

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA

JULIANA LIMA TOLEDO ROSSONI

**Avaliação do índice de resposta à quimiorradioterapia
neoadjuvante em pacientes com adenocarcinoma do reto: estudo
retrospectivo de longo prazo em dois centros terciários de
referência**

RIBEIRÃO PRETO

2023

JULIANA LIMA TOLEDO ROSSONI

Avaliação do índice de resposta à quimiorradioterapia neoadjuvante em pacientes com adenocarcinoma do reto: estudo retrospectivo de longo prazo em dois centros terciários de referência.

Trabalho apresentado à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de **Mestre em Ciências**

Área de Concentração: Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof.Dr. *José J. Ribeiro da Rocha*

Ribeirão Preto
2023

Autorizo a reprodução e divulgação total deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico para fins de estudo, pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo na publicação Biblioteca

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

Rossoni, Juliana Lima Toledo

Avaliação do índice de resposta à quimiorradioterapia neoadjuvante em pacientes com adenocarcinoma do reto: estudo retrospectivo de longo prazo em dois centros terciários de referência.

Juliana Lima Toledo Rossoni; orientador Prof. José Joaquim Ribeiro da Rocha. Ribeirão Preto, 2023.

71 p.; 30 cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP. Área de concentração: Clínica Cirúrgica
Orientador: Prof.Dr. José Joaquim Ribeiro da Rocha

1. Câncer de reto. 2. Terapia neoadjuvante. 3. Radioterapia

Folha de Aprovação

Título: Avaliação do índice de resposta à quimiorradioterapia neoadjuvante em pacientes com adenocarcinoma do reto: estudo retrospectivo de longo prazo em dois centros terciários de referência

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

À minha filha, *Marina* e ao meu marido,
Breno, que me estimulam diariamente a
me tornar uma pessoa melhor.

AGRADECIMENTOS

- *A Deus*, pelo alicerce, bênçãos e amor incondicional.
- Aos meus pais, *Cida e Mauro*, que desde o início priorizaram a minha formação e não mediram esforços para que eu pudesse chegar até aqui.
- Ao meu marido *Breno*, meu parceiro de vida, por todo amor, incentivo e apoio.
- Ao Prof. Dr. *José Joaquim Ribeiro da Rocha*, pela sábia orientação durante a realização desse trabalho e, sobretudo, pela inspiração no cuidado diário com os pacientes.
- Ao Prof. Dr. *Marley Ribeiro Feitosa*, pela colaboração, disponibilidade e paciência durante todas as fases desse trabalho, sem o que não seria possível a conclusão.
- Ao Prof Dr. *Omar Feres* e a todos os outros mestres que me ensinaram sobre Cirurgia Geral e Coloproctologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.
- Ao colega *Caio Vinícius Souza Tosetti*, pela importante colaboração durante a fase de coleta de dados dos prontuários.
- À *Marlene Lúcio*, secretária da Divisão, sempre carinhosa, disponível e pronta para ajudar no que fosse preciso.

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”

RESUMO

Rossoni, JLT. Avaliação do índice de resposta à quimiorradioterapia neoadjuvante em pacientes com adenocarcinoma do reto: estudo retrospectivo de longo prazo em dois centros terciários de referência

INTRODUÇÃO: A terapia neoadjuvante (TN) seguida da excisão total do mesorreto é considerada o tratamento padrão do adenocarcinoma de reto localmente

avanzado. **OBJETIVOS:** Avaliar o índice de resposta completa (RC), índices de recidiva local e à distância e as cirurgias realizadas em pacientes com adenocarcinoma do reto submetidos à TN, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na ProctoGastroclínica e no Hospital São Paulo, em Ribeirão Preto, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2017.

METODOLOGIA: Foram avaliados 166 prontuários de pacientes com adenocarcinoma do reto localmente avanzado (T3,T4 ou N+), submetidos à TN. O regime consistiu na realização de radioterapia convencional bidimensional (2D) ou conformacional – tridimensional (3D) e radioterapia com intensidade modulada (IMRT) na dose de 45-50,4Gy associada à capecitabina 1650mg/m² ou 5-fluorouracil (5FU) e leucovorin (LV). As seguintes variáveis foram analisadas: sexo, idade, estágio pré-tratamento, tipo de radioterapia, índice de RC, índices de recidivas local e à distância. Dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico foram também avaliados o tipo de cirurgia realizada e complicações cirúrgicas. **RESULTADOS:** O índice de RC foi de 28,3%. Os pacientes submetidos ao esquema 3D/IMRT de radioterapia apresentaram um índice maior de RC (36,3% x 4,8%; p<0,001), maiores taxas de seguimento clínico (21% x 0%; p<0,001), menores taxas de cirurgia (79% x 100%; p<0,001), maiores taxas de ressecção transanal (37,1% x 9,5%; p=0,001), menores taxas de retossigmoidectomia abdominal (25,8% x 50%; p=0,007) e menores taxas de amputação abdominoperineal do reto (16,1% x 40,5%; p=0,002), quando comparados aos pacientes submetidos ao esquema 2D de radioterapia.

CONCLUSÃO: As evidências são limitadas, porém, técnicas modernas de radioterapia como as conformacionais 3D e IMRT, ao oferecerem maior adequação e precisão do tratamento, poderiam resultar num melhor controle local e menor toxicidade em órgãos de risco, possibilitando estratégias de preservação de órgão e abordagens menos invasivas em casos selecionados.

Palavras chave: câncer de reto, terapia neoadjuvante, radioterapia

ABSTRACT

Rossoni, JLT Evaluation of the response rate to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal adenocarcinoma: a retrospective long-term study in two tertiary reference centers

INTRODUCTION: Neoadjuvant therapy (NT) followed by total mesorectal excision is considered the standard treatment of locally advanced rectal adenocarcinoma.

OBJECTIVES: To evaluate the complete response (CR) rate, local and distant recurrence rates, and surgeries performed in patients with rectal adenocarcinoma who underwent NT at Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, at ProctoGastroclínica and at Hospital São Paulo, in Ribeirão Preto, from January 2007 to December 2017. **METHODS:** We evaluated 166 medical records of patients with locally advanced rectal adenocarcinoma (T3, T4 or N+) who underwent NT. The regimen consisted of performing conventional (2D) or conformational (three-dimensional-3D/ radiotherapy with modulated intensity – IMRT) at a dose of 45-50.4Gy associated with capecitabine 1650mg/m² or 5-fluorouracil (5FU) and leucovorin (LV). The following variables were analyzed: gender, age, pretreatment stage, radiotherapy, CR index, local and distant recurrence rates. Surgical treatment and complications were also evaluated. **FINDINGS:** The CR index was 28.3%. Patients treated with 3D/IMRT radiotherapy had a higher rate of CR (36.3% x 4.8%; p<0.001), higher rates of clinical follow-up (21% x 0%; p<0.001), lower surgery rates (79% x 100%; p<0.001), higher rates of transanal resection (37.1% x 9.5%; p=0.001), lower rates of abdominal rectosigmoidectomy (25.8% x 50%; p=0.007) and lower rates of abdominalperineal resection of the rectum (16.1% x 40.5%; p=0.002), when compared to patients treated with 2D radiotherapy. **CONCLUSION:** Modern radiotherapy techniques such as 3D conformal and IMRT, by offering greater adequacy and precision of treatment, could result in better local control and less toxicity in organs at risk, enabling organ preservation strategies and less invasive approaches in selected cases.

Keywords: rectal cancer, neoadjuvant therapy, radiotherapy

Lista de Figuras

Figura 1. Adenocarcinoma de reto antes da TN e resposta clínica completa após TN.....	30
Figura 2. Seleção dos pacientes.....	37
Figura 3. Histograma de distribuição da idade ao diagnóstico dos pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma do reto.....	41
Figura 4. Distribuição do sítio tumoral.....	41
Figura 5. Distribuição do grau de invasão tumoral (T) e acometimento de linfonodos regionais (N) ao diagnóstico do adenocarcinoma do reto.	42
Figura 6. Taxa de resposta completa (geral e de acordo com o esquema de neoadjuvância utilizado).....	43
Figura 7. Taxa de resposta parcial (geral e de acordo com o esquema de neoadjuvância utilizado).....	43
Figura 8. Taxa de ausência de resposta (geral e de acordo com o esquema de neoadjuvância utilizado).....	44
Figura 9. Distribuição do grau de invasão tecidual dos tumores antes e após o tratamento neoadjuvante.....	45
Figura 10. Distribuição do grau de acometimento linfonodal dos tumores antes e após o tratamento neoadjuvante.....	45
Figura 11. Distribuição do grau de estadiamento oncológico dos tumores antes e após o tratamento neoadjuvante.....	45
Figura 12. Organograma do tipo de tratamento após quimiorradioterapia neoadjuvante. RTA, ressecção transanal. RSA, retossigmoidectomia abdominal. AAPR, amputação abdominoperineal do reto.....	46
Figura 13. Ressecção transanal utilizando o “Ribeiroscópio” e espécime cirúrgico ao término do procedimento.....	55

Lista de Tabelas

Tabela 1. Estadiamento TNM para câncer colorretal	25
Tabela 2. Grau de regressão tumoral.....	32
Tabela 3. Tipo de tratamento pós-neoadjuvante de acordo com o esquema de radioterapia.....	46
Tabela 4. Tipo de tratamento pós-neoadjuvante de acordo com o esquema de quimioterapia.....	47
Tabela 5. Desfechos cirúrgicos de acordo com a operação realizada.....	48
Tabela 6. Complicações operatórias.....	48
Tabela 7. Principais sítios de metástase à distância.....	49
Tabela 8. Recidiva oncológica relacionada às características do tratamento realizado.....	49

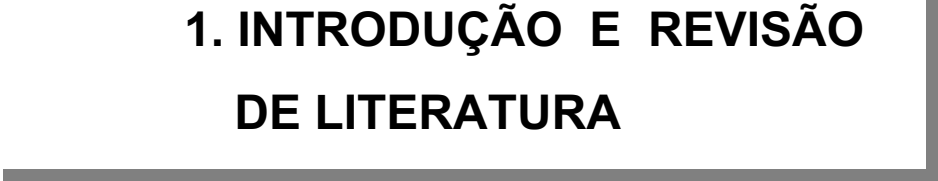
Lista de Abreviaturas

TN	Terapia neoadjuvante
RC	Resposta completa
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
IMRT	Radioterapia com Intensidade Modulada
5FU	5-fluorouracil
LV	Leucovorin
CCR	Câncer colorretal
EUA	Estados Unidos
CR	Câncer de reto
CEA	Antígeno carcinoembrionário
TC	Tomografia computadorizada
RNM	Ressonância magnética
US	Ultrassonografia
TME	Excisão total do mesorreto
UICC	União Internacional para o Controle do Câncer
NCI	National Cancer Institute
RPC	Resposta patológica completa
EC	Estágio clínico
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
RCC	Resposta clínica completa
ESMO	European Society for Medical Oncology
TNT	Terapia neoadjuvante total
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
TRG	Grau de regressão tumoral
RTA	Ressecção transanal
RSA	Retossigmoidectomia abdominal
AAPR	Amputação abdominoperineal do reto
GTV	Volume tumoral bruto
CTV	Volume alvo clínico
PTV	Volume alvo planejado

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	22
1.1. Câncer colorretal	23
1.2. Câncer de reto.....	23
1.3. Terapia neoadjuvante.....	29
1.4. Radioterapia	30
1.5. Reavaliação após terapia neoadjuvante	31
2. OBJETIVOS	34
3. METODOLOGIA	36
3.1 Desenho do estudo	37
3.2 Seleção dos pacientes	37
3.3 Tratamento neoadjuvante	38
3.4 Coleta de dados.....	39
3.5 Análise Estatística.....	39
3.6 Aspectos éticos.....	39
4. RESULTADOS	40
4.1 Características da população do estudo.....	41
4.2 Avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante.....	42
4.3 Avaliação do seguimento oncológico.....	48
5. DISCUSSÃO	50
6. CONCLUSÃO	59
7. REFERÊNCIAS	61
8. ANEXOS	69

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA



1.1. Câncer colorretal

O câncer colorretal (CCR) é a segunda neoplasia mais comum entre homens e mulheres no Brasil, excluindo-se os tumores de pele não melanoma, sendo responsável por altas taxas de morbimortalidade. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer, estimam-se, para cada ano do triênio de 2023-2025, 45.630 casos de câncer de cólon e reto, no Brasil. (1)

A incidência do CCR é mais alta em países mais desenvolvidos como Nova Zelândia, Estados Unidos (EUA) e Canadá (2). Nos EUA, a estimativa para o ano de 2022 é de 106.180 casos novos de câncer de cólon e 44.850 casos novos de câncer do reto. A mortalidade estimada para ambos os cânceres é de 52.580. (3)

A incidência dessa neoplasia está diminuindo nos EUA na população acima de 50 anos desde meados da década de 80 e principalmente após o ano 2000, e essa redução da incidência deve-se à implantação de medidas de rastreamento (3).

