



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
José Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Pós-Graduação
Pós-Graduação em Oncologia**

RODRIGO OTAVIO DE CASTRO ARAUJO

**CÂNCER DE RETO EXTRAPERITONEAL: ANÁLISE DE SOBREVIDA,
QUALIDADE DE VIDA E MARCADORES DE RESPOSTA AO TRATAMENTO
NEOADJUVANTE NO PROTOCOLO INCAGI004**

Orientador: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

RIO DE JANEIRO
2021



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
José Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Pós-Graduação
Pós-Graduação em Oncologia**

RODRIGO OTAVIO DE CASTRO ARAUJO

**CÂNCER DE RETO EXTRAPERITONEAL: ANÁLISE DE SOBREVIDA,
QUALIDADE DE VIDA E MARCADORES DE RESPOSTA AO TRATAMENTO
NEOADJUVANTE NO PROTOCOLO INCAGI004**

Orientador: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

RIO DE JANEIRO
2021

A663c Araújo, Rodrigo Otavio de Castro

Câncer de reto extraperitoneal: análise de sobrevida, qualidade de vida e marcadores de resposta ao tratamento neoadjuvante no protocolo INCAGI004 / Rodrigo Otavio de Castro Araújo – Rio de Janeiro, 2021.

268 f.: il. Color.

Tese (Doutorado em Oncologia) – Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2021.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

1. Neoplasias Retais. 2. Sobrevida. 3. Qualidade de Vida. 4. Radioterapia. 5. Quimioterapia. 6. Cirurgia Oncológica. 7. Biomarcadores. I. Thuler, Luiz Carlos Santos (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
Pós-Graduação em Oncologia**

RODRIGO OTAVIO DE CASTRO ARAUJO

**CÂNCER DE RETO EXTRAPERITONEAL: ANÁLISE DE SOBREVIDA,
QUALIDADE DE VIDA E MARCADORES DE RESPOSTA AO TRATAMENTO
NEOADJUVANTE NO PROTOCOLO INCAGI004**

Tese apresentada ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Oncologia.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

RIO DE JANEIRO
2021



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
José Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Pós-graduação
Pós-Graduação em Oncologia**

RODRIGO OTAVIO DE CASTRO ARAUJO

**CÂNCER DE RETO EXTRAPERITONEAL: ANÁLISE DE SOBREVIDA,
QUALIDADE DE VIDA E MARCADORES DE RESPOSTA AO TRATAMENTO
NEOADJUVANTE NO PROTOCOLO INCAGI004**

Orientador: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

Aprovada em: 15/01/2021.

Examinadores:

Prof. Dr. Luiz Henrique de Lima Araujo
Prof^a. Dr^a. Ianick Souto Martins
Prof. Dr. Carlos Eduardo Paiva
Prof. Dr. Carlos Alberto Basílio de Oliveira
Prof^a. Dr^a. Gabriela Vilaça Chaves
Prof. Dr. José Bines

RIO DE JANEIRO
2021



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
José Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Pós-Graduação
Pós-Graduação em Oncologia**

RESUMO

CÂNCER DE RETO EXTRAPERITONEAL: ANÁLISE DE SOBREVIDA, QUALIDADE DE VIDA E MARCADORES DE RESPOSTA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE NO PROTOCOLO INCAGI004

Introdução: a quimiorradiação neoadjuvante (QRTneo) seguida de cirurgia é o padrão de tratamento do câncer retal localmente avançado. A capecitabina é uma alternativa oral ao 5-Fluorouracil + leucovorin (5-Fu/Lv). Pacientes com boa resposta ao tratamento são candidatos à preservação esfinteriana, mas qualidade de vida (QV) pode ser comprometida. Não há marcadores preditivos de resposta validados para prática clínica.

Objetivos: avaliação de Sobrevida Global (SG), Sobrevida Livre de Doença (SLD), taxa de resposta e qualidade de vida em estudo prospectivo randomizado em câncer de reto localmente avançado. Testar a associação de um perfil biomarcador com resposta clínica e o prognóstico. **Métodos:** pacientes com adenocarcinoma retal < 10 cm da margem anal (MA), estágio II-III foram randomizados para receber radioterapia (50,4Gy) concomitante a capecitabina (Grupo 1) ou bolus 5-Fu/Lv (Grupo 2). Os pacientes foram estadiados por Ressonância Magnética (RM) e reestadiados 4 a 6 semanas após a QRTneo para avaliação de resposta, seguidos de ressecção do reto e preservação do esfíncter quando possível. Invasão esfinteriana foi classificada em 5 Graus (adaptada de SHIHAB *et al.*, 2011). Os questionários de QV QLQ C30 e CR38 foram aplicados em 5 momentos e o escore de Wexner foi utilizado para incontinência fecal. Utilizado painel de sete biomarcadores incluindo marcadores de genes de reparo, CDX2 e EphA4 em biópsias tumorais pré-tratamento. **Resultados:** 32 pacientes foram randomizados no Grupo 1 e 31 no Grupo 2. O *downstaging* clínico ocorreu em 70,0% do Grupo 1 e 53,3% do Grupo 2 ($p = 0,288$). Resposta patológica completa ocorreu em 23,3% no Grupo 1 e 10,0% no Grupo 2 ($p=0,732$). A regressão do estágio T ocorreu mais no Grupo 1 (35,4% vs 13,3%, $p = 0,042$). A preservação do esfíncter ocorreu em 49 pacientes (81,6%). A regressão do estágio T foi associada à regressão da invasão do esfíncter ($p = 0,033$). A SLD nos grupos 1 e 2 foi de 47,6 e 43,6 meses ($p=0,791$) e a SG de 53,8 vs 53,6 meses em 5 anos (0,245). Dentre os biomarcadores estudados apenas o EphA4 teve associação com risco de recidiva (HR=0,25; IC 0,08-0,77, $p=0,016$) e óbito (HR=0,26; IC 0,07-0,96; $p=0,044$). Na análise multivariada apenas o *downstaging* (HR:0,08; IC 0,03-0,27) e invasão venosa extramural (HR:7,47 IC 2,5-21,4) foram fatores independentes para recidiva, e para óbito foram idade \geq 65anos(HR=4,08 IC 1,20-13,67), *downstaging* (HR=0,22; IC 0,06-,87) e Margem radial<1mm(HR=3,41; IC 1,06-10,99). Houve melhora de QV após QRTneo, mas redução após a cirurgia, utilizando um escore sumário (C30summaryscore). A pontuação média no escore de Wexner foi de 9,2 pontos (0-18; DP 4,1) e não foi encontrada diferença entre ressecção interesfinteriana vs ressecção anterior baixa (10,0 vs 9,1, $p=0,663$). Wexner \geq 10 associou-se a diarreia ($p=0,006$) e problemas defecatórios ($p=0,004$). **Conclusões:** resposta clínica, preservação esfinteriana, SLD e SG foram equivalentes entre os dois grupos de tratamento. A capecitabina induziu mais regressão do estágio T, que associou-se à regressão da invasão esfinteriana. *Downstaging* teve associação independente com redução dos riscos de recidiva e óbito. O escore C30summaryscore foi capaz de identificar alterações significantes de QV durante o tratamento. EphA4 é um potencial biomarcador para câncer de reto e deve ser investigado em amostra maior.

Palavras-chave: Câncer de reto. Sobrevida. Qualidade de Vida. Radioterapia. Quimioterapia. Cirurgia Oncológica. Biomarcadores.



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
José Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Pós-Graduação
Pós-Graduação em Oncologia

ABSTRACT

EXTRAPERITONEAL RECTAL CANCER: SURVIVAL ANALYSIS, QUALITY OF LIFE AND PREDICTORS OF RESPONSE AFTER NEOADJUVANT THERAPY IN THE RANDOMIZED PROTOCOL INCAGI004.

Introduction: neoadjuvant chemoradiation (CRTneo) followed by surgery is standard treatment for locally advanced rectal cancer. Capecitabine is an oral alternative to 5-Fluorouracil+leucovorin (5-Fu/Lv). Patients with good response after treatment are candidates to sphincter preservation, but quality of life (QoL) may be compromised. There are no validated predictive response markers for clinical practice. **Objectives:** assessment of overall survival (OS), disease-free survival (DFS), response rate and QoL in a prospective randomized study for locally advanced rectal cancer. Test the association of a biomarker profile to predict clinical response and prognosis. **Methods:** patients with stage II-III rectal adenocarcinoma <10cm to anal verge (AV), were randomized to receive radiotherapy (50.4Gy) concomitant with capecitabine (Group 1) or bolus 5-Fu/Lv (Group 2). Patients were staged using Magnetic Resonance Imaging (MRI) before and 4 to 6 weeks after CRTneo, followed by rectal resection and sphincter preservation when possible. Sphincter invasion was classified in 5 grades (adapted from SHIHAB *et al.*, 2011). The EORTC QOL C30 and CR38 questionnaires were applied in 5 moments and the Wexner score was used for fecal incontinence. A panel of seven biomarkers for mismatch repair genes, CDX2 and EphA4 was tested in pre-treatment tumor biopsies. **Results:** 32 patients were randomized in Group 1 and 31 in Group 2. Clinical *downstaging* occurred in 70.0% of Group 1 and 53.3% in Group 2 ($p=0.288$). Complete pathological response occurred in 23.3% in Group 1 and 10.0% in Group 2 ($p=0.732$). The T-stage regression occurred more in Group 1 (35.4% vs 13.3%, $p=0.042$). Sphincter preservation occurred in 49 patients (81.6%). T-stage regression was associated with regression of sphincter invasion ($p=0.033$). DFS in groups 1 and 2 was 47.6 and 43.6 months ($p=0.791$) and OS was 53.8 vs 53.6 months ($p=0.245$). Among the biomarkers, only EphA4 was associated with risk of recurrence (HR=0.25; CI 0.08-0.77, $p=0.016$) and death (HR=0.26; CI 0.07-0.96; $p=0.044$). In multivariate analysis only *downstaging* (HR:0.08; CI 0.03-0.27) and extramural venous invasion (HR:7.47 CI 2.5-21.4) were independent risk factors for recurrence, and for death were age ≥ 65 years (HR=4.08 CI 1.20-13.67), *downstaging* (HR=0.22; CI 0.06-.87) and circumferential margin < 1 mm (HR=3.41; CI 1.06-10.99). QoL was better after CRTneo but decreased after surgery assessed by C30 summary score. The mean Wexner score was 9.2 points (0-18; SD 4.1) without difference comparing intersphincteric resection to low anterior resection (10.0 vs 9.1, $p=0.663$). Wexner ≥ 10 was associated with diarrhea ($p=0.006$) and defecating problems ($p=0.004$). **Conclusions:** clinical response, sphincter preservation, DFS and OS were equivalent between the two treatments. Capecitabine induced more regression of the T-stage, which was associated with the regression of sphincter invasion. *Downstaging* was independently associated with decreased risks of recurrence and death. The C30summaryscore identified significant QoL changes during treatment. EphA4 is a potential biomarker for rectal cancer and should be investigated in larger samples.

Keywords: Rectal cancer. Survival. Quality of Life. Radiation. Chemotherapy. Surgical Oncology. Biomarkers.

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese ao meu saudoso pai e minha querida mãe, que sempre me apoiaram e forneceram tudo que precisei. Todo esforço é pequeno frente a tudo que me proporcionaram.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meu orientador Luiz Claudio Santos Thuler pelos ensinamentos, pelo apoio e pela paciência.

Aos colegas médicos participantes do estudo multidisciplinar, cada um atuando com dedicação e excelência em sua área, não podendo deixar de destacar as seguintes: Ana Paula Victorino (oncologista); Claudia Carrada (radiologista); Ivanir Martins (patologista); e Simone Guaraldi (endoscopista).

À equipe de pesquisa clínica do Instituto Nacional de Câncer, em especial às enfermeiras coordenadoras de pesquisa que trabalharam no projeto: Perla, Fabiana, Luana e Tamara, para citar as que trabalharam por mais tempo.

À Giovana Kovaleski e ao Diogo Melo pela ajuda na compra dos reagentes.

À Andréia Melo, pelo suporte fundamental à fase final do projeto durante sua chefia na Pesquisa Clínica.

Ao Professor Carlos Gil, meu antigo orientador durante o Mestrado.

