – TCLE versão de nº6.0 de 04 /04/2011

  
Dr. Carlos Henrique D Silva  
Coordenador-Substituto  
Comitê de Ética em Pesquisas  
CEP-INCA



Prot 83/10- Aprovado em 25/4/11



você será encaminhado para a realização da cirurgia de retirada do tumor de reto, como é feita habitualmente para os pacientes matriculados no INCA com o mesmo tipo de problema.

A cirurgia, que será realizada entre seis e oito semanas após o término da radioterapia e quimioterapia, é realizada sob anestesia geral, muitas vezes associada à colocação de um cateter na coluna vertebral (peri-dural) para diminuir a dor no pós-operatório. A cirurgia dura cerca de cinco horas, e em alguns casos existe a necessidade de **transfusão de sangue ou derivados do sangue**. Dependendo da sua condição clínica, o pós-operatório pode ser realizado durante alguns dias no CTI. O objetivo da cirurgia é a retirada do reto com o tumor, assim como dos gânglios linfáticos do reto que podem conter alguma semente de tumor. É realizada uma colostomia (colocação de bolsa na barriga para saída de fezes) neste momento, que pode ser temporária ou definitiva, dependendo se houver retirada total do ânus ou não. Sempre que possível será tentada a preservação do ânus para posterior fechamento da colostomia, exceto nos casos em que o tumor esteja encostando ou invadindo o ânus mesmo após o tratamento com radioterapia e quimioterapia. Por tratar-se de cirurgia de grande porte, existe a possibilidade de complicações, inclusive com risco de vida ou internação prolongada, embora o INCA seja um centro de referência para o tratamento desta doença. Dentre as complicações possíveis mais freqüentes podemos citar: infecção da ferida operatória, infecção na urina, pneumonia, infecção dentro do abdome, infecção da corrente sanguínea, complicações cardiológicas como infarto ou edema agudo do pulmão, dentre outras. Qualquer complicação decorrente da cirurgia ou de qualquer outra terapia será tratada prontamente com todos os recursos disponíveis na instituição.

Após você realizar a cirurgia e receber alta do hospital para ir para casa, será programada uma nova fase de quimioterapia. Estão previstos dois diferentes esquemas de quimioterapia, e a escolha do tipo de quimioterapia que será realizada após a cirurgia dependerá da quantidade de tumor residual encontrada no reto após sua retirada. **Se houver pouco tumor residual, será usado um esquema com dois medicamentos com aplicação semanal por 30 semanas seguidas. Se o tumor residual for mais profundo ou tiver sementes nos gânglios, serão utilizados três**

6

Rubrica do paciente

Rubrica do pesquisador

INCAGI004 – TCLE versão de nº6.0 de 04 /04/2011

  
Dr. Carlos Henrique D Silva  
Coordenador-Substituto  
Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP-INCA



Prot 83/10- Aprovado em 25/4/11



**medicamentos, durante três períodos contínuos de seis semanas, separados entre si por um período de duas semanas de descanso, com intuito de diminuir a chance de um retorno da doença no futuro.**

Finalmente, após esta segunda fase de quimioterapia, o paciente iniciará a fase de seguimento. Nesta fase você terá consultas a cada três meses durante dois anos e a cada seis meses nos três anos seguintes, totalizando um acompanhamento de cinco anos, com objetivo de detectar algum reaparecimento do tumor no seu organismo, detectar e cuidar de alguma complicação do seu tratamento e avaliar a qualidade de vida após o tratamento com a aplicação de três questionários específicos. Em caso de reaparecimento da doença, você será tratado com quimioterapia, cirurgia ou ambos, dependendo da localização, tamanho e quantidade de doença. Neste período de seguimento, estão previstos os seguintes exames: realização de tomografia de tórax, abdome e pelve a cada seis meses nos primeiros dois anos e anualmente do terceiro ao quinto ano; os exames de endoscopia baixa serão a cada 6 meses nos dois primeiros anos, intercalando retossigmoidoscopia com colonoscopia (iniciando pela retossigmoidoscopia), e colonoscopia anual do terceiro ao quinto ano; dosagem de sangue para dosagem de um marcador de crescimento tumoral chamado CEA a cada três meses nos primeiros dois anos, e no terceiro ao quinto ano semestralmente. Os questionários de qualidade de vida serão aplicados a cada três meses nos primeiros dois anos.