Os principais fatores de risco para a ocorrência do CCR são: idade superior à 50 anos, história prévia de tumor colorretal, síndromes genéticas (Lynch, Polipose Adenomatosa Familiar), história familiar da doença em parentes de 1º grau, raça negra, sedentarismo, obesidade, dieta rica em embutidos e carne vermelha, tabagismo, consumo de álcool, acromegalia, doenças inflamatórias intestinais, diabetes e sedentarismo (4).

Por outro lado, um estilo de vida saudável que inclui atividade física regular e consumo de alimentos ricos em fibras são considerados fatores protetores contra a ocorrência do CCR (5, 6).

1.2. Câncer de reto

O reto está localizado distalmente ao cólon sigmoide, tem aproximadamente 12 a 15 cm de comprimento e se estende até o canal anal. É dividido em três partes de acordo com a anatomia: reto inferior, localizado a cerca de 3-6cm da borda anal; reto médio até 10cm da borda anal e reto superior entre 8-10cm até 15cm da borda anal (7). Nos homens está localizado posteriormente à bexiga, vesícula seminal e próstata e nas mulheres posteriormente à vagina e ao colo uterino. O reto superior é revestido lateralmente pelo peritônio anterior, o reto médio é revestido pelo peritônio em sua porção anterior e o reto baixo é extraperitoneal (7).

Esta classificação anatomotopográfica é importante para a definição terapêutica. Devido a esta diferença anatômica, os tumores do reto médio e inferior são tratados de maneira distinta dos tumores do reto alto. Este tipo de tumor tem um comportamento biológico mais parecido com os tumores do cólon e, portanto, são tratados como tal (8).

Alguns pacientes podem ser assintomáticos mas os principais sinais e sintomas do câncer de reto (CR) são: alteração do hábito intestinal, incluindo diarreia ou constipação, tenesmo ou sensação de esvaziamento intestinal incompleto, sangramento e/ou eliminação de muco via retal, dor abdominal e/ou retal/anal, fraqueza, anemia, emagrecimento (9).

O diagnóstico do CR é realizado através da anamnese, exame físico incluindo o toque retal e retoscopia ou colonoscopia com biópsia (5, 8). Idealmente a avaliação com colonoscopia deve ser completa, posto que o risco de neoplasia sincrônica é de 3%(10).

Após confirmação anatomopatológica, complementa-se com avaliação sistêmica, cujo objetivo principal é identificar expansão locorregional e disseminação à distância. Nesta etapa realizamos avaliação laboratorial: hemograma, função hepática, função renal, marcador tumoral antígeno cárcinoembrionário (CEA) e exames de imagem: tomografia computadorizada (TC) de tórax, TC de abdome superior e ressonância magnética (RNM) de pelve ou ultrassonografia (US) endorretal (11, 12).

A disseminação do CCR pode ocorrer através das circulações linfática e/ou sanguínea (8).

Após o diagnóstico e avaliação sistêmica é, então, realizado o estadiamento do tumor, que consiste na sua categorização, buscando definir a terapêutica adequada e o prognóstico da doença.

O sistema de estadiamento mais utilizado no Brasil é o preconizado pela União Internacional para o Controle do Câncer (UICC) e denominado Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos. Esse sistema baseia-se na extensão anatômica da doença, levando em conta as características do tumor primário (T), a extensão da disseminação para linfonodos regionais (N), e a presença ou ausência de metástases a distância (M). Estes parâmetros recebem graduações, geralmente de T0 a T4, de N0 a N3 e de M0 a M1, respectivamente (13, 14).

Quando as categorias T, N e M são agrupadas em combinações pré-estabelecidas, ficam distribuídas em estágios que variam de I a IV. Estes estágios podem ser subclassificados em A e B e C para expressar o nível de evolução da doença (14).

Tabela 1. Estadiamento TNM para câncer colorretal

TX: tumor primário não pode ser avaliado;
T0: sem evidência de tumor primário;
Tis: carcinoma *in situ* (envolvimento da lâmina própria sem invasão da muscular da mucosa);
T1: tumor invade a submucosa;
T2: tumor invade a muscular própria;
T3: tumor invade a subserosa ou o tecido perimuscular não peritonizado (mesentério ou retroperitônio);
T4: tumor perfura o peritônio visceral ou invade ou adere à outras estruturas ou órgãos adjacentes.
T4a: tumor perfura o peritônio visceral;
T4b: tumor invade ou adere a outras estruturas ou órgãos adjacentes;
NX: linfonodos regionais não podem ser avaliados;
N0: ausência de metástases em linfonodos regionais;
N1: metástase em 1-3 linfonodos regionais ou presença de depósitos tumorais com linfonodos negativos;
N1a: metástase em 1 linfonodo regional;
N1b: metástase em 2 ou 3 linfonodos regionais;
N1c: nenhum linfonodo regional acometido, mas existe depósitos tumorais na subserosa, mesentério ou em tecidos pericólicos ou perirretais desperitonializados;
N2: metástase em 4 ou mais linfonodos regionais.
N2a: metástase em 4-6 linfonodos regionais;
N2b: metástase em 7 ou mais linfonodos regionais;
cM0: nenhuma evidência de tumor em órgãos ou sítios à distância por exames de imagem;
cM1: metástases em um ou mais órgãos ou sítios à distância ou metástase peritoneal;
cM1a: metástases em um órgão ou sítio à distância sem metástase peritoneal;
cM1b: metástases em dois ou mais órgãos ou sítios à distância sem metástase peritoneal;
cM1c: metástase peritoneal com ou sem acometimentos de outros órgãos ou sítios à distância;
pM1: metástases em um ou mais órgãos ou sítios à distância ou metástase peritoneal microscopicamente confirmadas;
pM1a: metástase em um órgão ou sítio à distância sem metástase peritoneal microscopicamente confirmada;
pM1b: metástases em dois ou mais órgãos ou sítios à distância sem metástase peritoneal microscopicamente confirmadas;
pM1c: metástase peritoneal com ou sem acometimentos de outros órgãos ou sítios à distância microscopicamente confirmada;

Agrupamento (TNM)

Estádio 0: **TisN0M0**; Estádio I: **T1N0M0** ou **T2N0M0**; Estádio IIA: **T3N0M0**; Estádio IIB: **T4aN0M0**; Estádio IIC: **T4bN0M0**; Estádio IIIA: **T1N1M0**, **T1N1cM0**, **T2N1M0**, **T2N1cM0**, **T1N2aM0**; Estádio IIIB: **T3N1M0**, **T3N1cM0**, **T4aN1M0**, **T4aN1cM0**, **T2N2aM0**, **T3N2aM0**, **T1N2bM0**, **T2N2bM0**; Estádio IIIC: **T4aN2aM0**, **T3N2bM0**, **T4aN2bM0**, **T4bN1M0**, **T4bN2M0**; Estádio IVA: **qQTqqNM1a**; Estádio IVB: **qQTqqNM1b**; Estádio IVC: **qQTqqNM1c**.

Fonte: União Internacional para o Controle de Câncer (UICC) e American Joint Comitee on Câncer, 2017

A terapêutica do CR, especialmente os tumores do reto baixo e médio, apresenta algumas particularidades em relação ao câncer de cólon em função de sua anatomia (15). Os tumores do reto alto comportam-se como os tumores de cólon, e o tratamento baseia-se na ressecção cirúrgica, seguida ou não de terapia

adjuvante com quimioterapia (QT) (16). Os tumores do reto médio e baixo, por estarem contidos na pequena bacia, são passíveis de serem submetidos a tratamentos que envolvam radioterapia, além dos outros descritos (17-19).

Durante as últimas décadas temos observado uma considerável mudança de conceitos no tratamento do CR, resultante da crescente adoção da abordagem multidisciplinar.

Na década de 80 o tratamento cirúrgico do CR sofreu uma verdadeira revolução com a padronização da excisão total do mesorreto (TME) preconizada por Heald e colaboradores. A ressecção proposta envolvia a remoção em bloco não somente do reto, mas também da gordura mesorretal, contendo as estruturas linfovasculares, todas envelopadas pela fásia mesorretal. A fásia mesorretal é uma estrutura de tecido conectivo que circunda o mesorreto na face não recoberta pelo peritônio e constitui a margem de ressecção circunferencial. Com a sistematização desta técnica, foi possível reduzir drasticamente a taxa de recidiva local do CR por remoção de possíveis focos de tumor disseminados ao longo do mesorreto. (20-22)

Juntamente com avanços em relação à técnica cirúrgica, outras modalidades de tratamento ganharam espaço. Até a década de 70, a radioterapia era considerada pouco eficaz e era somente utilizada como adjuvância pós-operatória, com doses totais de 25-35 Gy (23). Nos anos seguintes tal estratégia foi modificada pela ampliação da dose total de radiação (45-50 Gy) e pela associação com QT adjuvante com o objetivo de alcançar efeito sinérgico no controle de possíveis resíduos tumorais pós cirúrgicos. Em 1990 tal estratégia foi estabelecida através de consenso pelo National Cancer Institute (NCI) como tratamento padrão para tumores do reto em estágio igual ou superior a T3. Esta abordagem contribuiu significativamente para a redução do índice de recidiva local, embora tenha mostrado impacto modesto em relação à sobrevida na maioria dos estudos (19-21).

Tais resultados obtidos com associação da QT e radioterapia motivaram o surgimento da terapia neoadjuvante (TN) para o tratamento do CR localmente avançado, com o objetivo de promover a redução do tamanho do tumor, possibilitando melhores condições de ressecabilidade e preservação esfinteriana. A radioterapia neoadjuvante foi outro marco na evolução do tratamento do CR, sobretudo no controle locorregional da doença, reduzindo consideravelmente as taxas de recorrência local, quando comparada à radioterapia realizada após a

resseccão cirúrgica. Em 1992, Minsky et al. publicaram a experiência do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center com esta nova modalidade de quimiorradioterapia pré-operatória, evidenciando impacto considerável na regressão tumoral, demonstrado por maiores taxas de margens cirúrgicas negativas, menor número de linfonodos comprometidos e, sobretudo, por um achado de 20% das peças cirúrgicas sem evidência neoplásica residual, sendo esta caracterizada como resposta patológica completa (RPC) à TN (24).

Em estudo alemão realizado por Sauer et al. em 2004 e atualizado em 2012, foram comparados os tratamentos neoadjuvante *versus* adjuvante em pacientes com CR considerados de alto risco - Estágios clínicos (EC) II e III. O regime era de radioterapia com 50,4Gy em 28 frações direcionados ao tumor e aos linfonodos pélvicos, concomitante ao quimioterápico 5-FU infusional associados ao LV por 5 dias consecutivos, sendo este protocolo realizado na primeira e na quinta semana do período da radioterapia. Todos os pacientes receberam QT adjuvante com 5-FU. Não foi evidenciada diferença na sobrevida global (SG) ou sobrevida livre de doença (SLD) entre as duas modalidades, porém houve uma considerável redução da taxa de recorrência local, em 5 anos, no grupo que foi submetido à quimiorradioterapia pré-operatória (6% contra 13% $p=0,006$) comparado com o grupo que realizou a adjuvância. Na atualização publicada em 2012 com tempo de seguimento de 134 meses foram confirmados os achados de controle local, porém não se evidenciou impacto na SG (25, 26). A partir de então, a quimiorradioterapia pré-operatória ou TN foi estabelecida como tratamento padrão para tumores de reto, localmente avançados (25, 26).

Com o aprimoramento das técnicas de quimiorradioterapia pré-operatória, uma melhora progressiva dos resultados foi observada ao longo dos anos, tendo sido alcançado um índice consistente de RPC entre 15-35% (27-30).

Em decorrência das taxas consideráveis de RPC, observadas em vários estudos, alguns centros começaram a questionar a exposição, eventualmente desnecessária, a procedimentos cirúrgicos com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, em especial nos trabalhos de Habr-Gama et al. , que sugerem a validade de um tratamento não operatório em casos selecionados, de aparente resposta clínica completa (RCC) – ausência de tumor identificável do ponto de vista clínico, endoscópico e radiológico à TN (31-34).

Atualmente o tratamento multimodal que envolve a combinação de quimiorradioterapia pré-operatória e cirurgia com TME, tornou-se a abordagem preferencial para tumores do reto, localmente avançados (18, 35-37).