Aos colegas e parceiros Fernando Meton e Eduardo Linhares, que propiciaram meu ingresso no universo da pesquisa clínica em 2010, onde permaneço até hoje contribuindo nos projetos de câncer colorretal.

Ao Dr. José Paulo de Jesus, que durante sua chefia na Seção de Cirurgia Abdominal e Pélvica apoiou integralmente o protocolo permitindo a inclusão dos pacientes e execução das cirurgias no prazo estabelecido.

À bióloga Priscila Valverde da Divisão de Patologia do INCA pela realização dos exames de imunohistoquímica.

Ao médico patologista Dr. Leonardo Hoehl Carneiro do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho pelo auxílio com as fotomicrografias de imuno-histoquímica.

À equipe da pós-graduação do Instituto Nacional de Câncer, sempre solícitos nas inscrições das disciplinas e agendamentos das defesas.

À minha família que sempre me deu suporte, em especial meu irmão Bruno Araujo que me ajudou com algumas tabelas.

E a todos os pacientes que voluntariamente participaram desse projeto confiando a mim o tratamento de uma doença altamente agressiva.

*“Deus ao mar o perigo e o abismo deu,
Mas nele é que espelhou o céu.”*

Fernando Pessoa

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1	Divisão do reto em superior, médio e inferior (DEVITA <i>et al.</i> , 2019)	16
Figura 1.2	Anatomia do reto inferior e canal anal distinguindo o canal anal anatômico e canal anal cirúrgico (COLLARD; LEFEVRE, 2020)	17
Figura 1.3	Anatomia do complexo esfinteriano anal (NETTER, 2015) .	18
Figura 1.4	Classificação anatômica do câncer de reto inferior (RULLIER <i>et al.</i> , 2013)	23
Figura 1.5	Classificação de MANDARD para o Grau de Regressão Tumoral (GRT) (MANDARD <i>et al.</i> , 1994)	26
Figura 1.6	Sobrevida livre de doença em pacientes portadores de câncer de esôfago operados de acordo com o grau de regressão tumoral de Mandard (TRG: <i>tumor regression grade</i>)	29
Figura 4.1	Desenho do Estudo Prospectivo INCAGI004	51
Figura 4.2	Graus de Acometimento do Esfíncter	55
Figuras 5.1 a 5.4	Fotomicrografias mostrando adenocarcinomas do reto com positividade citoplasmática e de membrana aos anticorpos EPHA4 e EPHA4-Ph (técnica de imuno-histoquímica). Fotos originais dos casos desse estudo (aumento 200x)	74
Figuras 5.5 e 5.6	Fotomicrografias mostrando adenocarcinomas do reto com positividade nuclear ao anticorpo CDX2 (técnica de imuno-histoquímica). Fotos originais dos casos desse estudo (aumento 200x)	74
Figuras 5.7 e 5.14	Fotomicrografias mostrando adenocarcinomas do reto com positividade nuclear aos anticorpos de genes de MMR (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2) (técnica de imuno-histoquímica). Fotos originais dos casos desse estudo (aumento 200x)	75

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 5.1	Curvas de SLD conforme idade: < 65 anos (azul) vs ≥ 65 anos (verde)	80
Gráfico 5.2	Curvas de SLD conforme localização do tumor em reto inferior: não (azul) vs sim (verde)	80
Gráfico 5.3	Curvas de SLD conforme presença de depósito tumoral à RNM: não (azul) vs sim (verde)	81
Gráfico 5.4	Curvas de SLD conforme presença de IVEM à RNM: não (azul) vs sim (verde)	81
Gráfico 5.5	Curvas de SLD conforme à ocorrência de Downstaging: não (azul) vs sim (verde)	83
Gráfico 5.6	Curvas de SLD conforme à regressão do acometimento linfonodal à RNM: não (azul) vs sim (verde)	83
Gráfico 5.7	Curvas de SLD caso tenha completado ou não o tratamento adjuvante: não (azul) vs sim (verde)	84
Gráfico 5.8	Curvas de SLD conforme margem circunferência: ≥1mm (azul) vs <1mm (verde)	85
Gráfico 5.9	Curvas de SLD conforme presença de linfonodo positivo ao estudo patológico: não (azul) vs sim (verde)	86
Gráfico 5.10	Curvas de SLD conforme presença invasão do esfíncter ao estudo patológico: não (azul) vs sim (verde)	86
Gráfico 5.11	Curvas de SLD conforme estadiamento patológico: 0 e 1 (verde) vs 2 a 4 (azul)	87
Gráfico 5.12	Curvas de SLD conforme positividade para o EPHA4: negativo (azul) vs positivo (verde)	88
Gráfico 5.13	Curvas de SLD conforme positividade para o anticorpo EPHA4 fosforilado: negativo (azul) vs positivo (verde)	89
Gráfico 5.14	Curvas de SG conforme idade: <65 anos (azul) vs ≥ 65 anos (verde)	91
Gráfico 5.15	Curvas de SG conforme localização do tumor no reto inferior: não (azul) vs ≥ sim (verde)	91
Gráfico 5.16	Curvas de SG conforme presença de IVEM à RNM: ausente (azul) vs ≥ presente (verde)	92
Gráfico 5.17	Curvas de SG conforme a ocorrência de <i>downstaging</i> : ausente (azul) vs presente (verde)	93
Gráfico 5.18	Curvas de SG conforme à regressão do acometimento linfonodal à RNM: não (azul) vs sim (verde)	94
Gráfico 5.19	Curvas de SG caso tenha completado ou não o tratamento adjuvante: não (azul) vs sim (verde)	94

Gráfico 5.20	Curvas de SG conforme margem circunferencial: > 1mm (azul) vs ≤ 1mm (verde)	96
Gráfico 5.21	Curvas de SG conforme acometimento linfonodal ao estudo patológico: não (azul) vs sim (verde)	96
Gráfico 5.22	Curvas de SG conforme acometimento linfonodal ao estudo patológico: não (azul) vs sim (verde)	97
Gráfico 5.23	Curvas de SLD conforme positividade ao anticorpo EPHA4: negativo (azul) vs positivo (verde)	98
Gráfico 5.24	<i>Forest Plot</i> ilustrando os valores de <i>Hazard Ratio</i> e intervalos de confiança para todas as variáveis quanto ao risco proporcional de recidiva	102
Gráfico 5.25	<i>Forest Plot</i> ilustrando os valores de <i>Hazard Ratio</i> e intervalos de confiança para todas as variáveis quanto ao risco proporcional de óbito	107
Gráfico 5.26	Varição temporal nas pontuações do C30SumScore nos dois grupos de tratamento	110

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.1	Etiologia do CCR: Fatores Ambientais (adaptado de DEVITA <i>et al.</i> , 2019)	9
Quadro 1.2	Manifestações clínicas à apresentação, por ordem de frequência, em 5.696 pacientes com câncer de reto	19
Quadro 4.1	Graus de Acometimento do Esfíncter	55
Quadro 4.2	Recursos para custeio do Protocolo INCAGI004	68
Quadro 4.3	Recursos para custeio da análise de Biomarcadores por IHQ	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1	Sumário das síndromes de CCR hereditário (extraído de MA <i>et al.</i> , 2018)	4
Tabela 5.1	Dados clínicos e demográficos dos pacientes em ambos os grupos de tratamento	71
Tabela 5.2	Resultados do tratamento cirúrgico	72
Tabela 5.3	Grau de acometimento do esfíncter e preservação esfinteriana (todos os pacientes)	72
Tabela 5.4	Distribuição dos valores do H-Score para cada anticorpo por quartis, média e mediana	73
Tabela 5.5	Taxa de <i>downstaging</i> e de resposta patológica completa de acordo com as variáveis pré-tratamento	76
Tabela 5.6	Sítios de recidiva e tempo para recidiva e óbito nos pacientes do estudo	78
Tabela 5.7	Comparação das Médias para tempo de Sobrevida Livre de Doença quanto às variáveis demográficas e clínicas pelo método de Log-Rank	79
Tabela 5.8	Comparação das Médias para tempo de Sobrevida Livre de Doença quanto às Variáveis do Tratamento pelo método de Log-Rank	82
Tabela 5.9	Comparação das Médias de tempo de Sobrevida Livre de Doença quanto às Variáveis Anatomopatológicas pelo método de Log-Rank	84
Tabela 5.10	Comparação das médias de tempo de Sobrevida Livre de Doença quanto às variáveis de imunohistoquímica pelo método de Log-Rank	87
Tabela 5.11	Comparação das Médias de tempo de Sobrevida Global quanto às Variáveis Demográficas e Clínicas pelo método de Log-Rank	90
Tabela 5.12	Comparação das Médias de tempo de Sobrevida Global quanto às variáveis do tratamento pelo método de Log-Rank	92
Tabela 5.13	Comparação das Médias de tempo de Sobrevida Global quanto às variáveis anatomopatológicas pelo método de Log-Rank	95
Tabela 5.14	Comparação das Médias de tempo de Sobrevida Global quanto às Variáveis de Imunohistoquímica pelo método de Log-Rank	97
Tabela 5.15	Estimativa de riscos proporcionais para recidiva quanto às variáveis demográficas e clínicas pelo método de Cox	99
Tabela 5.16	Estimativa de riscos proporcionais para recidiva quanto às variáveis do tratamento pelo método de Cox	100
Tabela 5.17	Estimativa de riscos proporcionais para recidiva quanto às variáveis anatomopatológicas pelo método de Cox	100

Tabela 5.18	Estimativa de riscos proporcionais para recidiva quanto às variáveis de Imunohistoquímica pelo método de Cox	101
Tabela 5.19	Estimativa de riscos proporcionais para óbito quanto às variáveis demográficas e clínicas pelo método de Cox	103
Tabela 5.20	Estimativas de riscos proporcionais para óbito quanto às variáveis de tratamento pelo método de Cox	104
Tabela 5.21	Estimativas de riscos proporcionais para óbito quanto às variáveis anatomopatológicas pelo método de Cox	105
Tabela 5.22	Estimativas de riscos proporcionais para óbito quanto às variáveis de imunohistoquímica pelo método de Cox	106
Tabela 5.23	Variáveis independentes associadas a risco proporcional de recidiva pelo método de Cox	108
Tabela 5.24	Variáveis independentes associadas a risco proporcional de óbito pelo método de Cox	108
Tabela 5.25	Número de respostas disponíveis para análise em cada escala	112
Tabela 5.26	Valores médios para todos os escores do EORTC QLQ-C30 e CR38	113
Tabela 5.27	Escores médios de QV do EORTC QLQ-C30 e CR38 comparando os Grupos 1 e 2 antes (T0) e após (T1) a QRTneo	114
Tabela 5.28	Comparação longitudinal dos escores médios do EORTC QLQ-C30 e CR38: T0 vs T1; T1 vs T2; T2 vs T3; T3 vs T4	115
Tabela 5.29	Comparação longitudinal dos escores médios do EORTC C30 e C38: T0 vs T4 e T2 vs T4	116
Tabela 5.30	Escores médios de QV comparando pacientes com escore de Wexner <10 vs ≥ 10	117
Tabela 6.1	Comparação de resultados entre estudos prospectivos: capecitabina vs 5-Fu neoadjuvantes	122