#### MÉTODOS ALTERNATIVOS

Neste estudo, você poderá ser sorteado para participar do grupo que fará quimioterapia administrada de forma endovenosa ou para o grupo que fará quimioterapia administrada por via oral. Caso não aceite seguir sua participação neste estudo, você receberá o tratamento que é oferecido de rotina no INCA, com quimioterapia por via endovenosa.

7

\_\_\_\_\_  
Rubrica do paciente

\_\_\_\_\_  
Rubrica do pesquisador

INCAGI004 – TCLE versão de n°6.0 de 04 /04/2011

  
Dr. Carlos Henrique D Silva  
Coordenador-Substituto  
Comitê de Ética em Pesquisas  
CEP-INCA



RISCOS

Prot 83/10- Aprovado em 25/4/11



O seu tratamento será similar ao tratamento de rotina para câncer de reto do INCA, com a aplicação de quimioterapia concomitante à radioterapia, antes da cirurgia, durante um período de cinco semanas. Alguns pacientes do estudo receberão quimioterapia com uma droga chamada 5-fluorouracil injetada através de agulha na corrente sanguínea, durante a primeira e a quinta semana, exatamente como é feito atualmente no INCA para casos do mesmo tipo, sendo que os outros pacientes ao invés disso receberão uma droga chamada capecitabina, que é administrada por comprimidos via oral, e já é utilizada no INCA para outras situações, como por exemplo no câncer de mama. Os dois tipos de tratamento são bem tolerados, segundo estudos prévios, podendo provocar efeitos colaterais semelhantes, como: diarreia, estomatite, astenia, enjôo, vômito, febre e infecções relacionadas à queda das células de defesa e alteração da pele nas mãos e nos pés, chamada síndrome mão-pé. A queda das células de defesa costuma estar mais relacionada ao tratamento com 5-fluorouracil (quimioterapia aplicada na corrente sanguínea). Já a diarreia e a síndrome mão-pé costumam estar mais relacionadas ao tratamento com capecitabina (quimioterapia na forma de comprimidos). Os efeitos colaterais mais frequentes relacionados à radioterapia são: fadiga, coceira de pele na área de tratamento, vermelhidão e ressecamento da pele, lesões na pele do tipo queimadura, febre e enjôo. Caso seja necessário, o paciente poderá ser internado no INCA devido às toxicidades da quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes, ou seja, realizados antes da cirurgia de retirada do tumor.

O exame de ultrassonografia através de endoscopia baixa (eco-endoscopia), realizado ao início e ao término do tratamento com quimioterapia e radioterapia, antes da cirurgia, e é feito de forma semelhante à colonoscopia, podendo, sempre que possível, ser realizada no mesmo momento e com o mesmo preparo com laxativos que a colonoscopia, que cursa com cólicas e diarreia. A eco-endoscopia que será realizada após o tratamento com a radioterapia e quimioterapia será feita com um preparo mais simples, que consiste apenas de clister (lavagem do reto), pois não será realizada colonoscopia neste momento. A ultrassonografia

8

Rubrica do paciente

Rubrica do pesquisador

INCAGI004 – TCLE versão de nº6.0 de 04 /04/2011

  
Dr. Carlos Henrique D Silva  
Coordenador-Substituto  
Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP-INCA



Prot 83/10- Aprovado em 25/4/11



endoscópica ajudará na determinação do tamanho e disseminação regional do tumor. A retossigmoidoscopia será realizada ambulatorialmente como parte do seu exame físico, antes do tratamento com a radioterapia e quimioterapia e antes da cirurgia, sendo importante para determinar a possibilidade de preservação do ânus na cirurgia e orientará a coleta de material para biopsia. Para a realização da retossigmoidoscopia é realizada uma lavagem do reto com clister (introdução de solução de glicerina pelo anus através de um tubo fino). Pode ocorrer desconforto à inserção do aparelho pelo ânus, causando raramente sangramento ou perfuração do intestino.

A ressonância nuclear magnética da pelve realizada ao início e ao término do tratamento com quimioterapia e radioterapia antes da cirurgia é contra indicada para pacientes com determinados tipos de implantes metálicos e pode gerar desconforto em pacientes que tenham pânico de locais apertados ou pequenos. Neste caso, será oferecida a possibilidade de sedação para a realização da ressonância feita por um profissional experiente. A ressonância nuclear magnética da pelve será utilizada para avaliar o tamanho e extensão do tumor do reto antes e após o tratamento pré-operatório.