Apesar da utilização da TN como parte do tratamento do CR estar bem estabelecida em consensos internacionais, a conduta conservadora expectante nos casos em que após análise criteriosa não se observam sinais de neoplasia, permanece controversa.

A quimiorradioterapia pré-operatória e a padronização da cirurgia com TME melhoraram consideravelmente o controle local da doença com diminuição da taxa de recorrência local de 25-40% para 5-9%, porém sem impacto na ocorrência de lesões à distância, que ocorrem em cerca de 25-35% dos pacientes em 5 anos, e sem melhora no índice de SG, como consequência (38).

Ainda não existem estudos que comprovem benefício da quimioterapia adjuvante em tumores de reto EC II e III, porém no relatório da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) há orientações para que, pacientes com EC III ou EC II de alto risco, devam receber QT adjuvante após a cirurgia (8).

Nesse cenário, outra modalidade de tratamento do CR surgiu como alternativa, com resultados promissores: a terapia neoadjuvante total (TNT), que consiste na administração de quimiorradioterapia mais QT neoadjuvantes, de forma a administrar tratamento sistêmico ininterrupto com o objetivo de erradicar micrometástases. Os dois principais estudos publicados sobre o tema são o RAPIDO trial e o PRODIGE 23 trial, dois estudos multicêntricos, prospectivos, randomizados, de fase III, publicados em 2021, que compararam a TNT com a TN padrão. Embora tenham utilizado esquemas de QT e radioterapia diferentes, ambos chegaram a conclusões semelhantes. Ambos os estudos evidenciaram uma redução da incidência de metástases à distância (20% x 26,8% no RAPIDO trial), aumento de SLD (75,7% versus 68,5% no PRODIGE 23 trial), aumento da taxa de RPC (28,4%x14,3% no RAPIDO trial e 28%x12,1% no PRODIGE 23), sem diferença em relação à recorrência local, sem comprometer o tratamento cirúrgico ou qualidade de vida, sem aumento de toxicidade mas com SG semelhante, em torno de 89% (39, 40).

Os dados nacionais disponíveis na literatura sobre resultados oncológicos de pacientes submetidos à TN são escassos, o que motivou a realização do presente estudo. Além disso, o conhecimento dos resultados oncológicos dos serviços de

referência em questão é fundamental para identificação de pontos passíveis de aprimoramento, em prol da melhoria dos serviços prestados aos pacientes com CR.

1.3. Terapia neoadjuvante

Após a padronização da técnica cirúrgica de TME proposta por Heald, outro marco importante no controle locorregional do câncer do reto foi a introdução da TN (26, 35, 41).

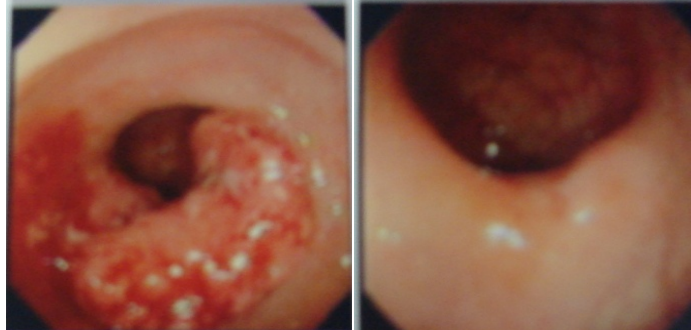
A TN consiste na realização de quimiorradioterapia pré-operatória em pacientes com tumores do reto baixo e médio, localmente avançados. A sua utilização foi capaz de reduzir ainda mais a taxa de recidiva local, quando comparada com a radioterapia pós-operatória, o que foi demonstrado por diversos estudos clínicos prospectivos randomizados (26, 41, 42).

A quimiorradioterapia pré-operatória é capaz de reduzir as taxas de recidiva local, diminuir as dimensões da lesão primária, ampliar a distância do tumor à fáscia mesorretal, aumentar a taxa preservação esfinteriana e em alguns casos, permitir até preservação de órgão, embora não tenha demonstrado impacto significativo em relação à SG dos pacientes (43).

Os critérios de indicação de TN podem variar conforme a Instituição. Caso sejam adotados os protocolos clínicos utilizados pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), os pacientes estadiados por RNM com tumores T3, independentemente da subclassificação, ou com linfonodos mesorretais acometidos, ou com fáscia mesorretal acometida, são encaminhados à TN(18). Caso sejam adotados os protocolos clínicos utilizados pela ESMO, os pacientes estadiados por RNM mostrando fáscia mesorretal acometida, ou invasão vascular extramural, ou tumores T3c-d ou T4, são encaminhados à TN (44).

A despeito da TN não ter efeito sobre a sobrevida global dos pacientes, a recidiva pélvica é fator de grande morbidade por estar relacionada a dor intratável e a potencial metastático (43). Além disso, uma parcela variável dos pacientes submetidos à TN evolui com RCC, ou seja, não apresenta evidências clínicas, radiológicas ou endoscópicas de doença após o tratamento e, portanto, poderia ser poupada de um tratamento cirúrgico radical e de suas morbidades associadas (45-

47). A figura 1 corresponde a um registro endoscópico de um paciente que evoluiu com RCC após a TN.



Fonte: Arquivo pessoal

Figura 1. Adenocarcinoma de reto antes da TN e RCC após TN

1.4. Radioterapia

A radioterapia externa convencional ou 2D foi a primeira modalidade de radioterapia externa utilizada para tratamento do CR. Utiliza a anatomia óssea através de radiografias como método de simulação, planejamento do tratamento e por ser menos precisa do que as técnicas mais modernas, limita a dose de radiação direcionada à área-alvo em razão da elevada toxicidade em relação aos tecidos vizinhos (48, 49).

A radioterapia conformacional 3D utiliza imagens adquiridas por TC, RNM ou tomografia por emissão de pósitrons e as transfere ao computador de planejamento para criar uma imagem tridimensional do tumor, possibilitando que múltiplos feixes de radiação possam ser conformados para o contorno da área-alvo de tratamento, com as margens de segurança determinadas. Essa tecnologia proporciona um bom controle durante o tratamento e garante aos pacientes doses adequadas de radiação no tumor, com menos exposição dos tecidos saudáveis ao redor (48). A radioterapia de intensidade modulada (IMRT) é outra modalidade de radioterapia externa conformacional altamente precisa, que permite, de forma muito eficaz, a administração de altas doses de radiação no volume-alvo, minimizando a dose nos tecidos normais adjacentes. A dose de radiação é projetada para atingir o tumor tridimensionalmente por meio da modulação da intensidade dos segmentos de cada

feixe de radiação, possibilitando desta forma, um aumento de acurácia do tratamento (50, 51).

O planejamento ideal da radioterapia deve garantir que toda a doença clinicamente e radiologicamente identificável seja abrangida, enquanto minimiza a dose para os órgãos adjacentes em risco, particularmente o intestino delgado e a bexiga. Áreas potenciais de disseminação microscópica e os linfonodos pélvicos apropriados também devem ser tratados (52, 53).

1.5. Reavaliação após terapia neoadjuvante

A Reavaliação após a TN é uma etapa importante do tratamento do CR. Ainda não há consenso do intervalo ideal entre o término da neoadjuvância e a cirurgia. Após 6 a 16 semanas do término da TN, intervalo que ainda permanece controverso e varia de acordo com a Instituição, os pacientes são submetidos a novo exame físico, incluindo toque retal, exame endoscópico, e exame de imagem. (45, 54).

A RNM é o exame de escolha para estadiamento e reestadiamento das neoplasias do reto após a TN. Pela alta resolução de contraste, a RNM permite visualização da relação da lesão primária com as camadas do reto (55), com a gordura mesorretal e com a fáschia mesorretal. Permite, ainda, detecção de sinais de invasão vascular extramural e avaliação de linfonodos externos à fáschia mesorretal (56).

Além disso, a RNM é um método auxiliar na predição da resposta do tumor ao tratamento neoadjuvante por meio do grau de regressão tumor al (TRG). Tumores que respondem bem ao tratamento apresentam fibrose no anatomopatológico, traduzido por redução do sinal nas sequências ponderadas em T2 na RM. Assim, a boa resposta à TN apresenta-se com hipossinal em T2, ao passo que a resposta pobre permanece com predomínio do sinal intermediário característico da lesão (57). Este critério de resposta é quantificado pela RNM pela análise visual em cinco categorias, de acordo com a classificação de Mandard, tabela 2. (58)

Tabela 2. Grau de regressão tumoral

TRG	Grau de regressão tumoral
1	Somente sinal de fibrose ou regressão completa
2	Predomínio de sinal de fibrose
3	Sinal de tumor porém com predominância de fibrose
4	Predomínio de sinal de tumor
5	Somente sinal de tumor ou ausência de regressão

Fonte: Classificação de Mandard, 1994

O TRG visto por RNM tem valor prognóstico, com taxas de SG e SLD significativamente melhores no grupo que tem pelo menos 50% de sinal de fibrose, quando comparado ao grupo que tem predomínio de sinal de tumor (59). Há ampla discussão na literatura a respeito de qual critério de resposta ao tratamento radioterápico seleciona os bons respondedores, mas alguns autores consideram ser os TRG1-2 (58). Além de ser marcador prognóstico, a resposta à TN deve ser avaliada no estudo de reestadiamento porque pacientes selecionados, com lesões com boa resposta, podem ser candidatos a estratégias de preservação de órgão (32, 60, 61).

A identificação dos pacientes com RCC após a TN ainda permanece um desafio para muitas equipes. Ela é definida como ausência de lesão residual após avaliação minuciosa com anamnese, toque retal, retoscopia e RNM de pelve. Alterações hipocrômicas e telangiectasias podem ser detectadas na mucosa durante a retoscopia dos pacientes com RCC (31, 32).

A cirurgia com TME está associada à morbidade significativa, incluindo complicações pós-operatórias, síndrome da ressecção anterior do reto, confecção de estomas temporários ou definitivos, impotência sexual, dentre outros. Em uma revisão sistemática e metanálise comparativa, realizada por Fahima Dossa et al. , quando avaliaram a abordagem não operatória após evidência de RCC após TN para CR (*watch-and-wait*) e a cirurgia com TME, não evidenciaram diferença significativa entre os pacientes com RCC manejados com abordagem não operatória e os pacientes com RPC com relação à recorrência extra-luminal, taxa de mortalidade específica por câncer e SG. Além disso, 98,1% dos pacientes conduzidos com abordagem não operatória que evoluíram com recorrência local, foram submetidos ao tratamento cirúrgico de resgate com sucesso, o que demonstra

a segurança de tal abordagem em prol da manutenção da qualidade de vida e preservação de órgão dos pacientes com CR(62).

Os pacientes candidatos a tratamento não operatório podem entrar em protocolo de seguimento rigoroso (*watch and wait*) após decisão compartilhada. São submetidos a exame físico incluindo toque retal, retoscopia e dosagem de CEA a cada 3 meses e TC ou RNM de pelve a cada 6 meses nos primeiros dois anos. Ao término do segundo ano, o seguimento clínico-endoscópico é realizado a cada seis meses, com exames de imagem anuais. Aqueles que apresentam qualquer sinal de recidiva são submetidos à cirurgia de resgate (31, 33, 60).

Os pacientes que apresentam resposta clínica incompleta, não apresentam regressão ou apresentam progressão de doença, são submetidos ao tratamento cirúrgico radical com TME ou ressecção local, a depender do grau de invasão parietal, assim como da presença de linfonodos acometidos ou depósitos tumorais (60, 63, 64).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Avaliar o índice de RC (clínica e/ou patológica) em pacientes portadores de adenocarcinoma do reto submetidos à quimiorradioterapia neoadjuvante, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na ProctoGastroclínica e no Hospital São Paulo, em Ribeirão Preto, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2017.

2.2 Objetivos secundários

Avaliação dos índices de recidivas local e à distância.

Avaliação das cirurgias realizadas após o à TN.

3. METODOLOGIA

3.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo realizado através da análise de prontuários físicos e eletrônicos dos pacientes com adenocarcinoma do reto submetidos à quimiorradioterapia neoadjuvante, de janeiro de 2007 a dezembro de 2017, nos hospitais acima mencionados, com aprovação do Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

3.2. Seleção dos pacientes

Foram selecionados os prontuários de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma do reto com EC II e III, baseado na classificação TNM da *American Joint Committee on Cancer* (8ª edição) que foram submetidos à quimiorradioterapia neoadjuvante, de janeiro de 2007 a dezembro de 2017, nestas instituições, totalizando 393 pacientes. Destes, foram excluídos 227 prontuários, sendo: 46 com dados incompletos ou inconsistentes; 90 pacientes com diagnóstico errôneo; 74 pacientes com doença metastática e 17 pacientes em tratamento paliativo, como demonstrado na figura 2.