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

18-FDG - 18-Fluordesoxiglicose

AAS - Ácido Acetil-Salicílico

AINE - Anti-inflamatórios não esteroidais

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

APC - *Adenomatous polyposis coli*

ASA - *American Society of Anesthesiology*

BNT - Banco Nacional de Tumores

CDX2 - *Caudal-type homeobox transcription factor 2*

CEA - Antígeno Carcinoembriogênico

CEP/INCA - Comitê de Ética em Pesquisa do INCA

COX: Cicloxigenase

CCR - Câncer Colorretal

CR - Câncer de Reto

CTCAE - *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*

DAB - Diaminobenzidina

DNA - Ácido Deoxiribonucleico

EcoE - Eco-Endoscopia

EDTA - Ácido etilendiamino tetra-acético

EE - Esfíncter Externo

EI - Esfíncter Interno

EMT - Excisão Mesorretal Total

EORTC - *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

EphA4 - Receptor de Efrina A4

ESGAR - *European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology*

EUA - Estados Unidos da América

GCP - *Good Clinical Practice*

GRT - Grau de Regressão Tumoral

Gy - *Gray*

HNPCC - *Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer*

HR - *Hazard Ratio*

IC - Intervalo de confiança 95%

IHQ - Imunohistoquímica

IMS - Instabilidade de Microssatélites

INCA - Instituto Nacional de Câncer
IVEM - Invasão Venosa Extra-Mural
LARS - *Low Anterior Resection Syndrome*
LN - Linfonodo
LP - Linha Pectínea
LSN - Limite Superior da Normalidade
MA - Margem Anal
MDTC - Tomografia Computadorizada com Múltiplos Detectores
MMR - *Mismatch-Repair*
MRC - Margem Radial Comprometida
NCDB - *National Cancer Database*
OMS - Organização Mundial de Saúde
p - Nível de significância estatística
PAF - Polipose Adenomatosa Familiar
PCR - *Polymerase Chain Reaction*
PS - *Performance status*
QRTneo - Quimioterapia e Radioterapia neoadjuvantes
QT - Quimioterapia
QV - Qualidade de Vida
RAP - Ressecção Abdomino-Perineal
RAR - Ressecção Anterior de Reto
RCU - Retocolite Ulcerativa
RDA - Restrição à difusão de água
RIE - Ressecção Interesfincteriana
RM - Ressonância Magnética
RR - Risco Relativo
RSC - Retossigmoidoscopia
RT - Radioterapia
SEER - *Surveillance, Epidemiology, and End Results*
SG - Sobrevida Global
SLD - Sobrevida Livre de Doença
SLP - Sobrevida-livre-de-progressão
SUS - Serviço Único de Saúde
TBS - *Tris Buffer Saline*
TC - Tomografia Computadorizada

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TEM - Transição Epitélio Mesenquimal

TP - Enzima Timidilato Fosforilase

vs - Versus

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER COLORRETAL	1
1.2	FATORES DE RISCO	2
1.2.1	Carcinogênese no Câncer Colorretal	9
1.2.2	Via da Carcinogênese por instabilidade cromossômica (CIN)	10
1.2.3	Via da Carcinogênese por Instabilidade de Microssatélites (IMS) .	12
1.2.4	Carcinogênese pela via dos pólipos serrilhados	13
1.2.5	Implicações na prática clínica	14
1.3	ANATOMIA DO RETO E DO COMPLEXO ESFINCTERIANO	14
1.4	APRESENTAÇÃO CLÍNICA	18
1.5	DIAGNÓSTICO	19
1.5.1	Estadiamento	19
1.5.2	Avaliação Anatomopatológica em Câncer de Reto	25
1.5.3	Biomarcadores em Câncer Colorretal	26
1.7	TRATAMENTO	31
1.7.1	Cirurgia	31
1.7.1.1	Cirurgia Minimamente Invasiva em Câncer de Reto	33
1.7.2	Radioterapia	36
1.7.3	Quimioterapia combinada à Radioterapia	38
1.7.4	Preservação esfinteriana	43
1.8	QUALIDADE DE VIDA	44
2	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	48
3	OBJETIVOS	50
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL	50
3.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	50
4	MATERIAL E MÉTODOS	51
4.1	DESENHO DO ESTUDO	51
4.2	PACIENTES	51
4.2.1	Critérios de Inclusão	51
4.2.1.1	Características da doença	51
4.2.1.2	Características dos pacientes	52
4.2.2	Critérios de Exclusão	52
4.2.3	Cálculo do tamanho amostral	53

4.3	ESTADIAMENTO	53
4.3.1	Estadiamento Clínico	53
4.3.2	Classificação de Acometimento Esfincteriano	54
4.4	TRATAMENTO	56
4.4.1	Quimioterapia	56
4.4.1.1	Quimioterapia neoadjuvante	56
4.4.1.2	Quimioterapia adjuvante	56
4.5	RADIOTERAPIA	57
4.5.1	Técnica de Radioterapia	57
4.6	CIRURGIA	57
4.7	AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA	58
4.8	AVALIAÇÃO DE INCONTINÊNCIA FECAL	59
4.9	CRITÉRIOS PARA DESCONTINUIDADE DOS PACIENTES NO PROTOCOLO	59
4.10	AVALIAÇÃO DE RESPOSTA	59
4.10.1	Avaliação de Resposta Clínica	59
4.10.2	Avaliação de Resposta Patológica	60
4.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA	60
4.11.1	Análise de Qualidade de Vida	61
4.12	AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES POR IMUNOHISTOQUÍMICA ...	62
4.13	VARIÁVEIS CLÍNICAS E ANATOMOPATOLÓGICAS COLETADAS	64
4.14	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	67
4.15	FINANCIAMENTO	68
4.16	ORÇAMENTO REFERENTE À EMENDA VII	68
5	RESULTADOS	70
5.1	CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS PACIENTES E DO TRATAMENTO	70
5.2	RESULTADOS DE BIOMARCADORES	73
5.3	ANÁLISE DA RESPOSTA CLÍNICA E PATOLÓGICA	76
5.4	ANÁLISE DE SOBREVIDA	78
5.4.1	Sobrevida Livre de Doença	79
5.4.2	Sobrevida Global	89
5.5	AVALIAÇÃO DO RISCO DE RECIDIVA OU DE ÓBITO PELO MÉTODO DE COX	98
5.5.1	Fatores associados ao risco de recidiva	98
5.5.2	Fatores associados ao risco de óbito	103
5.6	QUALIDADE DE VIDA E AVALIAÇÃO DE INCONTINÊNCIA	109

6	DISCUSSÃO	118
6.1	RESPOSTA CLÍNICA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE	118
6.2	PRESERVAÇÃO ESFINCTERIANA	122
6.3	AValiação DE BIOMARCADORES	123
6.4	FATORES PROGNÓSTICOS	127
6.5	QUALIDADE DE VIDA	130
7	CONCLUSÕES	136
8	PERSPECTIVAS	137
	REFERÊNCIAS	138
	APÊNDICE A - 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	171
	APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	248
	ANEXO A - 7ª edição da AJCC	262
	ANEXO B - Carta de aprovação do Protocolo INCAGI004	263
	ANEXO C - Escore de Wexner validado em português	264
	ANEXO D - Questionário EORTC QLQ C30	265
	ANEXO E - Questionário EORTC CR38	267

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER COLORRETAL

O Câncer Colorretal (CCR) é atualmente o terceiro mais frequente em homens e segundo em mulheres mundialmente, segundo a estatística do Globocan 2018 (BRAY *et al.*, 2018), com uma incidência estimada em 19,7 casos para cada 100.000 habitantes. Entretanto, é mais incidente em homens (23,4/100 mil) do que em mulheres (16,2/100 mil). Em se tratando especificamente de Câncer de Reto (CR), nos homens a incidência é de 10,0/100 mil enquanto em mulheres é de 5,5/100 mil. No Brasil, o CCR ocupa atualmente respectivamente a terceira e a segunda posições de incidência em homens (19,63/100 mil) e mulheres (19,03/100 mil), havendo uma marcada diferença regional (INCA, 2017). Nas regiões Sudeste e Sul a incidência em homens é de 28,62/100 mil e 25,11/100 mil respectivamente, enquanto nas Regiões Nordeste e Norte a incidência é de 8,91/100 mil e 5,27/100 mil respectivamente. Essa diferença regional se repete em mulheres no nosso país.

Enquanto nos países desenvolvidos a incidência tende a estabilização ou queda, nos países em desenvolvimento a incidência vem aumentando acompanhada do aumento da mortalidade por essa doença. No Brasil, ocorreram, em 2015, 8.163 óbitos por CCR em homens e 8.533 em mulheres (INCA, 2017). Em 2017, ocorreram 9.207 óbitos em homens e 9.660 óbitos em mulheres (INCA, 2019).

Em relação aos dados de incidência e mortalidade da doença no Brasil, entre os anos de 2008 a 2019, a estimativa de novos casos de câncer colorretal aumentou 41,6% (26.990 para 38.230) e número de óbitos entre 2008 e 2017 aumentou 57,8%, saltando de 11.953 para 18.867. Em 2017, a taxa bruta de mortalidade chegou a 9,12 para cada 100 mil brasileiros e 9,33 para cada 10 mil brasileiras (BRASIL, 2007, 2017, 2018; INCA, 2017).

Os avanços diagnósticos e terapêuticos vêm progressivamente melhorando o prognóstico dos pacientes portadores de câncer de reto. Segundo os dados do SEER norte-americano (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), pacientes portadores de câncer de reto diagnosticados entre 2008 e 2015 possuem uma sobrevida em 5 anos estimada em 89% para os estádios I e II (localizado), 70% para o estágio III (regional) e 15% para o estágio IV (metastático) (NOONE *et al.*, 2018). Nos EUA, a taxa de mortalidade por câncer colorretal em 2016 (13,7/100.000) foi inferior à metade do que era em 1970 (29,2/100.000), possivelmente pela redução

da exposição a fatores de risco, aumento da detecção por rastreamento e melhorias no tratamento. De 2007 a 2016, a taxa de óbito diminuiu 2,7% ao ano entre os indivíduos com idade maior ou igual a 55 anos; entretanto, aumentou em 1% ao ano entre os adultos com menos de 55 anos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019). O rastreamento por colonoscopia no EUA subiu de 38% da população de adultos acima de 50 anos no ano 2000 para 59% em 2013, e tem sido proposto estender a indicação de rastreamento para pacientes acima de 45 anos naquele país (ANSA *et al.*, 2018). Essa redução da incidência do câncer colorretal em pacientes com mais de 50 anos associada ao aumento da incidência em pacientes abaixo de 50 anos também foi recentemente detectada em coortes oriundas do Canadá, Austrália, Nova Zelândia, Dinamarca e Reino Unido (ARAGHI *et al.*, 2019). Especificamente para o câncer de reto, o aumento parece ser mais pronunciado nos pacientes nascidos a partir de 1990 nesses países, sendo cinco vezes superior à coorte de nascidos em 1925. Aumento da obesidade, consumo de carne vermelha, sedentarismo e redução da ingestão de fibras podem estar implicados neste aumento da incidência de CCR nesta população.

1.2 FATORES DE RISCO

O CCR possui fatores de risco hereditários e adquiridos. Estima-se que até 25% dos pacientes portadores possuem algum tipo de história familiar, e que em até 35-40% dos casos de CCR possuem alguma susceptibilidade hereditária (GRAFF *et al.*, 2017), sendo que em 25% dos casos existe alguma história familiar sem uma síndrome genética específica (JASPERSON *et al.*, 2010). Na população o geral o risco de desenvolver CCR é de aproximadamente 5% (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2018), mas indivíduos com história familiar de CCR possuem risco 2,24 vezes maior (IC; 2,06-2,43) que a população geral (BUTTERWORTH; HIGGINS; PHAROAH, 2006). Assim como história familiar de CCR, história de adenomas colorretais aumenta o risco de desenvolver adenomas em parentes de primeiro grau (WINAWER *et al.*, 1996).

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, 1990), e cerca de 90% dos casos ocorrem em indivíduos acima de 50 anos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2018). Além disso,

existe uma diferença nas taxas de incidência e mortalidade entre os gêneros na ordem de 1,4 e 1,5 vezes respectivamente (23,6 versus 16,3 casos por 100,000 e sendo mais altas em homens do que em mulheres.

Estima-se que até 5% dos CCR estejam associados com síndromes hereditárias conhecidas (JASPERSON *et al.*, 2010). As mais bem caracterizadas são a polipose adenomatosa familiar (PAF) e a Síndrome de Lynch. A PAF é uma doença hereditária de herança autossômica dominante, devida a uma mutação no gene *Adenomatous polyposis coli* (APC) localizado no cromossomo 5q (BURT *et al.*, 1995). Essa síndrome que corresponde a aproximadamente 1% dos casos de CCR manifesta-se como polipose adenomatosa geralmente a partir da segunda década de vida, e, na forma clássica, progride para CCR em 100% dos casos. Dependendo do sítio da mutação no gene APC, a PAF 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 *et al.*, 1995).