As punções venosas para exames laboratoriais podem resultar em dor no local da punção ou manchas roxas transitórias chamadas de equimoses.

#### BENEFÍCIOS

Se você optar por participar deste estudo, estará recebendo um tratamento que tem relatos de eficiência em redução do câncer de reto, com efeitos colaterais bem tolerados. Além disso, estará permitindo que seja estudada uma forma mais confortável de se receber quimioterapia, que seria através de comprimidos, evitando as punções de veia repetitivas que são necessárias para a aplicação da quimioterapia feita pela corrente sanguínea.

#### ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

9

\_\_\_\_\_  
Rubrica do paciente

\_\_\_\_\_  
Rubrica do pesquisador

INCAGI004 – TCLE versão de nº6.0 de 04 /04/2011

  
Dr. Carlos Henrique D Silva  
Coordenador-Substituto  
Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP-INCA



Prot 83/10 – Aprovado em 25/4/11



Você será acompanhado através de consultas regulares pelos pesquisadores, formados por oncologistas clínicos, cirurgiões, radioterapeutas e enfermeiros. No caso de emergências, você poderá procurar a emergência do INCA, que funciona por 24 horas, todos os dias. Você deverá comunicar ao seu médico responsável por qualquer efeito colateral do tratamento.

#### CARÁTER CONFIDENCIAL DOS REGISTROS

Além da equipe de saúde que cuidará de você, seus registros médicos poderão ser consultados pelo Comitê de Ética do Hospital do Câncer I / INCA e equipe de pesquisadores envolvidos. Seu nome não será revelado, ainda que informações de seu registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

#### TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação neste estudo.

#### CUSTOS

Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para o paciente pela sua participação no estudo.

#### BASES DA PARTICIPAÇÃO

É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Em caso de você decidir interromper sua participação no estudo, a equipe assistente deve ser comunicada e a coleta de amostras para os exames relativos ao estudo será imediatamente interrompida.

10

\_\_\_\_\_  
Rubrica do paciente

\_\_\_\_\_  
Rubrica do pesquisador

INCAGI004 – TCLE versão de nº6.0 de 04 /04/2011

  
Dr. Carlos Henrique D Silva  
Coordenador-Substituto  
Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP-INCA



Prot 83/10 – Aprovado em 25/4/11



O médico responsável por sua internação pode interromper sua participação no estudo a qualquer momento, mesmo sem a sua autorização.

#### GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

Nós estimulamos a você ou seus familiares a fazer perguntas a qualquer momento do estudo. Neste caso, por favor, ligue para o Dr. Fernando Meton de Alencar Camara Vieira, médico oncologista da Coordenação de Pesquisa Clínica do INCA, nos telefones 3207-6564, 3207-6569. **Em caso de necessidade, em qualquer horário, pode telefonar para a Emergência do Hospital do Câncer I, no telefone 25066078, ou ser atendido pela equipe da Emergência.** Se você tiver perguntas com relação a seus direitos como participante do estudo clínico, também pode contar com um contato imparcial, o CEP-INCA, situado à Rua André Cavalcanti 37, Centro, Rio de Janeiro, telefones (21) 32076551 ou (21) 32076565, ou pelo e-mail cep@inca.gov.br.

#### DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA

Li as informações acima e entendi o propósito deste estudo assim como os benefícios e riscos potenciais da participação no mesmo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar neste estudo.

Entendo que não receberei compensação monetária por minha participação neste estudo.

Eu recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
(Assinatura do Paciente)      dia    mês    ano

11

\_\_\_\_\_  
Rubrica do paciente

\_\_\_\_\_  
Rubrica do pesquisador

INCAGI004 – TCLE versão de nº6.0 de 04 /04/2011

  
Dr. Carlos Henrique D Silva  
Coordenador-Substituto  
Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP-INCA



Prot 83/10- Aprovado em 25/4/11



\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
(Nome do Paciente – letra de forma)      dia   mês   ano

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
(Assinatura de Testemunha, se necessário)      dia   mês   ano

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
(Nome de Testemunha - letra de forma)      dia   mês   ano

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste estudo ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo paciente.

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
(Assinatura da pessoa que obteve o consentimento)      dia   mês   ano

12

\_\_\_\_\_  
Rubrica do paciente

\_\_\_\_\_  
Rubrica do pesquisador

INCAGI004 – TCLE versão de nº6.0 de 04 /04/2011

  
Dr. Carlos Henrique D Silva  
Coordenador-Substituto  
Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP-INCA