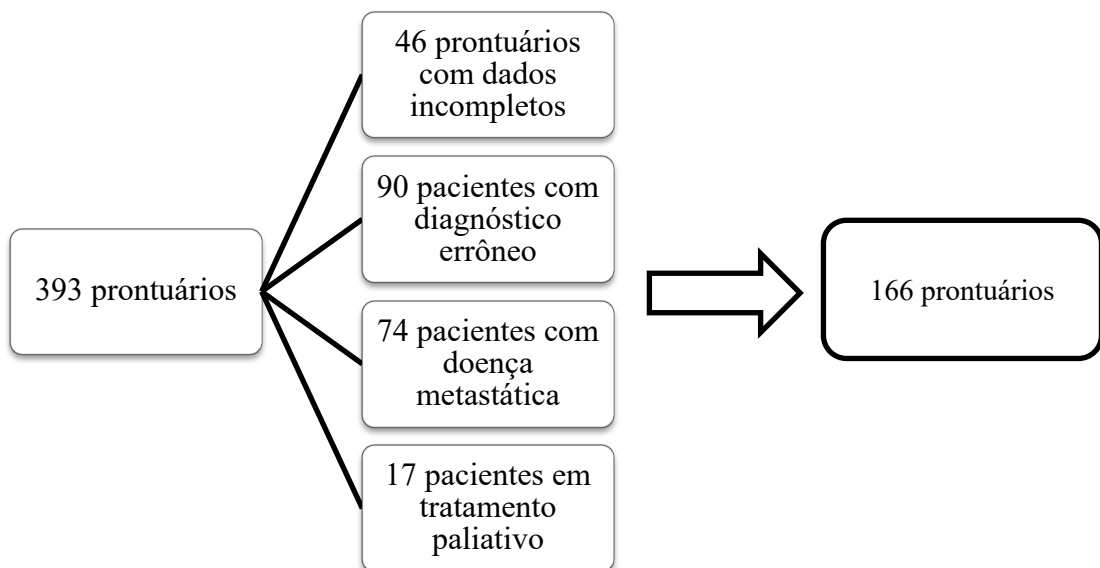


Figura 2. Seleção dos pacientes

3.3. Tratamento neoadjuvante

Nos Serviços de Coloproctologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e do Hospital São Paulo, após o diagnóstico de adenocarcinoma do reto, todos os pacientes são submetidos ao estadiamento da doença com colonoscopia, TC de tórax, abdome e pelve ou RNM de pelve e dosagem do antígeno cárcino-embrionário CEA.

Os pacientes com adenocarcinoma do reto candidatos à TN são aqueles cuja topografia da lesão encontra-se nos segmentos inferior e médio do reto, sem lesões à distância, com doença localmente avançada (T3 e T4) ou linfonodos acometidos (N+) ou comprometimento da fásia mesorretal. Aqueles que se enquadram nesses quesitos são, então, encaminhados ao tratamento neoadjuvante com radioterapia e QT.

O esquema de quimiorradioterapia padrão destes serviços consiste na realização de 25-28 sessões de radioterapia, com 180cGy cada, totalizando 45 ou 50.4 Gy, associadas à administração de capecitabina 1650mg/m², durante 5 semanas. Uma alternativa ao esquema quimioterápico é realizada com administração de 5FU e LV durante o mesmo período, em pacientes com algum grau de insuficiência renal, intolerância à administração de medicações via oral ou coronariopatia.

O reestadiamento é realizado entre 8 a 16 semanas após o término da TN. São realizados exame físico com toque retal, retoscopia, RNM ou TC de pelve, além de dosagem do CEA.

Classificamos a resposta à TN em resposta completa (RC), que corresponde ao somatório dos casos com resposta clínica completa (RCC) e resposta patológica completa (RPC), resposta incompleta e ausência de resposta. Os pacientes com RCC são aqueles que, após o reestadiamento, não apresentavam evidência de doença neoplásica ativa. Os pacientes com RPC são os que foram submetidos ao tratamento cirúrgico, seja por ressecção local ou com TME - a depender do reestadiamento após TN. Os pacientes com resposta incompleta são os que apresentaram uma resposta parcial à terapia neoadjuvante, foram submetidos ao tratamento cirúrgico e apresentaram *downstaging* e/ou *downsizing* do tumor, ou seja, houve redução do grau de invasão parietal, do acometimento linfonodal ou do

tamanho do tumor. Os pacientes sem resposta à TN são aqueles que apresentaram progressão da doença ou nenhuma mudança foi identificada após o reestadiamento.

3.4. Coleta de dados

Foram coletadas dos prontuários as seguintes variáveis: sexo, idade, topografia da neoplasia, grau de diferenciação do tumor, classificação TNM pré e pós-tratamento neoadjuvante, técnica de radioterapia e tipo de QT utilizadas durante o tratamento, resposta à TN, tipo de cirurgia realizada após o tratamento (quando realizada), complicações peri-operatórias, necessidade de confecção de estomas intestinais, ocorrência de recidiva local e/ou à distância, mortalidade.

3.5. Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o programa IBM® SPSS® Statistics 20 (IBM SPSS, Costa Mesa, CA). As variáveis categóricas foram expressas como frequências/percentagens e as variáveis contínuas como médias \pm desvio padrão, quando apropriado. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a normalidade das variáveis contínuas. O teste ANOVA foi utilizado para comparar variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram submetidas à análise univariada através dos testes exato de Fisher ou o χ^2 . As variáveis com associação positiva foram submetidas à regressão logística pelo método retroceder de Wald para identificação de fatores de risco para resposta à radioterapia (completa, parcial ou ausente). O nível de significância de 5% foi estabelecido limite estatístico em toda análise. Os pacientes selecionados neste período totalizaram 312. Pelo cálculo amostral a seleção de 166 casos nos conferiu uma análise com nível de confiança de 95% e margem de erro de 5,12%.

3.6. Aspectos éticos

O projeto foi submetido e aprovado pelo pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP-USP. (Anexo 1)

Como trata-se de um estudo retrospectivo realizado através da análise de prontuários, não intervencionista, não foi necessário o termo de consentimento livre e esclarecido. (Anexo 2)

4. RESULTADOS

4.1. Características da população estudada

No total, 166 pacientes foram incluídos no estudo. A maioria do sexo masculino $n=104$ (62,7%), com idade média de $59,2 \pm 12,5$ anos (figura 3).

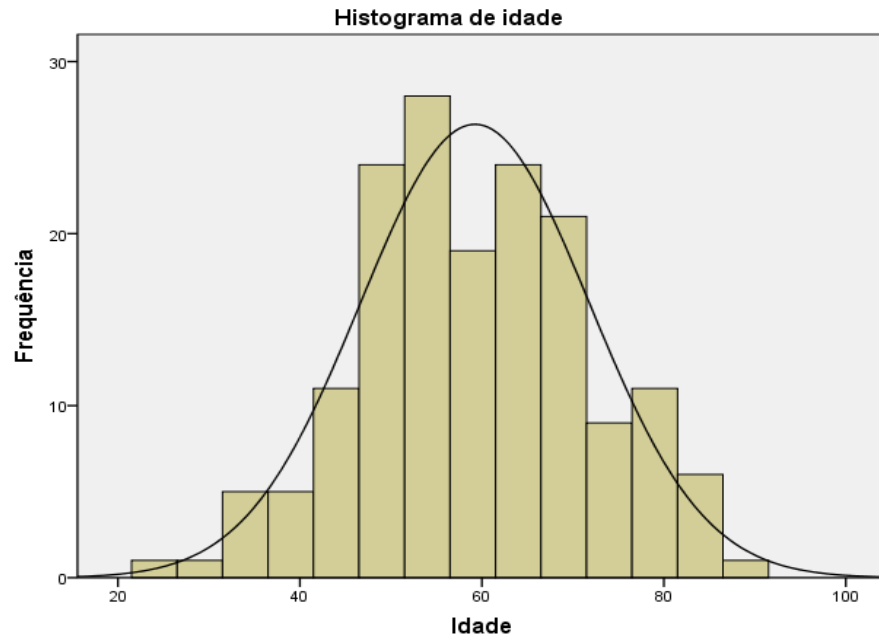


Figura 3. Histograma de distribuição da idade ao diagnóstico dos pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma do reto.

O reto baixo foi o sítio tumoral mais frequente ($n=106$, 63,9%) seguido do reto médio ($n=60$; 36,1%), como demonstrado na figura 4. Em relação ao grau de diferenciação histológica, os adenocarcinomas foram classificados como moderadamente diferenciados ($n=137$; 82,5%), bem diferenciados ($n=24$; 14,5%) e pouco diferenciados ($n=5$; 3,0%).

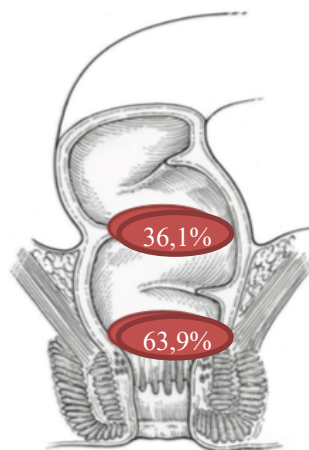


Figura 4. Distribuição do sítio tumoral

Os principais esquemas de quimioterapia foram: capecitabina isolada (n=120; 72,3%), 5FU+LV (n=36; 21,7%) e 5FU isolado (n=10; 6,0%). A maior parte dos pacientes conseguiu completar o esquema de quimioterapia neoadjuvante (n=163; 98,2%). Em relação à radioterapia, o esquema 3D/IMRT foi o mais utilizado (n=124; 74,7%), seguido do 2D (n=42; 25,3%).

Em relação ao estágio tumoral ao diagnóstico, o estágio 3 foi mais comum (n=102; 61,4%), seguido pelo estágio 2 (n=47; 28,3%) e 1 (n=17; 10,2%). Ainda em relação à classificação TNM ao diagnóstico, o grau de invasão tumoral T3 (n=109; 65,7%) e o comprometimento linfonodal N1 (n=68; 41,0%) foram os mais frequentemente diagnosticados (figura 5).

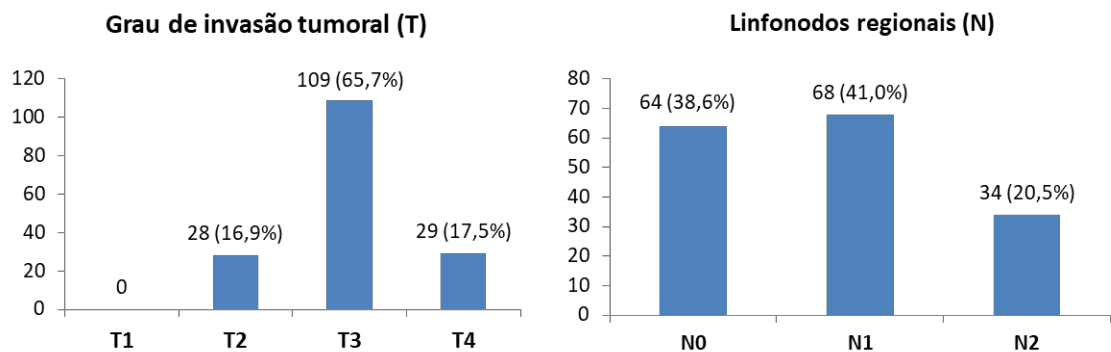


Figura 5. Distribuição do grau de invasão tumoral (T) e acometimento de linfonodos regionais (N) ao diagnóstico do adenocarcinoma do reto.

4.2. Avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante

No geral, após à TN, a maior parte dos pacientes apresentou resposta parcial (n=79; 47,6%). A taxa de RC foi de 28,3% (n=47). Em 40 casos (24,1%), não houve resposta à TN.

A taxa de RC foi maior em pacientes submetidos ao esquema 3D/IMRT de radioterapia, comparados aos submetidos ao 2D (36,3% x 4,8%; $p < 0,001$) e naqueles que utilizaram QT com Capecitabina (34,2% x 13,0%, $p = 0,007$) (figura 6). Ambas as variáveis foram submetidas à regressão logística e a radioterapia com o esquema 3D/IMRT foi o único fator preditor independente de resposta completa à TN (36,3% x 4,8%; $p = 0,001$; OR: 11,3; IC95%: 2,6-49,3).