A Síndrome de Lynch, outrora também chamada de *Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer* (HNPCC) corresponde a aproximadamente 4% dos casos de CCR e está associada à deficiência de genes de reparo de DNA (*mismatch-repair genes* - MMR), predispondo ao desenvolvimento de alguns tipos de câncer levando ao fenômeno de instabilidade de microssatélites (IMS), mais frequentemente os genes MLH1 e MSH2, e com menor frequência MSH6 e PMS2 (LYNCH *et al.*, 2009). 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; RUSTGI, 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 IMS no tumor (SOUTHEY *et al.*, 2005). Algumas síndromes associadas a pólipos hamartomatosos também têm associação com risco aumentado de CCR; porém correspondem a uma ínfima porcentagem do total de casos de CCR. A tabela 1.1 apresenta um sumário das síndromes de câncer colorretal hereditário mais frequentes.

Tabela 1.1: Sumário das síndromes de CCR hereditário (extraído de MA *et al.*, 2018)

Síndrome	Tipo de Herança	Gene	Idade ao diagnóstico	Risco de CCR	Incidência em CCR
Síndrome de Lynch	Dominante	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	45	50-80%	2-4%
PAF	Dominante	<i>APC</i>	40 (55)	100% (70%)	<1%
MAP	Recessiva	<i>MUTYH</i>	48	43-100%	<1%
S. Peutz-Jeghers	Dominante	<i>STK11</i>	44	39%	
Polipose Juvenil	Dominante	<i>SMAD4/BMPR1A</i>	35	39-68%	
Síndrome de Cowden	Dominante	<i>PTEN</i>	45	9-16%	<1%
SPS	Desconhecida	Desconhecido	56	<50%	
Esporádico			67	4%	

PAF: Polipose Adenomatosa Familiar; MAP: Polipose Associada a MUTYH; SPS: Síndrome de polipose serrilhada; CCR: Câncer Colorretal.

O CCR tem como fatores de risco conhecidos além da história familiar os fatores relacionados a estilo de vida e alimentação. Uma metanálise publicada em 2017 utilizando estudos de coorte e estudos prospectivos randomizados publicados até maio de 2015 relacionando ingestão de alimentos e bebidas ao risco de CCR, e separadamente câncer de cólon e câncer de reto (VIEIRA *et al.*, 2017). Nesta revisão sistemática foram incluídos dados de 111 coortes de pacientes que avaliaram a associação de 15 grupos de alimentos e bebidas com risco de câncer CCR. Nesta revisão foram encontrados os seguintes resultados:

Carne vermelha e carne processada: para consumos de carnes em geral foi encontrado risco relativo de 1,12 (95% de IC, 1,04-1,21) para CCR a cada incremento de 100g dia, para CC o RR foi de 1,19 (95% de IC, 1,10-1,30), mas para o CR não foi confirmado risco aumentado (RR 1,17, IC 0,99-1,39). Para carne processada (embutidos), houve associação de risco tanto para CCR (RR 1,18, IC 1,10-1,28) como para câncer de cólon (RR 1,23, IC 1,11-1,36), e para câncer de reto de forma marginal (RR 1,18, 95% IC 1,00-1,18) para cada 50g de consumo diário. Considerando apenas carne vermelha não processada, houve risco aumentado apenas para câncer de cólon (RR 1,22, IC 1,06-1,39), mas não para câncer de reto (RR 1,13, IC 0,96-1,34) para cada incremento diário de 100g.

Álcool: para cada 10g/dia de consumo de álcool (equivalente a 100 ml de vinho, 275 ml de cerveja ou 30ml de destiladas) o risco relativo de CCR aumenta em 1,07 (95% IC 1,05-1,09), sendo de 1,07 isoladamente para câncer de cólon (95% IC 1,05-1,09) e 1,08 para CR (95% IC 1,07-1,10). Este aumento do risco foi identificado tanto para homens quanto mulheres, nestas principalmente para tumores de cólon proximais.

Grãos Integrais: ingestão de grãos integrais (90g/dia) teve associação com redução do risco de CCR (RR 0,83, IC 0,79-0,89) e para câncer de cólon (RR 0,82, IC 0,73-0,92), mas não para câncer de reto (RR 0,81, 95% IC 0,54-1,20).

Leite e derivados: alto consumo leite e derivados (400g/dia) teve associação com risco reduzido de CCR (RR 0,87; IC 0,83-0,90) e câncer de cólon (RR 0,87; IC 0,81-0,94). Cada incremento de 200g/dia de leite apresentou redução de risco de para CCR (RR 0,94, 95% IC 0,92-0,96), cólon câncer (RR=0,93 IC 0,90-0,96) e CR (RR=0,94 95% IC 0,91-0,97).

Vegetais: o consumo de 100g dia de vegetais teve associação com pequena redução do risco de CCR (RR=0,98 IC 0,96-0,99) e câncer de cólon (RR=0,97 IC 0,95-0,99). A maioria dos estudos não encontrou relação entre consumo de vegetais e risco de CCR, mas um estudo positivo teve alto peso na análise que influenciou no resultado (GEORGE et al., 2009).

Peixes: a ingestão de 100g/dia de peixes teve associação em reduzir o risco de CCR em 11% (RR=0,89, 95% IC 0,80-0,99), sendo que um dos estudos teve influência preponderante nesse resultado (BAMIA *et al.*, 2013). Parece que esse feito protetor se tornou não significativo nos estudos que realizaram ajuste por ingesta de carne vermelha (RR=0,98 IC 0,84-1,14), enquanto nos estudos que não realizaram este ajuste de confundimento o risco foi significativo (RR=0,76 95% IC 0,61-0,95).

Outros alimentos avaliados sem associação com risco de CCR
Café: O consumo de 01 xícara de café por dia não teve associação com risco de CCR (RR=1,0 IC 0,99-1,02) com uma análise combinada dos dados de 13 estudos.

Frutas: estudos que agruparam vegetais e frutas para análise encontraram uma associação não linear, pois enquanto consumo inferior a 300g/dia de frutas e vegetais reduziram o risco de CCR, câncer de colón e CR, não houve maior redução em pacientes com ingesta acima de 700g/dia. Entretanto, analisando conjuntamente os seis estudos que estudaram separadamente o consumo de frutas, não houve associação com risco de CCR (RR=0,96 IC 0,93-1,00), câncer de cólon (RR=0,98 IC 0,96-1,01) e CR (RR=0,98 IC 0,93-1,03).

Aves: ingestão de aves não teve associação com risco de CCR (RR=0,81 IC 0,53-1,25), câncer de cólon (RR=0,83 IC 0,63-1,11) e CR (RR=0,86 IC 0,72-1,01).

Queijos: o consumo de 50g/dia de queijos não teve associação com CCR (RR=0,94 95% IC 0,87-1,02) ou câncer de cólon (RR=0,91 IC 0,80-1,03). Para CR a associação com redução do risco foi marginal (RR=0,95 IC 0,90-1,00).

Chá: não encontrada associação entre consumo de chá e CCR (RR=0,99 IC 0,97-1,02), câncer de cólon (RR=0,99 IC 0,94-1,03) ou CR (RR=0,99 IC 0,97-1,02).

Probióticos, prébióticos e simbióticos: de acordo com a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura, e também a OMS, os probióticos são "... microrganismos vivos, que quando administrados em quantidades adequadas conferem um benefício à saúde no hospedeiro" (DRONAMRAJU *et al.*, 2009). O termo probióticos geralmente se refere a bactérias que produzem ácido láctico, como *Lactobacillus sp* e *Bifidobacterium sp* (que são amplamente utilizados e são geralmente reconhecidos como seguros pela *Food and Drug Administration* - FDA dos EUA). Outros organismos, no entanto, também são usados como probióticos, como *Streptococcus sp*, *Pediococcus sp*, *Leuconostoc sp*, *Enterococcus sp*, e a levedura *Saccharomyces boulardii*. Supõe-se que a ingestão de 10⁶ a 10¹¹ unidades formadoras de colônias - UFC/dia seja capaz de reduzir a incidência de CCR e outras doenças intestinais (BOLOGNANI *et al.*, 2001).

Prebióticos: são ingredientes da dieta não digeríveis que também demonstram efeitos protetores contra o câncer, pois estimulam seletivamente o crescimento de bactérias benéficas e a atividade da microbiota colônica. A proliferação destas bactérias promove um aumento na produção de ácidos graxos de cadeia curta, tais como ácido acético, ácido butírico, ácido propiônico, os quais podem prevenir o processo de carcinogênese inibindo proliferação celular ou estimulando apoptose. A interação de prebióticos com probióticos no trato digestivo pode levar a produção desses ácidos graxos de cadeia curta por meio de fermentação (DRONAMRAJU *et al.*, 2009; LE LEU *et al.*, 2003).

Simbióticos: seriam a combinação dos agentes probióticos com algum prebiótico, com potencial de ser mais eficiente do que um dos dois isoladamente. Por exemplo, um estudo com modelo de CCR *in vivo* utilizando camundongos gnotobióticos (sem flora intestinal) demonstrou que a utilização um prebiótico de poliamido concomitante à colonização colônica por um bactéria produtora de butirato (*Butyrivibrio fibrisolvens*), ou seja, um probiótico, foi capaz de reduzir acentuadamente o crescimento tumoral comparado aos camundongos que receberam cepa da bactéria atenuada para produção de butirato ou que não foram colonizados pela bactéria (DONOHOE *et al.*, 2014). Este estudo também explorou o mecanismo molecular pelo o qual o butirato tem ação antitumoral. Enquanto o colonócito normal utiliza ácidos graxos de cadeia curta principalmente o butirato como fonte principal de energia para seu metabolismo, as células tumorais por sua

vez utilizam preferencialmente a glicose por meio do efeito Warburg (glicólise aeróbia) (VANDER HEIDEN; CANTLEY; THOMPSON, 2009). Em decorrência dessa alteração metabólica, o butirato produzido não é utilizado no metabolismo mitocondrial da célula tumoral e, portanto, se acumula no núcleo, agindo como da enzima histona deacetilase (HDAC), regulando a expressão de genes de maneira epigenética (DONOHOE *et al.*, 2012). Outros alvos da ação quimioprotetora do butirato incluem os genes FAS e p21, associados a apoptose e inibição do ciclo celular, respectivamente (HAMER *et al.*, 2008). Por essa via molecular ficam exemplificados alguns mecanismos protetores das fibras solúveis assim como dos agentes probióticos na carcinogênese colorretal. Além disso, o estudo relacionado aos probióticos e outras terapias com alimentos funcionais ou “nutracêuticos” é um potencial e promissor campo para exploração (BULTMAN, 2016).

Pacientes com 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 *et al.*, 1990). O risco em pacientes com doença de Crohn também é reconhecido, embora a evidência seja mais restrita. Entretanto, o uso de ácido 5-amino-salicílico na doença inflamatória intestinal parece conferir efeito protetor contra o desenvolvimento de CCR (MUNKHOLM, 2003).

Pacientes obesos parecem apresentar risco aumentado em desenvolver CCR, o que em parte pode ser associado à resistência insulínica, hiperinsulinemia, e aumento da atividade do fator de proliferação celular *Insulin Growth Factor 1* (IGF-1) (TREVISAN *et al.*, 2001). Uma metanálise que incluiu aproximadamente 150.000 indivíduos (POLEDNAK, 2008) encontrou risco aumentado de CCR em homens obesos (RR=1,41; IC 1,30-1,54, $p<0,001$) comparando IMC ≥ 30 com IMC <25 . Em mulheres obesas essa associação é menos evidente (HARRISS *et al.*, 2009; PISCHON *et al.*, 2006).

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

Um estudo seminal publicado em 1988 por Kune e Watson, mostrou que uma incidência consideravelmente menor de câncer de cólon foi observada em indivíduos que usavam anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) para várias indicações clínicas. Neste estudo tipo caso-controle foi identificada uma associação negativa entre CCR e uso de medicações contendo aspirina conferindo um risco relativo de 0,55 (IC 0,40-0,71; $p=0.001$). Isso despertou um interesse em estudar a

quimioprevenção do câncer de cólon e de adenomas colônicos utilizando medicamentos que atuam na inibição da enzima ciclooxigenase (COX). Existe evidência na redução do risco de CCR em usuários de AINEs, que varia de 0,37 (DULAI *et al.*, 2016) a 0,80 (FLOSSMAN; ROTHWELL, 2007). Analisando apenas pacientes que fizeram uso de aspirina, foi verificada uma redução do risco em pacientes que utilizaram a droga por pelo menos cinco anos e o tempo de latência para o efeito protetor seria de dez anos (FLOSSMAN; ROTHWELL, 2007). Não se conhece os efeitos protetores em dosagens menores ou por menos tempo. Uma metanálise recente estudou o efeito de redução de risco em AINEs diferentes da aspirina (TOMIC *et al.*, 2019). Este estudo identificou um efeito protetor nos seguintes subgrupos de pacientes: mulheres, pacientes que utilizaram dosagens altas, raça branca, e na prevenção especificamente dos cânceres de cólon distal. Em suma, embora exista evidência do efeito protetor dos AINEs no CCR, ainda não foi estabelecida a dosagem, tempo de uso e idade recomendada para início da quimioprevenção.