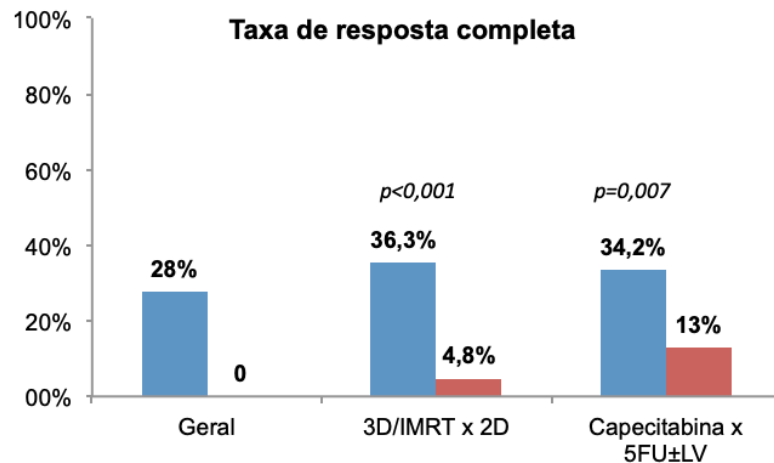


Figura 6. Taxa de resposta completa (geral e de acordo com o esquema de neoadjuvância utilizado).

Não houve diferença nas taxas de resposta parcial de acordo com o esquema de radioterapia 3D/IMTR x 2D (47,6% x 47,6%; $p=1,000$) e de QT Capecitabina x 5FU±LV (47,5% x 47,8%; $p=1,000$) (figura 7). Dos 79 pacientes com resposta parcial, 25 (31,6%) apresentaram diminuição do tamanho da massa tumoral e 54 (68,4%) apresentaram diminuição do tamanho da massa tumoral, bem como diminuição do estadiamento oncológico.

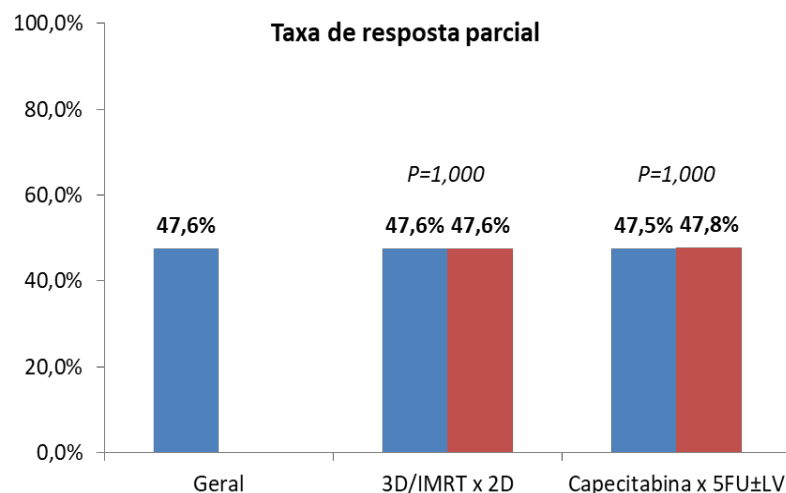


Figura 7. Taxa de resposta parcial (geral e de acordo com o esquema de neoadjuvância utilizado).

A taxa de ausência de resposta foi maior em pacientes submetidos ao esquema 2D de radioterapia, comparados aos submetidos ao 3D/IMRT (47,6% x 16,1%; $p < 0,001$) e naqueles que utilizaram QT com 5FU±LV (39,1% x 18,3%, $p = 0,007$) (figura 8). Ambas as variáveis foram submetidas à regressão logística e à radioterapia com o esquema 2D que foi o único fator preditor independente de ausência de resposta à TN (47,6% x 16,1%; $p < 0,001$; OR: 4,7; IC95%: 2,1-10,2).

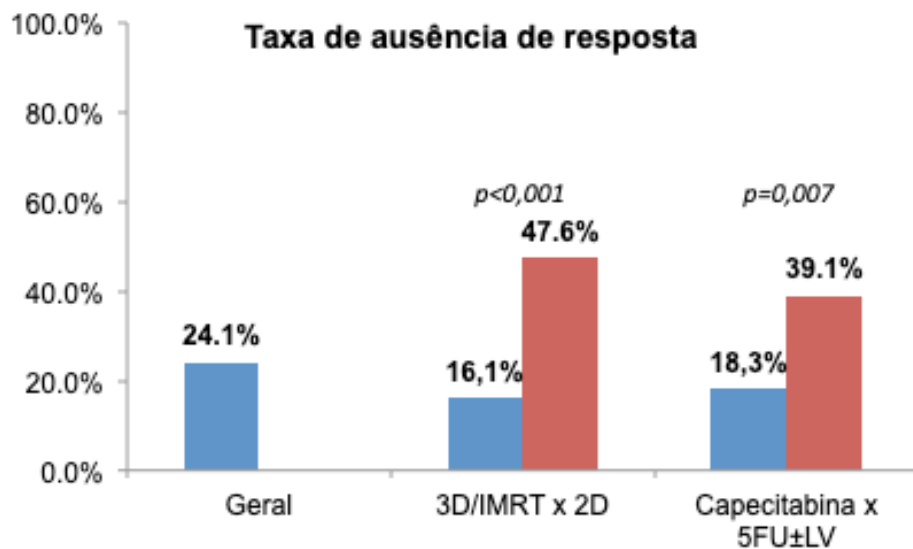


Figura 8. Taxa de ausência de resposta (geral e de acordo com o esquema de neoadjuvância utilizado).

Após a TN na regressão tumoral, percebeu-se diminuição no percentual de tumores T3 (de 65,7% para 34,3%) e T4 (de 17,5% para 2,4%) (figura 9). Houve diminuição do grau de invasão linfonodal N1 (de 41,0% para 16,9%) e N2 (de 20,4% para 6,0%) (figura 10). No geral, a TN promoveu redução no percentual de tumores com estágio E2 (de 28,3% para 20,5%) e E3 (de 61,4% para 22,9%) (figura 9).

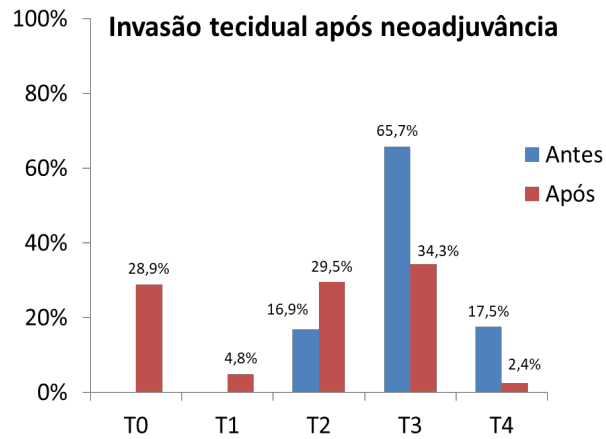


Figura 9. Distribuição do grau de invasão tecidual dos tumores antes e após o tratamento neoadjuvante.

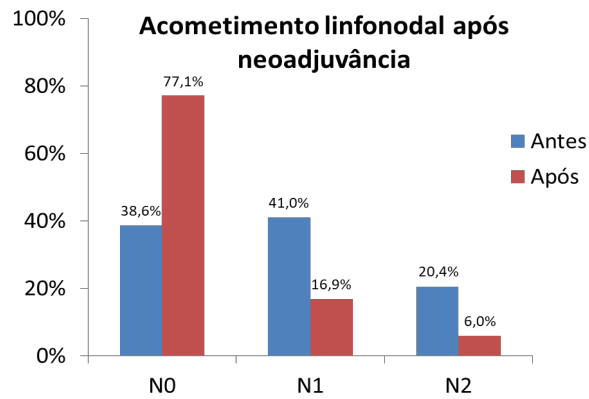


Figura 10. Distribuição do grau de acometimento linfonodal dos tumores antes e após o tratamento neoadjuvante.

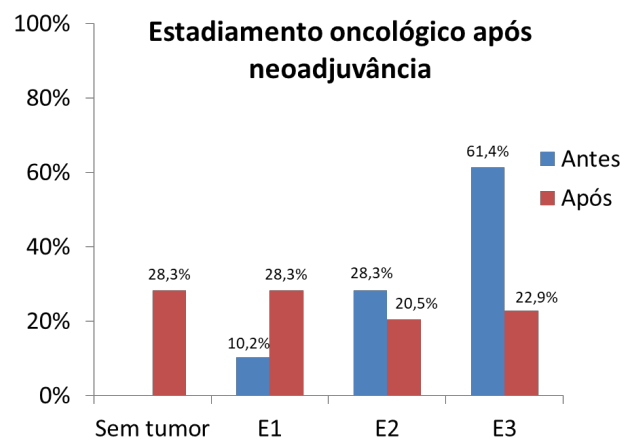


Figura 11. Distribuição do grau de estadiamento oncológico dos tumores antes e após o tratamento neoadjuvante.

Após a TN, 140 (84,3%) pacientes foram encaminhados para cirurgia e 26 (15,7%) para seguimento clínico, segundo o organograma (Figura 12).

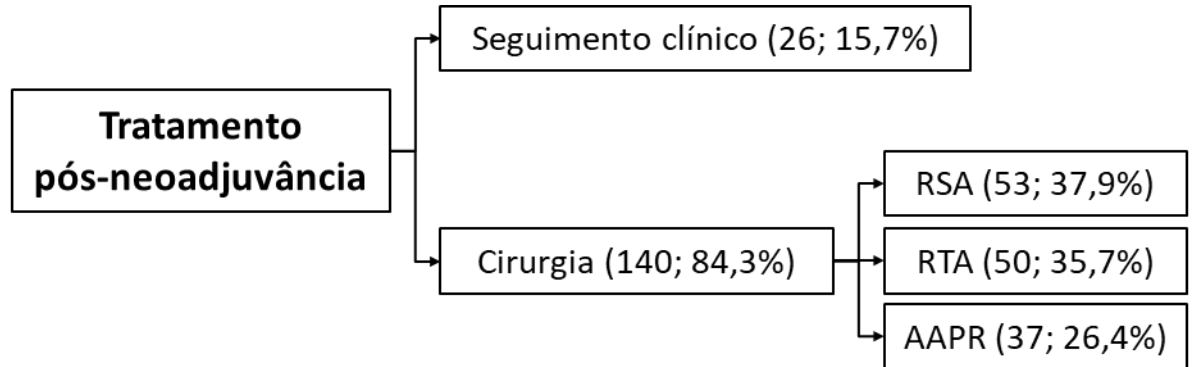


Figura 12. Organograma do tipo de tratamento após quimiorradioterapia neoadjuvante. RTA, ressecção transanal. RSA, retossigmoidectomia abdominal. AAPR, amputação abdômino-perineal do reto.

Quando comparados ao grupo convencional, os pacientes submetidos ao esquema 3D/IMRT de radioterapia apresentaram maiores taxas de seguimento clínico (21% x 0%; $p < 0,001$), menores taxas de cirurgia (79% x 100%; $p < 0,001$), maiores taxas de ressecção transanal (37,1% x 9,5%; $p = 0,001$), menores taxas de retossigmoidectomia abdominal (25,8% x 50%; $p = 0,007$) e menores taxas de amputação abdominoperineal do reto (16,1% x 40,5%; $p = 0,002$) (tabela 3).

Tabela 3. Tipo de tratamento pós-neoadjuvante de acordo com o esquema de radioterapia

Tratamento	2D n(%)	3D/IMRT n(%)	P*
Seguimento clínico	0	26 (21,0%)	<0,001
Cirurgia	42 (100%)	98 (79,0%)	<0,001
RTA	4 (9,5%)	46 (37,1%)	0,001
RSA	21 (50,0%)	32 (25,8%)	0,007
AAPR	17 (40,5%)	20 (16,1%)	0,002

*valor do p calculado pelo teste exato de Fisher. 2D, radioterapia convencional. 3D/IRMT, radioterapia tridimensional por intensidade modulada.

Em relação ao esquema de QT neoadjuvante, não houve diferença no tratamento após o término da neoadjuvância (Tabela 4).

Tabela 4. Tipo de tratamento pós-neoadjuvante de acordo com o esquema de quimioterapia

Tratamento	5FU±LV n(%)	Capecitabina n(%)	P*
Seguimento Clínico	5 (10,9%)	21 (17,5%)	0,358
Cirurgia	41 (89,1%)	99 (82,5%)	0,358
RTA	11 (23,9%)	39 (32,5%)	0,346
RSA	18 (39,1%)	35 (29,2%)	0,265
AAPR	12 (26,1%)	25 (20,8%)	0,533

*valor do p calculado pelo teste exato de Fisher. 5FU, 5-Fluorouracil. LV, leucovorin.