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 (BINGHAM *et al.*, 2003; PETERS *et al.*, 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 vs placebo apresentou diminuição em 26% do risco de recidiva após ressecção de adenomas colorretais (WEINGARTEN; ZALMANOVICI; YAPHE, 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 *et al.*, 2004). Em um estudo polonês caso controle de 2013, foi evidenciado que o consumo de cálcio em doses >1000mg/dia foi associada à redução do risco de CCR na ordem de 50% (GALAS; AUGUSTYNIAK; SOCHACKA-TATARA, 2013). 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, 2003).

Um resumo dos fatores de risco ambientais do CCR assim como dos fatores protetores encontra-se no quadro 1.1, abaixo:

Aumento da Incidência	Redução da Incidência
Dieta hipercalórica	Dieta rica em fibras
Alto consumo de carne vermelha	Vitaminas antioxidantes
Carne vermelha processada	Vegetais e frutas frescos
Excesso de gorduras saturadas	AINEs
Consumo excessivo de Álcool	Café
Tabagismo	Alto consumo de cálcio
Sedentarismo	Alto consumo de magnésio
Obesidade	Uso de Bifosfonatos
Diabetes	

Quadro 1.1: Etiologia do CCR: Fatores Ambientais (adaptado de DEVITA *et al.*, 2019)

1.2.1 Carcinogênese no Câncer Colorretal

A história natural do CRC pode ser dividida em quatro grandes etapas: iniciação, promoção, progressão e metástase. A fase de iniciação envolve danos genéticos irreversíveis que predisõem as células afetadas à posterior transformação neoplásica. Na fase de promoção, as células iniciadas proliferam, induzindo crescimento anormal (neoplasia). Na fase de progressão subsequente, ao sofrer mais alterações genéticas e epigenéticas que conferem uma vantagem de crescimento seletivo às células, as células tumorais benignas se transformam em células malignas e adquirem características agressivas e potencial metastático. A etapa de metástase é marcada pela disseminação de células cancerígenas do órgão primário para outros órgãos ou tecidos através da corrente sanguínea ou do sistema linfático (PITOT, 1993).

O mecanismo clássico de carcinogênese do CCR esporádico é um dos mais bem estudados, tendo se encaixado de modo exemplar dentro do modelo de Fearon e Vogelstein (FEARON; VOLGESTEIN, 1990) (acúmulo de mutações ou *hits*). Nesse modelo, também chamado de sequência adenoma-carcinoma, acontecem sucessivas alterações somáticas em genes chaves - APC, KRAS, DCC e p53. Como já era sabido que a maioria dos carcinomas colorretais era derivado de adenomas (SUGARBAKER; GUNDERSON; WITTES, 1985), esses pesquisadores

demonstraram que as alterações da expressão de oncogenes (RAS) e genes supressores de tumor (APC, p53) se acumulavam progressivamente nas diferentes fases da evolução desde adenomas pequenos até finalmente o carcinoma. Esse percentual crescente de alterações cromossômicas acumuladas, principalmente mutações no cromossomo 12p (KRAS) ou inativações ou deleções nos cromossomas 5q (gene APC), 18q (DCC) e 17p (p53) estavam associados a progressão do fenótipo maligno. Mais de 90% dos carcinomas apresentaram duas ou mais alterações. Em contrapartida, apenas 7% dos adenomas iniciais apresentaram mais de uma das quatro alterações genéticas, e esse percentual aumentou gradualmente para 25% e depois 49% à medida que os adenomas avançavam para estágios intermediários e tardios, respectivamente.

Esta via clássica relacionada aos adenomas precursores e à inativação do gene *APC* atualmente é chamada de instabilidade cromossômica (*chromosome instability* - CIN). Além dessa, mais duas outras vias de carcinogênese do CCR são frequentemente descritas: a via de instabilidade de microssatélites (IMS) e a via dos pólipos serrilhados associada mutação do oncogene BRAF (RAD *et al.*, 2013).

Dentre os tipos de câncer mais frequentes o CCR tem uma das maiores taxas de mutação, e pode ser classificado quanto ao número de mutações em hipermutado (mais de 12 mutações por 10^6 pares de bases) ou hipomutado (menos que 8,24 mutações por 10^6 pares de bases) (CANCER GENOME ATLAS NETWORK, 2012). Outro sistema proposto de classificação de CCR também leva em consideração o perfil de expressão genética, separando-os em quatro subtipos (CMS 1 a 4), cada um com características histopatológicas e implicações prognósticas (GUINEY *et al.*, 2015).

1.2.2 Via da Carcinogênese por instabilidade cromossômica (CIN)

Esta via está associada a 65-70% dos CCRs esporádicos, e é caracterizada por várias alterações de número de cópias de cromossomos causadas por aneuploidia, deleções, inserções, ampliações e perda de heterozigose (VOGELSTEIN *et al.*, 2013). Está associada a mutações nos genes supressores tumorais APC e p53, e mutações ativadoras dos oncogenes KRAS e PIK3CA (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphonate 3-kinase catalytic subunit alpha*).

A inativação de APC parece ser o evento genético inicial nessa via, resultando em translocação nuclear de beta-catenina e ativação da via de sinalização Wnt. A via de sinalização de Wnt é uma importante reguladora da proliferação de células epiteliais intestinais. O APC forma um complexo junto com axina, GSK3B (*glycogen synthase kinase 3 beta*) e beta-catenina no citosol. A via Wnt é ativada em quase todos os tumores CIN, e mutações APC têm sido identificados em aproximadamente 80% desses tumores (GUINNEY *et al.*, 2015). Isso resulta em redução da afinidade deste complexo com a beta-catenina, que é translocada do citosol para o núcleo. Isso resulta na ativação constitutiva de genes regulados pela sinalização Wnt que estão associados à gênese tumoral, incluindo MYC, a ciclina D1, e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

Mutações ativadoras no gene KRAS são encontradas em cerca de 40% dos CCR, e ocorrem após a mutação no gene APC (SANTINI *et al.*, 2008). A ativação do KRAS causa a ativação da via RAF-MEK-ERK, ativação de da sinalização de PIK3 via MTOR, e ativação do fator NF-kB. Proteínas da família RAF e via RAF-MEK-ERK, são quinases que ativam MEK1 e MEK2, resultando em fosforilação de ERK1 e ERK2 e, em seguida, fosforilação de enzimas que promovem a progressão do ciclo celular (PRUITT; DER, 2001). Drogas inibidoras do receptor de fator de crescimento endotelial, *endotelial growth fator receptor* - EGFR tem ação tumoral no CCR metastático inibindo a via de RAF-MEK-ERK, porém não são efetivos quando ocorre mutação de KRAS ou BRAF, pois estas mutações mantém a via constitucionalmente ativada independente do bloqueio de EGFR (LAURENT-PUIG, *et al.*, 2009; LIEVRE, *et al.*, 2006).

Mutações no gene PIK3CA estão presentes em 16% dos CCRs (LIAO *et al.*, 2012), mas ocorrem tardiamente na sequência adenoma-carcinoma (SAMUELS *et al.*, 2004). PIK3CA ativa a sinalização de AKT via MTOR promovendo a proliferação celular. Mutações no PIK3CA foram associadas com tumores em pacientes do sexo feminino (BENVENUTI *et al.*, 2008), tumores mucinosos, e com mutações em KRAS (NOSHO *et al.*, 2008). Também foi descrita associação com pior prognóstico (KATO *et al.*, 2007). Também estão associadas a IMS e mutação em KRAS (BALDUS *et al.*, 2010; DONOHOE *et al.*, 2012).

1.2.3 Via da Carcinogênese por Instabilidade de Microssatélites (IMS)

Enquanto a via de instabilidade cromossômica (CIN) é caracterizada por frequentes alterações em números de cópias genômicas, aneuploidia, deleções, ampliações e inserções, existe um outro mecanismo de carcinogênese associado a alto padrão de mutações em pares de bases de DNA. Esse processo é decorrente de falhas no mecanismo de reparo de replicação do DNA, conhecido pelo termo *mismatch repair*, ou falha de reparo no pareamento. Mutação em genes relacionados a proteínas reparadoras (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) levam ao fenômeno da instabilidade de microssatélites. Regiões do DNA com sequências muito repetitivas em tandem (microssatélites) são naturalmente sujeitas a erros de replicação, ocasionando pareamento incorreto da dupla fita de DNA gerando proteínas truncadas ou não funcionais. A deficiência dos mecanismos de reparo produz um fenótipo de DNA hipermutado.

Estima-se que 15% dos CCRs apresentem o fenótipo de IMS, sendo a sua maioria forma esporádicas (BOLAND *et al.*, 1998), associadas ao silenciamento epigenético dos genes de reparo. Na síndrome de Lynch, a doença hereditária com maior associação ao câncer colorretal, ocorre uma mutação herdada em algum dos genes de reparo favorecendo surgimento de tumores malignos (CCR e Endométrio mais frequentemente) em idade mais precoce. Tumores com altos níveis de IMS têm tempos mais curtos de progressão para carcinoma, o que justifica o aparecimento em pacientes mais jovens (UMAR *et al.*, 2004).

Mutação no gene BRAF^{E600V} devido a substituição do aminoácido na posição 600, glutamato (E) por valina (V), é frequentemente encontrado em tumores IMS, entretanto não na Síndrome de Lynch (BESSA *et al.*, 2008). Mutação no gene APC, por outro lado, é menos frequentes no fenótipo IMS, ocorrendo em apenas 30-50% dos casos (GIANNAKIS *et al.*, 2014).

A detecção de IMS pode ser feito por método de *polymerase chain reaction* (PCR) ou por IHQ visando as proteínas de reparo. Quando utilizado o método de PCR, é computada a frequência de erros de pareamento (*frameshift mutations*). Quando ocorre em 30% ou mais o tumor é classificado como *MSI-high*, quando inferior a 30% em *MSI-low* e quando ausente é considerado microssatélite-estável (MSS) (DIETMAIER *et al.*, 1997). Mais frequentemente é utilizado um painel de IHQ utilizando a marcação das proteínas de reparo MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

Pacientes com tumores tipo *consensus molecular sub-type 1* (CMS1) possuem IMS, hipermetilação do DNA e infiltração do tumor por células inflamatórias. Estes tumores são suscetíveis a imunoterapia com drogas inibidoras de checkpoint, tais como bloqueadores de PD-L1 (*programmed cell death-ligand 1*) (LE *et al.*, 2017). Tumores CMS1 também estão associados a localização no cólon proximal, ao do tipo mucinoso e pouco diferenciado, e à mutação do gene BRAF^{V600E}. Tumores localizados com estas características, mesmo que pouco diferenciados, possuem melhor prognóstico em relação a outros pacientes no mesmo estágio clínico, mas por outro lado tem menor benefício de tratamento adjuvante com fluoropirimidinas isoladamente (CARETHERS *et al.*, 2004; POPAT; HUBNER; HOULSTON, 2005).

1.2.4 Carcinogênese pela via dos pólipos serrilhados

Uma terceira via de carcinogênese ganhou importância nos últimos anos a medida em que seus mecanismos têm sido elucidados. Os pólipos serrilhados podem ser lesões precursoras trilhando uma sequência de eventos e mutações distinta dos pólipos adenomatosos, muito mais frequentes e bem estudados (SNOVER, 2011). Essa via de carcinogênese a partir dos pólipos serrilhados pode estar associada a até 15% dos CCRs (LIEVRE *et al.*, 2006). O espectro dos pólipos serrilhados engloba os inócuos pólipos hiperplásicos até os propriamente ditos adenomas serrilhados sésseis, considerados pré-malignos, passando pelos adenomas serrilhados tradicionais. O surgimento de alguns cânceres de intervalo, ou seja, originados no intervalo entre duas colonoscopias entre 3 a 5 anos, podem ser atribuídos à via dos pólipos serrilhados.