Na tabela 5, pode-se observar os principais desfechos cirúrgicos de acordo com a operação realizada. A taxa de necessidade de confecção de estoma intestinal foi de 62,1% (n=87). Pacientes submetidos à RTA tiveram menores taxas de confecção de estomas (10% x 91,1%, $p < 0,001$). A maior parte dos tumores foi completamente removido pela cirurgia (ressecção R0) (128, 91,4%). Em 11 (7,9%) pacientes houve comprometimentos das margens microscópicas (ressecção R1) e em 1 (0,7%) paciente houve comprometimento macroscópico da ressecção (R2). Não houve diferença nas taxas de ressecção completa quando se comparou a RTA às outras vias (94% x 90%; $p = 0,0538$). Acidentes intraoperatórios aconteceram em 6 (4,3%) pacientes. Os principais acidentes intraoperatórios foram lesão de ureter (4; 2,9%), lesão do baço (1; 0,7%) e lesão do plexo vascular do sacro (1; 0,7%). Não houve diferença significativa nas taxas de acidentes intraoperatórios entre pacientes submetidos à RTA e os demais (0% x 6,7%; $p = 0,088$). Complicações pós-operatórias ocorreram em 34 (24,3%) pacientes. As principais complicações operatórias estão listadas na tabela 6, sendo a deiscência anastomótica (deiscência de anastomose colorretal) a complicação mais comum (7,9% dos casos). A deiscência da anastomose retal (deiscência da rafia retal após ressecção local) ocorreu em 3,6% dos casos. Não houve diferença significativa nas taxas de complicações pós-operatórias entre

pacientes submetidos à RTA e os demais (28% x 22,2%; $p=0,538$). Reoperação em 30 dias foi necessária em 24 (17,1%) pacientes. Não houve diferença entre as taxas de reoperação em 30 dias entre pacientes submetidos à RTA e os demais (14% x 18,9%; $p=0,640$). Óbito associado à cirurgia ocorreu em 1 (0,7%) paciente operado.

Tabela 5. Desfechos cirúrgicos de acordo com a operação realizada.

Desfecho operatório	Cirurgia Transanal		Cirurgia Abdominal	
	RTA	RSA	AAPR	P*
Necessidade de estoma	5 (10%)	45 (84,9%)	37 (100%)	<0,001
Ressecção completa	47 (94%)	47 (88,7%)	34 (91,9%)	0,538
Acidentes operatórios	0	4 (7,5%)	2 (5,4%)	0,088
Complicações p.o.	14 (28%)	11 (20,8%)	9 (24,3%)	0,538
Reoperação em 30 dias	7 (14%)	10 (18,9%)	7 (18,9%)	0,640
Mortalidade pós-operatória	0	1 (1,9%)	0	1,000

*valor de p da calculado pelo teste exato de Fisher para a comparação entre a cirurgia transanal e abdominal.

Tabela 6. Complicações operatórias.

Complicação	N (%)
Deiscência anastomótica	11(7,9%)
Infecção de ferida profunda	8 (5,7%)
Deiscência da anastomose retal	5 (3,6%)
Desabamento de estoma intestinal	3 (2,1%)
Estenose do reto	2 (1,4%)
Deiscência de ferida operatória	2 (1,4%)
Infecção de ferida superficial	2 (1,4%)
Trombose de veia mesentérica	1 (0,7%)

4.3. Avaliação do seguimento oncológico

A mediana da SG dos pacientes foi de 109 meses (1-208 meses). A taxa global de recidiva oncológica no período de seguimento foi de 28,9% (48 pacientes). As recidivas ocorreram à distância em 25 (52,1%) pacientes e

localmente em 15 (31,3%) casos. Em 8 (16,5%) pacientes, diagnosticaram-se recidiva local e à distância, combinadas. Os principais sítios de recidiva à distância estão ilustrados na tabela 7. A taxa de recidiva foi maior em pacientes submetidos à AAPR (43,2% x 24,8%; $p=0,039$) e naqueles com acometimento linfonodal (52,6% x 21,9%; $p<0,001$) (tabela 8). A taxa global de mortalidade foi de 16,3% (27 pacientes). Os óbitos ocorreram em sua maioria por progressão da doença ($n=15$; 55,6%), seguido por causas não oncológicas ($n=11$; 40,7%) e 1(3,4%) por complicações cirúrgicas.

Tabela 7. Principais de sítios de metástase à distância

Sítios de metástase	N (%)
Pulmão	16(9,6%)
Fígado	6 (3,6%)
Sacro	3 (1,8%)
Linfonodos	2 (1,2%)
Adrenal	1 (0,6%)
Hipófise	1 (0,6%)
Medula óssea	1 (0,6%)
SNC	1 (0,6%)
Vertebra cervical	1 (0,6%)
Bexiga	1 (0,6%)

SNC, sistema nervoso central

Tabela 8. Recidiva oncológica relacionada às características do tratamento realizado.

Fator	Recidiva oncológica		P
2D x 3D/IMRT	13 (31,0%)	35 (28,2%)	0,844
5FU±LV x Capecitabina	13 (28,3%)	35 (29,2%)	1,000
Seguimento clínico x Cirurgia	6 (23,1%)	42 (30,0%)	0,638
RTA x RSA/AAPR	11 (22,0%)	37 (31,9%)	0,263
RSA x RTA/AAPR	15 (28,3%)	33 (29,2%)	1,000
AAPR x RTA/RSA	16 (43,2%)	32 (24,8%)	0,039
N0 x N1/N2	28 (21,9%)	20 (52,6%)	<0,001

N, grau de acometimento de linfonodos regionais.

5. DISCUSSÃO

O acesso à base de dados do HCFMRP-USP e da ProctoGastroclínica/Hospital São Paulo através da revisão de prontuários físicos e/ou eletrônicos permitiu identificar e descrever dados clínicos, epidemiológicos e resultados oncológicos de pacientes com adenocarcinoma de reto submetidos à quimiorradioterapia neoadjuvante.

Em relação aos dados de incidência, o CR é diagnosticado com maior frequência na população acima de 50 anos (1, 3), assim como encontrado em nosso estudo, em que a média de idade foi de $59,2 \pm 12,5$ anos.

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer, estimam-se, para cada ano do triênio de 2023-2025, 45630 casos de câncer de cólon e reto, no Brasil, sendo esperados 21970 novos casos em homens e 23660 em mulheres. No presente estudo observamos uma proporção maior de homens acometidos pelo CR (62,7% dos casos) (1).

Em relação à resposta à TN, observamos um índice de RC de 28,3%, resultado compatível com o intervalo descrito na literatura. Em uma revisão sistemática e metanálise, Min Chen et al. (2019) avaliaram 13 estudos clínicos randomizados, totalizando 3772 pacientes e compararam diferentes regimes de QT dentro da TN para tratamento de CR localmente avançado. Os esquemas de QT variavam entre 5-FU, LV, oxaliplatina e capecitabina, irinotecano, em associações e/ou isolados. As doses de radioterapia variavam entre 45-50Gy. A taxa de RPC variou de 13,9-44% (65).

Em outra revisão Yi Li et al. (2016) avaliaram 6 estudos randomizados publicados entre 2004 e 2009, que comparavam a quimiorradioterapia pré-operatória com radioterapia pré-operatória apenas ou quimiorradioterapia pós-operatória. A taxa de RPC nos grupos que realizaram quimiorradioterapia pré-operatória variou de 14-16% (66).

Em outro estudo alemão, Sauer et al. (2004), compararam os tratamentos neoadjuvante *versus* adjuvante em pacientes com tumores de reto de alto risco (EC II e III). O regime era de radioterapia com 50,4Gy em 28 frações direcionadas ao tumor e aos linfonodos pélvicos, concomitante com 5-FU infusional associado ao LV por 5 dias consecutivos, sendo este protocolo realizado na primeira e na quinta semana do período da radioterapia. Todos os pacientes receberam QT adjuvante com 4 ciclos de 5-FU na dose de 500mg/m² em bolus diário por 5 dias, repetido a cada 4 semanas. Cerca de 10,4% dos pacientes tiveram RPC com a neoadjuvância.

Park et al. (2011), em estudo randomizado de fase III, fizeram a mesma comparação entre neoadjuvância e adjuvância com QT à base de capecitabina e alcançaram um índice de RPC de 17%, com maior taxa de preservação esfinteriana em tumores do reto baixo, no grupo da neoadjuvância. (26, 67).

Em outro estudo de coorte publicado em 2016, Angelita Habr Gama et al. compararam a quimiorradioterapia pré-operatória padrão com a quimiorradioterapia estendida ou QT de consolidação. 99 pacientes submetidos à quimiorradioterapia neoadjuvante padrão registrados em estudo prospectivo prévio do mesmo grupo foram comparados com 12 pacientes submetidos à quimiorradioterapia pré-operatória com quimioterapia estendida ou de consolidação. O regime padrão consistia na realização de radioterapia conformacional 3D na dose total de 54Gy com 2 ciclos de 5FU com LV, no início e no término na radioterapia. O regime com QT estendida ou de consolidação consistia na realização de radioterapia conformacional 3D na dose total de 54Gy com 6 ciclos de QT com 5FU (450mg/m²) e 50mg de LV em 3 dias consecutivos, 3 ciclos durante o tratamento radioterápico e 3 ciclos após. O índice de RCC do grupo submetido ao regime padrão foi de 23% contra 66% do grupo submetido ao regime com QT de consolidação (68).

No presente estudo, observamos um índice maior de RC à TN nos pacientes submetidos à radioterapia com técnicas conformacionais 3D/IMRT, quando comparados aos submetidos ao tratamento com planejamento convencional 2D (36,3% x 4,8%; p<0,001), sendo o esquema 3D/IMRT o único fator preditor independente de resposta completa à TN, dentre as outras variáveis analisadas. A radioterapia 2D utiliza radiografias de estruturas pélvicas ósseas para planejamento de tratamento, o que resulta em irradiação de grandes volumes em tecido normal. A introdução do planejamento de tratamento baseado em TC permitiu a identificação direta e delineamento de volumes-alvo relevantes em 3D, permitindo a entrega de planos de tratamento altamente precisos. Técnicas modernas de radioterapia conformacionais através desse avanço na geração de imagens, fornecem alta exatidão na aplicação do tratamento, com menor exposição dos tecidos saudáveis, maximizando efeitos terapêuticos. No CR, esse desenvolvimento proporciona a individualização das estratégias de tratamento, especialmente em termos de escolha da dose de radioterapia (69).

Uma coorte retrospectiva realizada por Corner C e cols e publicada em 2011 comparou planejamentos de tratamento de quimiorradioterapia pré-operatória

com técnicas convencional 2D e conformacional 3D para CR localmente avançado. 50 pacientes consecutivos submetidos à quimiorradioterapia tiveram planejamento duplo usando técnicas ortogonal convencional 2D e conformacional 3D. Os pacientes realizaram radioterapia de acordo com uma dose total de 45 Gy divididas em 25 frações diárias (1,8 Gy por dia) com capecitabina concomitante 850 mg m² duas vezes ao dia em cada dia de radioterapia. Para o plano de TC, um volume tumoral bruto (GTV) foi definido usando informações disponíveis do exame clínico e da RNM pélvica. Para criar o volume alvo clínico (CTV), o GTV foi ampliado em 1 cm em todas as direções, destinado a cobrir a propagação microscópica da doença. Um outro CTV (CTV mesorreto) foi então criado para incluir o mesorreto e linfonodos mesorretais. O CTV foi expandido em 1 cm para um volume alvo planejado (PTV). Um plano conformado de três ou quatro campos foi então produzido e os pacientes receberam radioterapia de acordo com o plano de TC. Os mesmos pacientes foram então planejados retrospectivamente de forma convencional. O volume alvo planejado (PTV) definido pelo planejamento conformacional não foi alcançado pelo planejamento convencional em 58% dos pacientes. A mediana de cobertura do PTV foi maior no planejamento conformacional (99,2% versus 94,2% p<0,05). Além disso, o planejamento conformacional resultou em uma dose mediana significativamente menor para o intestino delgado em comparação com os planos convencionais (51).

Embora dados comparativos entre as técnicas de radioterapia convencional e as conformacionais sejam escassos na literatura, esses achados sugerem que o planejamento conformacional é superior à simulação convencional no planejamento do CR localmente avançado, em termos de melhor cobertura do PTV e redução do volume médio dos órgãos circundantes em risco, o que poderia refletir na resposta à quimiorradioterapia pré-operatória, como observado no presente estudo com o achado de um índice maior de RC nos pacientes submetidos ao tratamento com esquema conformacional.