Pólipos serrilhados costumam ser difíceis de identificar e classificar, por sua característica plana ou sésseis, e podem ser necessários métodos de magnificação e cromoendoscopia para identificação das abnormalidades de cripta.

A mutação ativadora de BRAF^{V600E} é frequentemente encontrada em estágios iniciais dessa via de carcinogênese, estando presente já em pólipos hiperplásicos microvesiculares. O BRAF está mutado na maioria dos adenomas serrilhados sésseis, mas raramente em é encontrado em adenomas colônicos convencionais (KAMBARA *et al.*, 2004).

Supõe-se que após a mutação ativadora de BRAF, a carcinogênese progride por dois caminhos distintos. O primeiro leva a instabilidade de microssatélites, padrão de hipermetilação das ilhas CpG (citosina/guanina dinucleotídeos) assumindo um fenótipo semelhante ao padrão CMS1, e com prognóstico favorável (*Hazard Ratio* de 0,74 tanto para sobrevida global quanto para sobrevida mediana em pacientes com BRAF mutado concomitante a IMS) (BLAKER *et al.*, 2019). Já o segundo caminho de carcinogênese leva ao fenótipo mesenquimal (CMS4) sendo considerado o de pior evolução dos 4 subtipos. São característicos desse subtipo a estabilidade dos microssatélites e instabilidade cromossômica, com HR de 2,16 para sobrevida global (SINICROPE *et al.*, 2017). Esses tumores são em geral refratários a terapia alvo com inibidores de BRAF (vemurafenibe) (KOPETZ *et al.*, 2015).

1.2.5 Implicações na prática clínica

O perfil genético de diferentes tumores colorretais pode nos fornecer informações referentes a prognóstico, a decisão terapêutica e também considerações para identificar síndrome de CCR hereditário. Por exemplo, identificação de mutações em KRAS e BRAF e pesquisa de instabilidade de microssatélites já são consenso para auxiliar o manejo contemporâneo do CCR. Além disso, alguns testes que identificam alterações genética tem sido desenvolvidos para diagnóstico, como por exemplo, os testes fecais como o FIT (*fecal immunohistochemical test*) e o Cologuard, que identificam mutações características do CCR em amostras fecais (IMPERIALE *et al.*, 2014). A pesquisa de fragmentos de DNA circulantes no sangue (biópsias líquidas) também é um campo promissor, seja para diagnóstico quanto para acompanhamento de resposta; entretanto ainda não está incorporado na rotina clínica do CCR (YAMADA *et al.*, 2019).

1.3 ANATOMIA DO RETO E DO COMPLEXO ESFINCTERIANO

O reto é a porção distal do intestino grosso, sendo delimitado superiormente pela junção retossigmóide geralmente na altura do promontório do osso sacro, e inferiormente pela linha denteada (limite anatômico) ou pelo anel anorretal (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, fundo de saco. Em mulheres, o fundo de saco posterior costuma estar em posição mais distal quando comparado aos pacientes do sexo masculino no quais o fundo de saco encontra-se logo acima das vesículas seminais. A partir desse ponto o reto penetra na pelve e perde seu revestimento de serosa, tornando-se totalmente extraperitoneal a aproximadamente 9,0 cm da margem anal (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 circundado pela fáscia própria do reto, em íntimo contato com a fáscia endopélvica. Essas duas fáscias 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. Ao adentrar na pelve o reto ganha a forma curvada do sacro nos seus terços médio e inferior, e penetra no canal anal ao nível dos músculos elevadores do ânus.

A figura 1.1 define a divisão do reto em reto superior (entre a válvula de Houston superior esquerda e a reflexão peritoneal ou fundo de saco), reto médio (entre a reflexão peritoneal e a segunda válvula de Houston) e o reto inferior (entre a segunda válvula de Houston e a linha denteada que marca a transição entre o reto inferior e o canal anal anatômico).

Esta divisão do reto em três segmentos tem importante aplicação clínica, pois o reto superior tem localização intraperitoneal e é tratado de maneira semelhante aos tumores do sigmoide e transição retossigmóide. Já os segmentos do reto médio e inferior têm localização extraperitoneal e encontram-se circundados pela gordura mesorretal, esta por sua vez circundada pela fáscia endopélvica.

A figura 1.2 ilustra a transição do reto inferior para o canal anal, que possui duas definições: canal anal anatômico e canal anal cirúrgico. O limite entre o reto inferior e o canal anal anatômico é definido pela junção escamo-colunar na altura das colunas de Morgani, onde ocorre uma zona de transformação do epitélio colunar do reto para o epitélio escamoso estratificado do canal anal, o que é bem evidenciado pelo exame endoscópico. Já o limite entre o reto inferior e o canal anal cirúrgico é definido pelo anel do músculo puborretal, que é facilmente identificado pelo toque retal e visualizado pelo exame de ressonância magnética.

O entendimento da drenagem linfática do reto tem grande importância no tratamento do câncer de reto. É fundamental a ressecção dos mesmos em conjunto

com o tumor primário a fim de permitir um estadiamento correto e minimizar o risco de doença residual. O reto superior tem sua drenagem linfática acompanhando o trajeto dos vasos retais superiores em direção à artéria mesentérica inferior. Já o reto médio e inferior drenam para os linfonodos mesorretais que por sua vez podem ter sua drenagem pelo trajeto dos vasos retais médios em direção às cadeias ilíacas internas e obturadoras, o que tem implicações tanto para o planejamento da radioterapia quando por vezes da necessidade de linfadenectomia das regiões supracitadas, implicando em uma linfadenectomia pélvica lateral, ou seja, fora dos limites da fáscia própria do reto. Abaixo da linha denteada, a drenagem linfática do canal anal ocorre em direção aos linfonodos inguinais, e é incomum que tumores localizados acima da linha denteada tenham drenagem para região inguinal, o que dispensa habitualmente a irradiação ou linfadenectomia desta área no tratamento padrão do câncer de reto.

A ausência de revestimento peritoneal dificultou o entendimento dos planos adequados para o tratamento cirúrgico do câncer de reto durante a maior parte do século XX, justificando maiores taxas de recorrência local quando comparado ao câncer de cólon. O entendimento da fáscia mesorretal como limite anatômico circunferencial, associado à padronização da excisão mesorretal total na década de 1980 trouxe um grande salto qualitativo no tratamento cirúrgico do câncer de reto, reduzindo drasticamente as taxas de recorrência local (HEALD; RYALL, 1982; QUIRKE *et al.*, 1986).

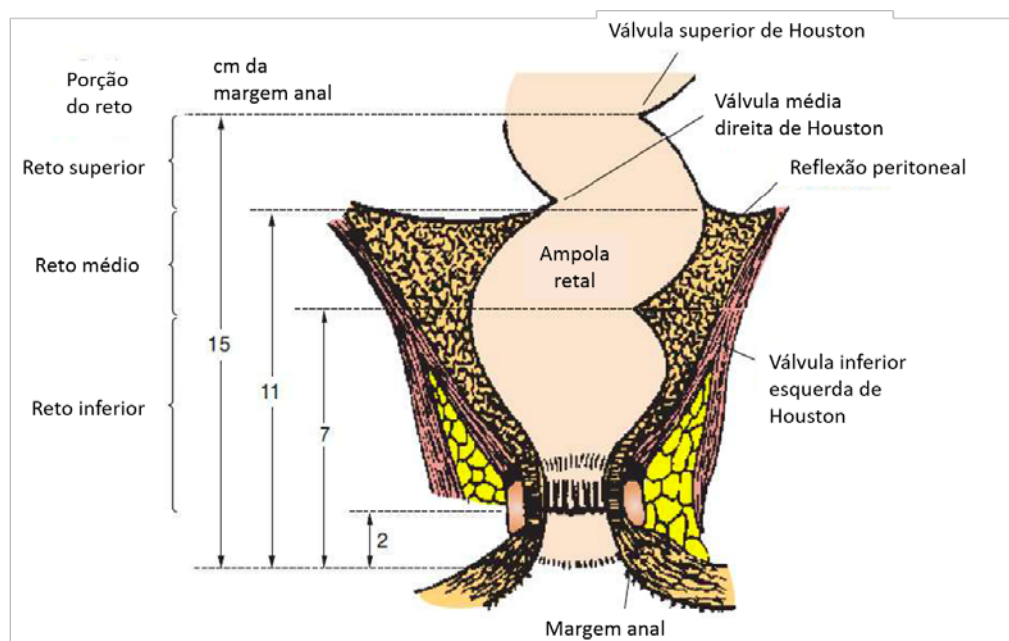


Figura 1.1: Divisão do Reto em superior, médio e inferior (DEVITA *et al.*, 2019)

O complexo esfíncteriano por sua vez é composto por três grupamentos musculares agindo conjuntamente para manter a continência: o esfíncter interno, o esfíncter externo, e a musculatura longitudinal conjunta. O esfíncter interno é a continuação da camada muscular própria circular do reto constituída de musculatura lisa, que se encontra espessada por uma extensão entre 2,5 cm a 4,0 cm no canal anal. Seu limite distal é palpável a de 1 a 2 cm abaixo da linha pectínea, formando um leve degrau que permite localizar o sulco interesfincteriano à inspeção ou exame digital.

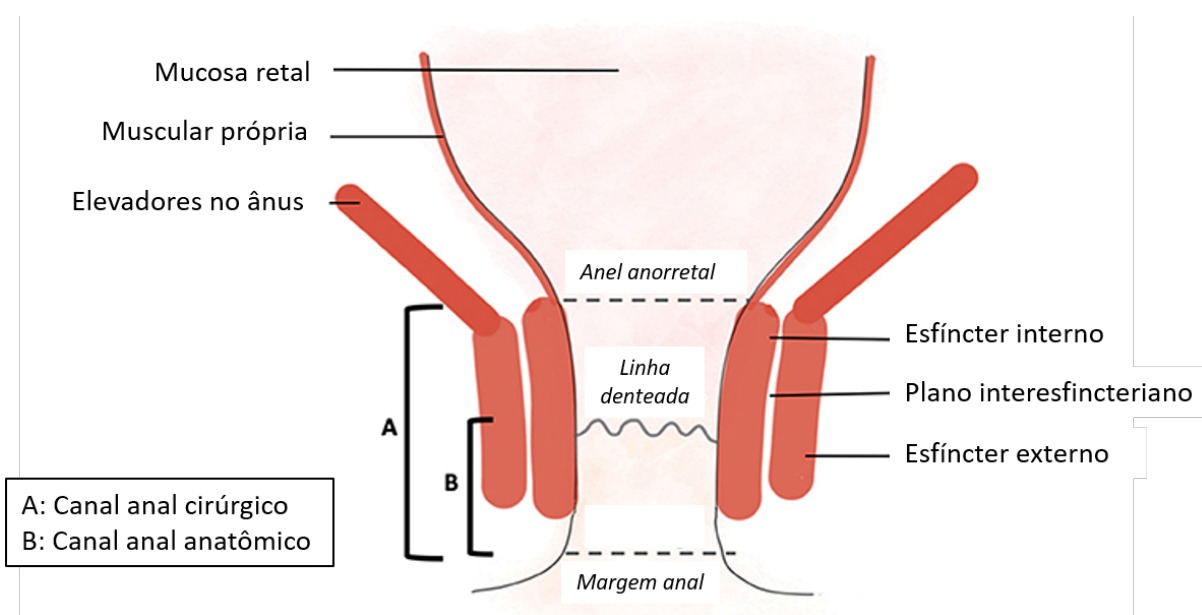


Figura 1.2: Anatomia do reto inferior e canal anal distinguindo o canal anal anatômico e canal anal cirúrgico (COLLARD; LEFEVRE, 2020)

O esfíncter externo (EE) é a camada de músculo estriado que envolve o esfíncter interno, ultrapassando-o em cerca de 0,5 cm em direção à MA, diferença esta que produz um degrau demarcando o sulco interesfincteriano. O EE é fixado posteriormente ao cóccix pelo ligamento ano-coccígeo e ao corpo perineal anteriormente. O EE é subdividido em três componentes: subcutâneo, superficial e profundo (MILLIGAN; MORGAN, 1934). Ele é mantido em estado de contração involuntária por um arco reflexo proveniente da cauda equina, e junto com o esfíncter interno (EI) mantém um tônus basal de repouso. Entre o EE e o EI situa-se o plano interesfincteriano, formado por uma delgada camada de tecido conectivo tal como uma continuação da fáscia própria do reto projetando-se no canal anal. Este

plano tem implicações cirúrgicas na preservação esfinteriana relacionada a tumores do reto inferior. A figura 1.3 ilustra os componentes do complexo esfinteriano anal.