Em um ensaio clínico de quimiorradioterapia de alta dose e manejo não operatório publicado em 2015 em que foram avaliados 51 pacientes com tumores de reto baixo T2-3 tratados com radioterapia conformacional IMRT com *boost* simultâneo integrado (60 Gy para o tumor primário, 50 Gy para volumes linfonodais eletivos, com um reforço adicional de 5 Gy de braquiterapia endorretal) foi evidenciado excelente controle local com índice de RCC de 78,43% e bom resultado

funcional, fornecendo uma indicação do que pode ser alcançado com técnicas conformacionais modernas de radioterapia. (70)

Estratégias de preservação de órgão e/ou tratamento não cirúrgico estão rapidamente ganhando apoio e são cada vez mais usadas não apenas em estudos prospectivos, mas também na prática clínica dos tumores de reto localmente avançados. No últimos anos houve um progresso considerável com a publicação de vários estudos prospectivos (70, 71) bem como uma grande série retrospectiva (72) de pacientes tratados sem cirurgia ou com cirurgia limitada após quimiorradioterapia neoadjuvante, com excelentes resultados oncológicos e relacionados à qualidade de vida.

No presente estudo 15,7% dos pacientes submetidos à TN atingiram RCC e foram encaminhados para seguimento clínico (*watch and wait*). Quando avaliamos o índice de RCC dos pacientes submetidos ao esquema 3D de planejamento de radioterapia, esse índice atingiu 21%, resultados compatíveis aos de outros centros que utilizaram a mesma dose de radioterapia (45-50Gy) (62).

Observamos, ainda, menores taxas de cirurgia (79% x 100%; $p < 0,001$), maiores taxas de ressecção local (37,1% x 9,5%; $p = 0,001$), e menores taxas de cirurgias maiores como RSA (25,8% x 50%; $p = 0,007$) e AAPR (16,1% x 40,5%; $p = 0,002$) no grupo submetido ao esquema de radioterapia conformacional quando comparado ao grupo da radioterapia 2D. Esses achados demonstram a importância do papel da radioterapia na TN no CR. As evidências são limitadas, porém técnicas mais modernas de radioterapia como as conformacionais 3D e IMRT, ao oferecerem maior adequação e precisão do tratamento, poderiam resultar num melhor controle local e menor toxicidade em órgãos de risco, possibilitando estratégias de preservação de órgão em casos selecionados.

Existem evidências em relação à dose-resposta de radioterapia para regressão do tumor (73, 74) e controle local após aumento do intervalo do término da neoadjuvância até a cirurgia (70), e o escalonamento da dose de radiação pode, portanto, aumentar a proporção de pacientes que poderiam ser tratados sem cirurgia ou com cirurgia limitada. Esses tratamentos exigem técnicas conformacionais mais precisas de radioterapia a fim de evitar a radiação excessiva aos tecidos normais.

No presente estudo, 50 pacientes (35,7%) foram submetidos à ressecção local por técnica transanal endoscópica utilizando o equipamento denominado proctoscópio ou "Ribeiroscópio", desenvolvido no HCFMRP-USP e demonstrado na

figura 13. Alternativa terapêutica menos invasiva que as cirurgias transabdominais, tão eficaz quanto às excisões transanais convencionais, com menor risco de complicações, com equipamento cirúrgico de baixo custo e de fácil manejo (75, 76). Desses 50 pacientes submetidos à ressecção local, 46 (92%) foram submetidos ao esquema conformacional 3D/IMRT de radioterapia, sugerindo que a utilização de técnicas modernas de radioterapia podem refletir no melhor controle local, possibilitando ressecções menos invasivas após a neoadjuvância.

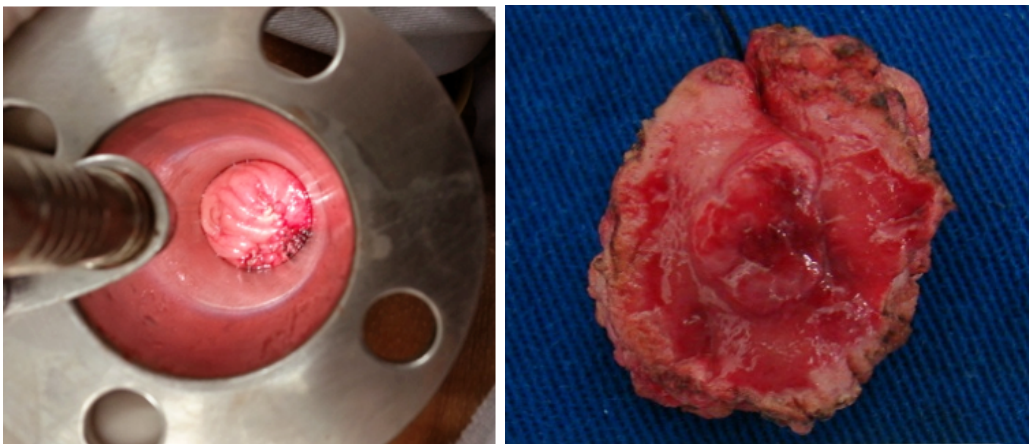


Figura 13. Ressecção transanal utilizando o “Ribeiroscópio” e espécime cirúrgico ao término do procedimento

Garcia-Aguilar et al. (2015), em estudo prospectivo multicêntrico de fase II, avaliaram 79 pacientes com adenocarcinoma de reto T2N0 submetidos à quimiorradioterapia pré-operatória com capecitabina e oxaliplatina associados à radioterapia conformacional (3D/IMRT) na dose total de 54Gy seguidos de ressecção local concluíram que 91% dos pacientes atingiram a meta de preservação de órgão, sem deteriorização da qualidade de vida (71). No presente estudo, os pacientes submetidos à RTA tiveram menores taxas de confecção de estomas e consequente maior taxa de preservação de órgão (10% x 91,1%, $p < 0,001$) e não houve diferença nas taxas de ressecção completa quando se comparou a RTA às vias transabdominais (94% x 90%; $p = 0,0538$). Vale ressaltar que em nosso estudo foram incluídos pacientes com graus de invasão parietal ao diagnóstico de T2-T4, sendo T3 o mais comum, evidenciado em 65,7% dos pacientes.

As cirurgias transabdominais com TME estão associadas às taxas significativas de morbidade (10-49%) e mortalidade (0-9%) (77). Estima-se um risco

de 2-5% de mortalidade perioperatória, complicações precoces com risco de vida como deiscência anastomótica, que pode ocorrer em 3-11% dos pacientes (78, 79), disfunção intestinal, vesical e sexual de longo prazo e estoma permanente em até 50% dos casos (80, 81). No presente estudo observamos uma taxa de mortalidade perioperatória de 1,9%, taxa de complicações pós-operatórias de 24,3%, sendo a deiscência anastomótica a complicação mais comum, tendo ocorrido em 7,9% dos pacientes, resultados compatíveis com dados descritos na literatura.

Em relação ao esquema de QT, nesse estudo observamos maior taxa de RC à TN nos pacientes que utilizaram QT com capecitabina, quando comparados aos pacientes que utilizaram 5-FU com LV (34,2% x 13,0%, $p=0,007$). Hofheinz et al. (2012) em um estudo alemão de não inferioridade, multicêntrico, randomizado, de fase III, compararam quimiorradioterapia à base de capecitabina com a quimiorradioterapia à base de 5-FU em pacientes com tumores de reto, localmente avançados. No estudo foi incluído uma coorte neoadjuvante com 148 pacientes na qual os pacientes do grupo capecitabina receberam quimiorradioterapia (50,4 Gy mais capecitabina 1.650 mg/m² diariamente) seguida de cirurgia radical e cinco ciclos de capecitabina (2.500 mg/m² por dia durante 14 dias) e os pacientes do grupo 5-FU receberam quimiorradioterapia (50·4 Gy mais 5-FU infusional 1.000 mg/m² dias 1–5 e 29–33) seguido de cirurgia radical e quatro ciclos de 5-FU em bolus (500 mg/m² por 5 dias). Embora sem significância estatística, um número maior de pacientes que receberam capecitabina atingiram uma RPC do que aqueles no grupo de 5-FU (14% vs 5% $p=0,09$). Também houve evidência de maior *downstaging* linfonodal para pacientes que receberam capecitabina do que com 5-FU (82). Em outros estudos retrospectivos de fase 2 em que a capecitabina foi administrada em combinação com radioterapia foram evidenciadas taxas cumulativas de RPC semelhantes às de 5-FU. Sanghera et al. (2008) encontraram taxas semelhantes de RPC com capecitabina (17%) e 5-FU (20%) em uma meta-análise de 71 estudos, com um total de 4.732 pacientes (83).

Evidências em relação à associação positiva entre o índice de resposta à quimiorradioterapia pré-operatória em pacientes com tumores de reto localmente avançados e seus resultados oncológicos são descritas na literatura. Uma coorte retrospectiva publicada em 2012 por In Ja Park et al. avaliou 725 pacientes com tumores de reto localmente avançados submetidos à quimiorradioterapia pré-operatória seguida de ressecção radical com um tempo de seguimento de 65 meses.

Após a TN, o índice de resposta foi classificado como completa (pT0N0), intermediária (pT1-2N0) e ruim (pT3-4 ou N+), correspondendo a 18,1%, 29% e 53% dos pacientes, respectivamente. O grupo de pacientes que atingiu a resposta completa alcançou uma taxa de SLD em 5 anos, superior aos grupos com respostas intermediária e ruim, com relevância estatística (90,5% v 78,7% v 58,5%; p 0,001). Além disso, as taxas de recorrência local (0% v 1,4% v 4,4%; p 0,002) e metástases à distância (7,0% v 10,1% v 26,5%; p 0,001) em 5 anos foram menores no grupo com RC, quando comparados com os demais. Dos pacientes, 2,7% apresentaram recidiva local isolada, 15,7% apresentaram metástases à distância e 2,6% apresentaram recidiva local associada a metástases à distância. Tais achados sugerem que os resultados oncológicos de curto e longo prazo, após a quimiorradioterapia pré-operatória seguida de ressecção radical, podem estar correlacionados com a resposta à TN (84).

Em nosso estudo, os pacientes que atingiram RCC à TN foram seguidos clinicamente (*watch and wait*), e os que atingiram resposta parcial ou não obtiveram resposta foram submetidos ao tratamento cirúrgico, seja com ressecção local ou radical, a depender do estágio clínico ao final do tratamento neoadjuvante. Observamos uma taxa maior de recidiva em pacientes submetidos à AAPR (43,2% x 24,8%; p=0,039) e naqueles com acometimento linfonodal (52,6% x 21,9%; p<0,001). Os pacientes que foram submetidos à ressecção radical são os que não apresentaram boa resposta à TN e que apresentavam acometimento linfonodal, o que reforça a associação entre o grau de resposta à quimiorradioterapia pré-operatória e seus resultados oncológicos. Quando comparamos as taxas de recidiva entre os pacientes que foram encaminhados ao seguimento clínico e, portanto, atingiram RC após o tratamento neoadjuvante, com os pacientes que foram submetidos ao tratamento cirúrgico, seja local ou radical, observamos superioridade numérica no grupo de pacientes operados, porém, sem significância estatística (23,1% x 30%; p 0,638). Apesar do viés da heterogeneidade dos grupos, a ausência de diferença das taxas de recidiva oncológica entre os pacientes seguidos clinicamente (*watch and wait*) e os pacientes operados após o TN, reforça os achados de estudos anteriores que evidenciaram a segurança da abordagem não operatória em casos selecionados (62). A taxa global de recidiva oncológica foi de 28,9%, sendo 9% a taxa de recidiva local isolada, 15% a taxa de recidiva à distância e 4,9% a taxa de recidivas local e à distância. Observamos uma taxa maior de

recidiva à distância, o que vai de encontro com dados descritos na literatura e representa atualmente o maior desafio no tratamento do CR localmente avançado. A quimiorradioterapia pré-operatória e a padronização da cirurgia com TME melhoraram consideravelmente o controle local da doença com diminuição da taxa de recorrência local de 25-40% para 5-9%, porém sem impacto na ocorrência de lesões à distância, que ocorrem em cerca de 25-35% dos pacientes em 5 anos e sem melhora no índice de SG, como consequência (38, 66). Nesse cenário, estratégias que envolvem intensificação do tratamento, seja com escalonamento de dose de radioterapia ou otimização de esquema quimioterápico, vêm ganhando espaço como a terapia neoadjuvante total, que mostrou resultados promissores em dois ensaios clínicos recentemente publicados (39, 40).

6. CONCLUSÃO

O índice de RC à TN (28,3%), observado no presente estudo, foi compatível com o intervalo descrito na literatura para regimes semelhantes de quimiorradioterapia pré-operatória. Quando avaliamos apenas os pacientes submetidos ao esquema de radioterapia com técnicas conformacionais (3D/IMRT), esse índice atingiu 36,3%, sendo esse o único fator preditor independente de resposta completa à TN, dentre as outras variáveis analisadas.

As cirurgias transabdominais com TME estão associadas a taxas significativas de morbidade e mortalidade. As menores taxas de cirurgias transabdominais, como RSA e AAPR, e maiores taxas de seguimento clínico (*watch and wait*) e ressecção local observadas no grupo submetido ao esquema de radioterapia conformacional, quando comparadas ao grupo da radioterapia convencional, demonstram a importância do papel da radioterapia na terapia neoadjuvante do CR.

As evidências são limitadas, porém, técnicas mais modernas de radioterapia como as conformacionais 3D e IMRT, ao oferecerem maior adequação e precisão do tratamento, poderiam resultar num melhor controle local e menor toxicidade em órgãos de risco, possibilitando estratégias de preservação de órgão e abordagens menos invasivas em casos selecionados.

O maior índice de recidiva à distância evidenciado nesse estudo, quando comparado ao índice de recidiva local, representa atualmente o maior desafio no tratamento do CR localmente avançado, desafio esse, comum a outros centros no Brasil e mundo a fora. A TN e a padronização da cirurgia com TME melhoraram consideravelmente o controle local da doença, porém sem impacto na ocorrência de lesões à distância. O manejo dos pacientes com CR localmente avançado segue em evolução com estratégias que envolvem intensificação do tratamento, como TNT, que mostrou resultados promissores em relação à redução de índice de recidiva à distância, embora sem impacto evidenciado até o momento na SG.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Câncer de cólon e reto. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios/cancer-de-colon-e-reto>. Acesso em: 15 de junho, 2023.
2. Torre LA, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
3. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2022. Disponível em: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2022.html>. Acesso em: 20 de novembro, 2022.
4. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2029-2043.e10.
5. Aleksandrova K, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Med*. 2014;12:168.
6. Kirkegaard H, et al. Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. *BMJ*. 2010;341:c5504.
7. Corman ML. *Colon & Rectal Surgery*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 1743p.
8. Glynne-Jones R, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Supplement_4):iv263.
9. Campos FGCM, Regadas FSP, Pinho M. *Tratado de Coloproctologia*. 2ª Ed. São Paulo: Atheneu; 2012. 1304p.
10. Nikoloudis N, et al. Synchronous colorectal cancer. *Tech Coloproctol*. 2004;8(Suppl 1):s177-9.
11. van de Velde CJ, et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer*. 2014;50(1):1.e1-1.e34.
12. Horvat N, et al. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. *Radiographics*. 2019;39(2):367-87.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estadiamento do câncer. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer/estadiamento>. Acesso em: 20 de agosto, 2022.
14. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *The TNM Classification of Malignant Tumours* 8th ed: The Union for International Cancer Control; 2016. p. 73-6.

15. Heald RJ, Moran BJ. Embryology and anatomy of the rectum. *Semin Surg Oncol*. 1998;15(2):66-71.
16. Benson AB 3rd, et al. Colon cancer, version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(3):370-98.
17. Gérard JP, et al. Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis*. 2017;49(4):359-67.
18. Benson AB, et al. Rectal cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(7):874-901.
19. Xynos E, et al. Clinical practice guidelines for the surgical treatment of rectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO). *Ann Gastroenterol*. 2016;29(2):103-26.
20. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986;1(8496):1479-82.
21. Enker WE, et al. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg*. 1995;181(4):335-46.
22. Heald RJ. A new approach to rectal cancer. *Br J Hosp Med*. 1979;22(3):277-81.
23. Gérard A, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg*. 1988;208(5):606-14.
24. Minsky BD, et al. Combined modality therapy of rectal cancer: decreased acute toxicity with the preoperative approach. *J Clin Oncol*. 1992;10(8):1218-24.
25. 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;30(16):1926-33.
26. Sauer R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731-40.
27. Habr-Gama A, et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(9):1087-96.
28. Luna-Pérez P, et al. Preoperative chemoradiation therapy and anal sphincter preservation with locally advanced rectal adenocarcinoma. *World J Surg*. 2001;25(8):1006-11.
29. Luna-Pérez P, et al. Anal sphincter preservation in locally advanced low rectal adenocarcinoma after preoperative chemoradiation therapy and coloanal anastomosis. *J Surg Oncol*. 2003;82(1):3-9.

30. Hiotis SP, et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg.* 2002;194(2):131-5; discussion 5-6.
31. Dedemadi G, Wexner SD. Complete response after neoadjuvant therapy in rectal cancer: to operate or not to operate? *Dig Dis.* 2012;30(Suppl 2):109-17.
32. Habr-Gama A, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004;240(4):711-7; discussion 7-8.
33. Habr-Gama A. Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy. *Colorectal Dis.* 2006;8(Suppl 3):21-4.
34. Wynn GR, et al. Complete clinical response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: opinions of British and Irish specialists. *Colorectal Dis.* 2010;12(4):327-33.
35. Kapiteijn E, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(9):638-46.
36. Peeters KC, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg.* 2007;246(5):693-701.
37. Luzietti E, et al. Comparison of guidelines for the management of rectal cancer. *BJS Open.* 2018;2(6):433-51.
38. Bosset JF, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1114-23.
39. Conroy T, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):702-15.
40. Bahadoer RR, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):29-42.
41. Sebag-Montefiore D, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009;373(9666):811-20.
42. van Gijn W, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(6):575-82.

43. Taylor FG, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol.* 2014;32(1):34-43.
44. Glynne-Jones R, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv22-iv40.
45. Feeney G, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management. *World J Gastroenterol.* 2019;25(33):4850-69.
46. Loos M, et al. Effect of preoperative radio(chemo)therapy on long-term functional outcome in rectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(6):1816-28.
47. Dahlberg M, et al. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon Rectum.* 1998;41(5):543-9; discussion 9-51.
48. Borger JH, et al. Evaluation of three different CT simulation and planning procedures for the preoperative irradiation of operable rectal cancer. *Radiother Oncol.* 2008;87(3):350-6.
49. Ippolito E, et al. IGRT in rectal cancer. *Acta Oncol.* 2008;47(7):1317-24.
50. Gerard JP, et al. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the lyon R96-02 randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2404-9.
51. Corner C, et al. Comparison of conventional and three-dimensional conformal CT planning techniques for preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Br J Radiol.* 2011;84(998):173-8.
52. Gunderson LL, et al. Treatment planning for colorectal cancer: radiation and surgical techniques and value of small-bowel films. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985;11(7):1379-93.
53. Roeder F, et al. Patterns of failure and local control after intraoperative electron boost radiotherapy to the presacral space in combination with total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(5):1381-8.
54. Habr-Gama A, et al. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(12):1692-8.
55. Brown G, et al. Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology.* 1999;211(1):215-22.

56. 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(1):132-9.
57. Patel UB, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and histopathological response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2842-52.
58. Siddiqui MR, et al. Defining response to radiotherapy in rectal cancer using magnetic resonance imaging and histopathological scales. *World J Gastroenterol*. 2016;22(37):8414-34.
59. Patel UB, et al. MRI after treatment of locally advanced rectal cancer: how to report tumor response--the MERCURY experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(4):W486-95.
60. Bernier L, et al. Watch-and-Wait as a Therapeutic Strategy in Rectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2018;14(2):37-55.
61. van der Valk MJM, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet*. 2018;391(10139):2537-45.
62. Dossa F, et al. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(7):501-13.
63. Hupkens BJP, et al. Organ preservation in rectal cancer after chemoradiation: should we extend the observation period in patients with a clinical near-complete response? *Ann Surg Oncol*. 2018;25(1):197-203.
64. São Julião GP, et al. The good, the bad and the ugly: rectal cancers in the twenty-first century. *Tech Coloproctol*. 2017;21(7):573-5.
65. Chen M, et al. Neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a systematic review of the literature with network meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2019;11:741-58.
66. Li Y, et al. A Review of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Biol Sci*. 2016;12(8):1022-31.
67. Park JH, et al. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Cancer*. 2011;117(16):3703-12.
68. Habr-Gama A, et al. Consolidation chemotherapy during neoadjuvant chemoradiation (CRT) for distal rectal cancer leads to sustained decrease in

- tumor metabolism when compared to standard CRT regimen. *Radiat Oncol.* 2016;11:24.
69. Appelt AL, Sebag-Montefiore D. Technological advances in radiotherapy of rectal cancer: opportunities and challenges. *Curr Opin Oncol.* 2016;28(4):353-8.
 70. Appelt AL, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):919-27.
 71. Garcia-Aguilar J, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(15):1537-46.
 72. Renehan AG, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):174-83.
 73. Habr-Gama A, et al. Organ Preservation in cT2N0 Rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy: The impact of radiation therapy dose-escalation and consolidation chemotherapy. *Ann Surg.* 2019;269(1):102-7.
 74. Appelt AL, et al. Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(1):74-80.
 75. Rocha JJ, Féres O. Transanal endoscopic operation: a new proposal. *Acta Cir Bras.* 2008;23(Suppl 1):93-104; discussion 104.
 76. Rocha JJ, et al. Transanal endoscopic operation for rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Acta Cir Bras.* 2016;31(Suppl 1):29-33.
 77. Heald RJ. The 'Holy Plane' of rectal surgery. *J R Soc Med.* 1988;81(9):503-8.
 78. Paun BC, et al. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg.* 2010;251(5):807-18.
 79. Alberda WJ, et al. Outcome in patients with resectable locally recurrent rectal cancer after total mesorectal excision with and without previous neoadjuvant radiotherapy for the primary rectal tumor. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(2):520-6.
 80. Walma MS, et al. Predictors of fecal incontinence and related quality of life after a total mesorectal excision with primary anastomosis for patients with rectal cancer. *Ann Coloproctol.* 2015;31(1):23-8.
 81. McCarthy K, et al. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD008368.

82. Hofheinz RD, 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):579-88.
83. Sanghera P, et al. Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2008;20(2):176-83.
84. Park IJ, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1770-6.

ANEXOS



1. TERMO DE DISPENSA DA APLICAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Venho por meio deste documento solicitar a dispensa de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo intitulado **‘Avaliação do índice de resposta à quimiorradioterapia neoadjuvante em pacientes com adenocarcinoma do reto: estudo retrospectivo de longo prazo em um centro terciário de referência’**.

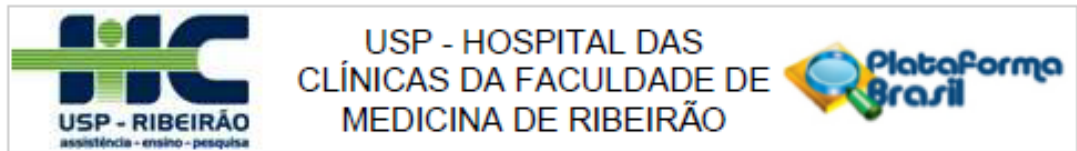
A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: **i)** por ser um estudo de coorte retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico; **ii)** porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; **iii)** porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e **iv)** porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Atenciosamente,

Juliana Lima Toledo Rossoni

2. PARECER COMISSÃO DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DO RETO: ESTUDO RETROSPECTIVO DE LONGO PRAZO EM UM CENTRO TERCIÁRIO DE

Pesquisador: JULIANA LIMA DE TOLEDO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 94254218.8.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.790.413

Apresentação do Projeto:

O Câncer colorretal (CCR) é a terceira neoplasia mais comum entre os homens e a segunda mais frequente em mulheres no Brasil, excluindo-se os tumores de pele não melanoma, sendo responsável por altas taxas de morbi-mortalidade. O adenocarcinoma do reto corresponde a aproximadamente 28% dos tumores que acometem o intestino grosso. Atualmente o tratamento multimodal que envolve a combinação de radioterapia, quimioterapia e cirurgia se tornou a abordagem preferencial para tumores do reto localmente avançados.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os índices de respostas clínica e/ou patológica completas em pacientes portadores de adenocarcinoma do reto submetidos à quimiorradioterapia neoadjuvante, no serviço de Coloproctologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em Ribeirão Preto, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2017.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Por ser trabalho de estudo retrospectivo, o estudo apresenta risco mínimo.

Benefícios: APRIMORAMENTO DA ASSISTÊNCIA PRESTADA AOS PACIENTES COM NEOPLASIA DE RETO PELA INSTITUIÇÃO ATRAVÉS DA AUTOAVALIAÇÃO E ANÁLISE CRÍTICA DOS RESULTADOS.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br