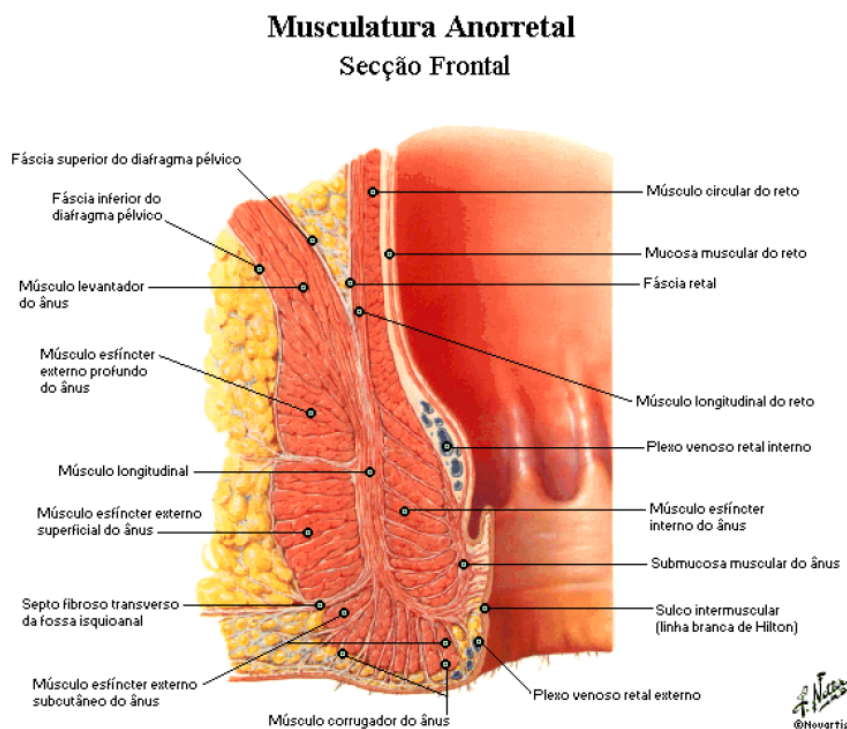


Figura 1.3: Anatomia do complexo esfinteriano anal (NETTER, 2015)

1.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Pacientes com adenocarcinoma de reto podem não apresentar sinais ou sintomas nos estádios iniciais. O primeiro sinal clínico usualmente é o sangramento, que está presente na maioria dos casos e que pode ser inicialmente atribuído a patologias benignas, como hemorroidas. Em 202 pacientes operados no INCA entre 2003 e 2010 por adenocarcinoma de reto após tratamento neoadjuvante, em 94,7% o sangramento retal estava presente na época da matrícula (OLIVEIRA, 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). O quadro 1.2 resume as principais manifestações clínicas associados ao CR e suas frequências.

Manifestação clínica	Frequência
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 *et al.* (1995).

Quadro 1.2: Manifestações clínicas à apresentação, por ordem de frequência, em 5.696 pacientes com câncer de reto

1.5 DIAGNÓSTICO

1.5.1 Estadiamento

O estadiamento do câncer de reto é fundamental para definição da conduta terapêutica, sendo muito importante o estadiamento clínico para a tomada de decisão sobre a sequência de tratamento que com frequência envolve cirurgia, radioterapia e quimioterapia. O estadiamento utiliza como base o sistema *Tumor Node Metastasis* (TNM) da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)/*International Union Against Cancer* (ANEXO A), que recebe atualização periódica levando em consideração a estratificação prognóstica por estágios e sub-estágios. No passado se utilizava também a classificação de Dukes, mas que atualmente tem sido abandonada.

O estadiamento clínico (pré-tratamento) e o patológico (pós-cirurgia) com frequência no câncer de reto são divergentes principalmente após o tratamento neoadjuvante devido à regressão tumoral que ocorre após a radioterapia e a

quimioterapia. Por isso, métodos de estadiamento com maior exatidão têm sido utilizados para identificar fatores prognósticos logo de início.

O exame físico utilizando o toque retal e a retossigmoidoscopia (RSC) era considerado o padrão do estadiamento local. O exame físico define a distância do tumor à MA e utilizando a classificação de Mason (YORK MASON, 1975) que estratifica o comprometimento parietal (categoria T) em graus I a IV. Ela estima por meio do toque retal o comprometimento transversal (circunferência) da parede retal e a mobilidade tumoral, fazendo uma correlação ao grau de infiltração lateral da parede retal, das estruturas adjacentes, e do caráter obstrutivo da lesão. A RSC é um procedimento endoscópico, mas que pode ser realizado em caráter ambulatorial, complementando o exame clínico. Ela possibilita a biópsia da lesão para diagnóstico histopatológico, verifica a extensão longitudinal do tumor quando o tumor é transponível e permite a avaliação do limite proximal do mesmo, podendo alcançar o cólon sigmoide. A colonoscopia complementa o estudo dos pacientes com tumores não obstrutivos, permitindo a detecção de lesões sincrônicas nos cólons que ocorrem em até 10% dos casos, sendo preconizada para os mesmos.

A evolução dos exames de imagem revolucionou o estadiamento local do câncer de reto, destacando-se a Eco endoscopia (EcoE) e sobretudo a Ressonância Magnética (RM). Para o estadiamento da variável T, tanto a RM quanto a EcoE apresentam alto grau de exatidão no estadiamento dos tumores superficiais; porém a RM parece ser superior na avaliação das lesões mais profundas e do comprometimento da margem radial (CMR) e da fásia mesorretal.

A EcoE, que utiliza um transdutor de alta frequência (radial, linear ou curvilínea, minissondas) define cinco camadas de interface na parede retal, se correlacionando com as camadas histológicas do órgão: 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; PENMAN, 2007). A exatidão do método decresce conforme aumenta a profundidade de invasão, sendo de 84% em tumores T1 vs 74% em tumores T4 (SOLOMON; MCLEOD, 1993). A EcoE apresenta uma ótima aplicação para diferenciar tumores T1 vs T2, identificando pacientes candidatos a ressecção local (tumores T1 confinados à mucosa ou com discreto acometimento de submucosa, enquanto tende a sobre-estadiar os tumores T2 em T3 (AKASU *et al.*, 2005; HALEFOGLU *et al.*, 2008).

Para tumores mais avançados, a RM tem se consolidado como exame de eleição, pois avalia com mais exatidão a invasão da gordura mesorretal, diferenciando tumores T2 dos tumores T3. Isso tem importante implicação prática na decisão terapêutica, pois tumores T2 (confinados à camada muscular própria do reto) são candidatos ao tratamento cirúrgico *per prima*, enquanto os tumores T3 em geral são encaminhados ao tratamento neoadjuvante. Além disso, a RM fornece outras informações relevantes na decisão terapêutica e implicação prognóstica, tais como a avaliação da margem circunferencial, a presença de invasão venosa extramural (IVEM), e acometimento linfonodal. Uma vez que o comprometimento tumoral dentro do limite de 1,0 mm da fáschia mesorretal aumenta o risco de recidiva local e de morte pela doença em 3,5 e 2,5 vezes respectivamente (ADAM *et al.*, 1994; BIRBECK *et al.*, 2002), essa informação é muito relevante. Em um estudo de 2013, pacientes cuja distância do tumor à fáschia mesorretal era <1mm pela RM pré-tratamento tiveram risco de recidiva local 3,5 maior do que aqueles com margem > 1mm (TAYLOR *et al.*, 2014), com redução da sobrevida global (SG) de 62% para 42% (HR=1,97; IC 1,27-3,04; p < 0.01). Uma metanálise envolvendo 529 pacientes encontrou taxas de sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 94% e 85%, da RM na predição do comprometimento da fáschia mesorretal pelo tumor quando comparada à análise histopatológica (PURKAYASTHA *et al.*, 2007).

A RM também tem sido útil na avaliação da resposta pós-tratamento neoadjuvante com rádio e quimioterapia (ALLEN *et al.*, 2007). No estudo Mercury, a comparação da medida de invasão da gordura mesorretal na RM 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).

A avaliação do comprometimento linfonodal pelos exames de imagem (categoria N) tem resultados menos animadores. Existe ainda controvérsia quanto aos critérios de suspeição de comprometimento neoplásico, e segundo os *experts* na área esses critérios devem levar em consideração não apenas o tamanho, formato, característica do sinal e heterogeneidade dos linfonodos. Em uma metanálise incluindo 21 publicações, a exatidão para estadiamento linfonodal por RM foi inferior à obtida para avaliação da margem circunferencial e da variável T. Um consenso entre experts radiologistas europeus em 2016 (*European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology - ESGAR*) estabeleceu critérios para definição de LNs suspeitos pela RM. Estes foram: 1. diâmetro do menor eixo ≥ 9 mm; 2. diâmetro do menor eixo 5-8 mm e ≥ 2 características morfolologicamente

suspeitas; 3. diâmetro do menor eixo < 5 mm e 3 características morfolologicamente suspeitas; 4. todo LN com aspecto mucinoso (qualquer tamanho). As características consideradas morfolologicamente suspeitas foram: contorno arredondado, bordas irregulares e sinal heterogêneo. Para avaliação da imagem após tratamento adjuvante, que deve ser realizado preferencialmente após seis a oito semanas do término da QRTneo, todos os linfonodos (LNs) com diâmetro do menor eixo < 5 mm devem ser considerados benignos; para os LNs com diâmetro do menor eixo \geq 5 mm não existem critérios confiáveis e como orientação prática, esses linfonodos devem ser considerados malignos (BEETS-TAN; BEETS, 2004). Este consenso também especifica aspectos técnicos para obtenção de imagens de qualidade pela RM a fim de permitir uma avaliação fidedigna dos tumores de reto, tais como: campo de força de 1,5 a 3,0 Tesla; uso de bobina de torso; uso de sequência pesada T2 em três planos (axial com angulação perpendicular ao reto, sagital e coronal com angulação paralela ao reto); adição de fase com restrição de difusão de água; espessura do corte de \geq 3mm.

Outros fatores de risco para recidiva identificados pelo estadiamento pré-operatório com RM em 269 pacientes do *Mercury Study Group* foram: IVEM (*Odds Ratio* [OR] = 3,8), distância da margem anal <4mm (OR = 3,4), e tumores em localização anterior (OR = 2,8). Estes fatores de risco, embora não estejam contemplados nas versões atuais do estadiamento pela AJCC, devem ser considerados na decisão terapêutica (BATTERSBY *et al.*, 2016).

Atualmente o estadiamento por imagem também avalia o grau de acometimento do complexo esfinteriano. No passado utilizando-se a avaliação clínica com toque retal e RSC, tumores de reto próximos ao complexo esfinteriano ou à linha pectínea não se apresentavam como candidatos à preservação esfinteriana. Estudos recentes utilizando modalidades de imagem como RM pélvica (SHIHAB *et al.*, 2009) vêm tentando mostrar com mais clareza a extensão tumoral aos planos anatômicos do complexo esfinteriano, contribuindo para o planejamento cirúrgico. Esses autores estratificam os tumores de reto inferior em três níveis a partir de imagens de cortes coronais de RM em T2: 1. o nível supra-elevatório, acima da inserção dos músculos elevadores do ânus, onde o mesorreto faz contato com a fáscia endopélvica que reveste as demais estruturas pélvicas; 2. o nível intra-elevatório, 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 3. o nível infra-elevatório, abaixo da inserção do músculo

puborretal, uma região já desprovida de mesorreto onde ocorre o plano interesfincteriano. Em cada um desses níveis existe, segundo os autores, particularidades nas relações anatômicas do reto com a fáscia endopélvica e com os componentes do complexo esfinteriano.

Outra publicação mais recente da equipe francesa do professor Eric Rullier propõe outra classificação do acometimento do complexo esfinteriano baseada na imagem de RM, dessa vez e 4 tipos (Figura 1.4): tipo I supra-anal (> 1 cm do anel anorretal); tipo II justa-anal (< 1 cm do anorretal); tipo III intra-anal (invasão do EI); tipo IV transanal (invasão do EE ou elevadores do ânus). O tipo IV foi dividido em três subgrupos, dependendo do nível de invasão do complexo esfinteriano: IVa; elevadores do ânus, IVb EE, e IVc músculos elevadores mais EE. Estruturas anatômicas foram consideradas invadidas quando a margem circunferencial radiológica era inferior a 1mm. A infiltração do plano interesfincteriano é considerada como invasão do esfíncter externo (RULLIER *et al.*, 2013).

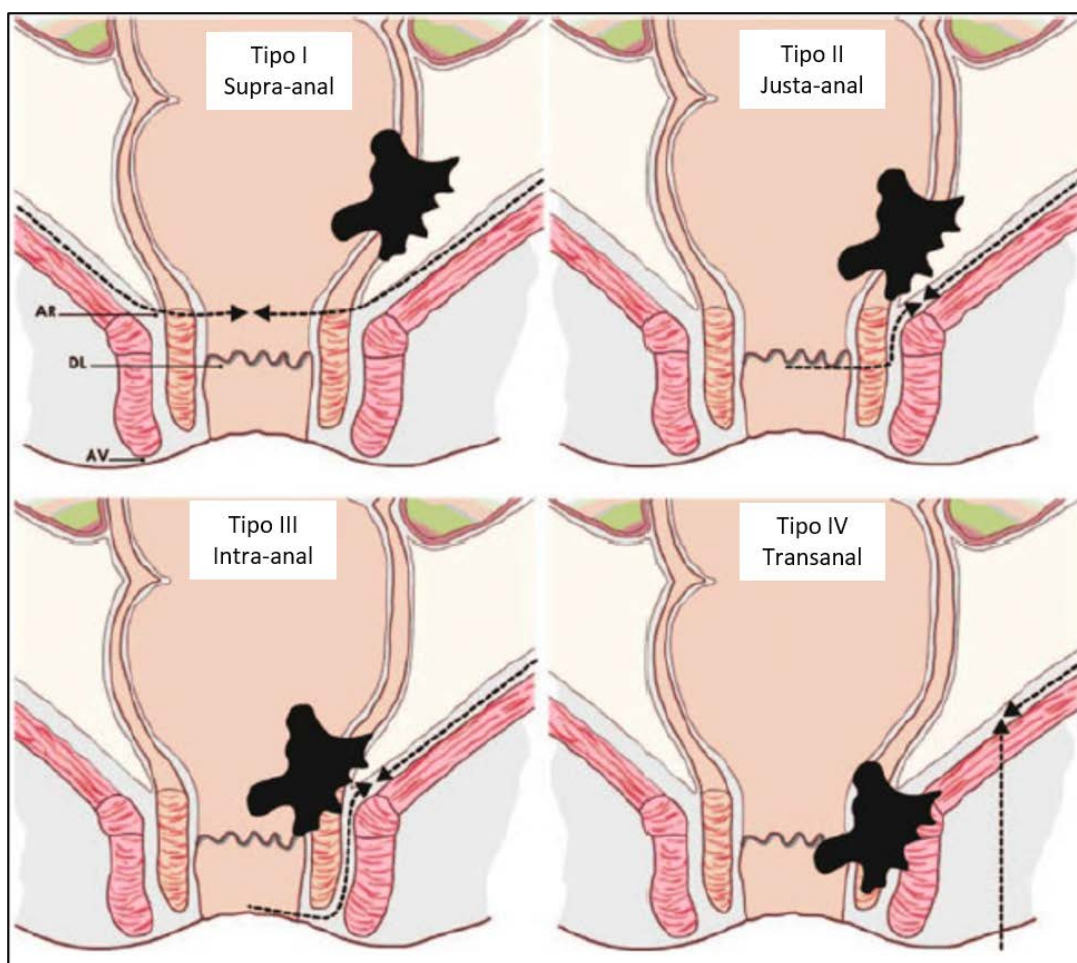


Figura 1.4: Classificação anatômica do câncer de reto inferior (RULLIER *et al.*, 2013)

Em resumo, o estadiamento locorregional do câncer de reto deve ser realizado preferencialmente por RM utilizando sequência específica, exceto em tumores iniciais e móveis nos quais a avaliação por EcoE pode ajudar a identificar tumores passíveis de ressecção local. No laudo do exame devem constar as variáveis importantes para a definição terapêutica, a seguir: profundidade de invasão da parede retal, número de LNs suspeitos no mesorretal e cadeias laterais, distância do tumor à fáscia mesorretal, distância do tumor à margem anal, relação com o complexo esfíncteriano e órgãos adjacentes, e presença de IVEM.

Além do estadiamento loco regional, a pesquisa de doença metastática é de enorme importância trazendo consequências diretas ao tratamento e implicações prognósticas.

A Tomografia Computadorizada (TC) possui inegável valor para o rastreamento de doença metastática, nos sítios de predileção do câncer colorretal: fígado e pulmão (BENSON *et al.*, 2011). 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 RM e a EcoE. A TC tem uma sensibilidade geral de 70% a 85%, que pode ser melhorada com o uso da tecnologia de multidetectores - MDTC (HAIDER *et al.*, 2002). A ressonância magnética é superior na caracterização de lesões hepáticas distinguindo cistos e hemangiomas de tumor, especialmente com o uso do contraste com gadolínio ou outros agentes como o primovist, mas a maior disponibilidade, custo e rapidez na obtenção de imagens torna a TC uma ferramenta muito útil no rastreamento de doença metastática.

A Tomografia com Emissão de Pósitrons com 18-fluordesoxiglicose (PET-TC 18-FDG) fornece uma combinação de informações funcionais (18F-FDG-PET) e informações morfológicas (TC), mas atualmente não é recomendado para o estadiamento inicial do câncer retal (BENSON *et al.*, 2011), pois o ganho incremental da PET-TC de rotina parece ser pequeno quando adicionado aos exames de estadiamento. Um estudo de 2013 avaliou o uso de rotina da PET-TC pré-tratamento em câncer de reto e concluiu que seu uso foi dispensável em 96,8% dos pacientes (CIPE *et al.*, 2013). Entretanto, a PET-TC tem mostrado valor crescente na avaliação de recorrência, principalmente quando associado a elevação dos níveis de antígeno carcino-embriogênico (CEA). Uma metanálise com 11 estudos e 577 pacientes incluídos mostrou que a PET-TC tinha 97% de sensibilidade e 76% de especificidade para a detecção de câncer colorretal

recorrente (HUEBNER *et al.*, 2000). No entanto, Suga *et al.* (2010) relataram que a prevalência de casos de PET-TC positivo em pacientes com câncer retal foi maior quando houve um aumento nos níveis de CEA (41% de positividade para o PET quando o CEA estava entre 5 e 10 ng/ml vs 83% quando o nível de CEA era superior a 50 ng/ml). Portanto, para um nível crescente de CEA associado a achados duvidosos em outros exames de imagens em pacientes com suspeita de câncer colorretal recorrente, pode-se considerar a indicação de PET-TC.

1.6.2 Avaliação Anatomopatológica em Câncer de Reto

Em pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante com radioterapia (RT) associado a quimioterapia (QT), o estágio patológico tem correlação direta com sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG). Além do estágio definido pela AJCC, alguns autores desenvolveram classificações de grau de regressão tumoral (GRT) após RT ou RT/QT. A patologista francesa Anne-Marie Mandard desenvolveu uma classificação microscópica de regressão tumoral para pacientes com carcinoma de esôfago (MANDARD *et al.*, 1994) tratados com RT/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 (Figura 1.5). 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 a 5 em relação à SLD ($p < 0,001$, Figura 1.6).

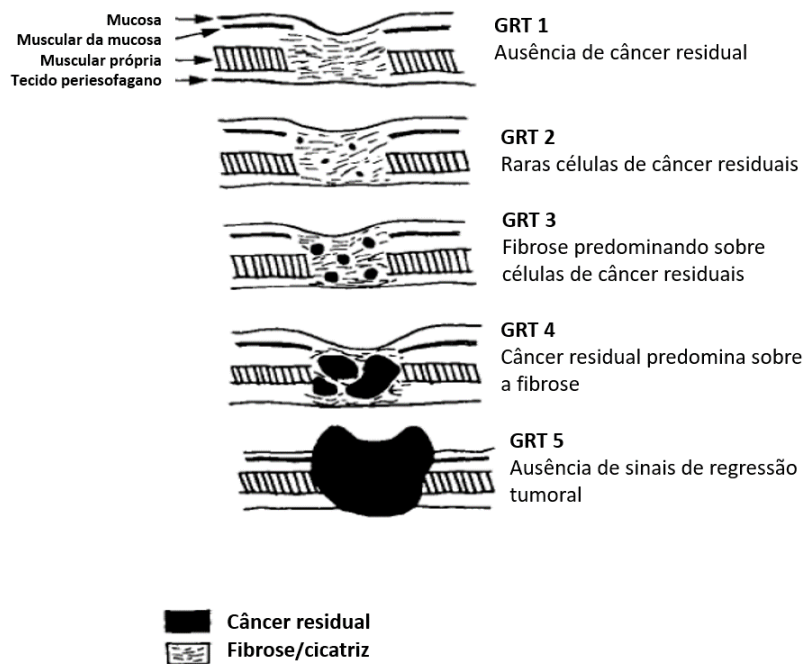


Figura 1.5: Classificação de MANDARD para o Grau de Regressão Tumoral (GRT) (MANDARD *et al.*, 1994)

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, como a de Dworak (DWORAK *et al.*, 1997). O GRT pela classificação de Dworak teve associação com prognóstico em pacientes com CR submetidos à RT/QT neoadjuvantes. Entre 106 pacientes com CR localmente avançado, pacientes com GRT 4, 3, 2, 1 e 0 tiveram SLD em três anos de 100%, 85%, 82%, 66% e 33%, respectivamente (LOSI *et al.*, 2006).

1.5.3 Biomarcadores em Câncer Colorretal

A estratificação de pacientes com CR extraperitoneal localmente avançado em perfis moleculares associados à maior ou menor sensibilidade ao tratamento vigente pode permitir identificar potenciais candidatos a novas terapias em desenvolvimento (individualização do tratamento). Não foi ainda validado um biomarcador com esta finalidade, entretanto alguns marcadores têm demonstrado utilidade em determinados contextos clínicos.

O fator de transcrição *caudal-type homeobox transcription factor 2* (CDX2) é um marcador de diferenciação epitelial em câncer de cólon, e a ausência de sua expressão em tumores estádios II e III foi recentemente associada a pior prognóstico e maior benefício do uso de quimioterapia adjuvante (DALERBA *et al.*, 2016). Estudos anteriores já haviam relacionado tumores CDX2-negativos com fatores relacionados a pior prognóstico como invasão vascular, mutação BRAF, estágio avançado e menor diferenciação (BABA *et al.*, 2009; BAE *et al.*, 2015; KAIMAKTCHIEV *et al.*, 2004; LUGLI *et al.*, 2008; ZLOBEC *et al.*, 2010).

Foi identificado que tumores no cólon direito tem menor expressão de CDX2 avaliado por RNA que os do cólon esquerdo ou do retossigmoide (redução em 27% da expressão média, $p=0,018$), sendo o CDX2 notadamente pouco expresso em tumores pouco diferenciados do cólon direito (ROSEK *et al.*, 2005). Esse mesmo estudo também identificou associação entre IMS e baixa expressão de CDX2, sendo na análise multivariada esta associação mais forte do que a localização do tumor. Em outro estudo avaliando especificamente a expressão de CDX2 em adenocarcinomas de reto, encontrou positividade moderada a forte em todos os casos, sendo positivo em apenas 7% dos casos de câncer pancreático ou colangiocarcinoma (SAAD *et al.*, 2009). Ainda outro estudo recente com 60 pacientes portadores de câncer de reto na Austrália encontrou expressão positiva de CDX2 por IHQ em todos os casos (SHAHNAM, A., *et al.*, 2020).

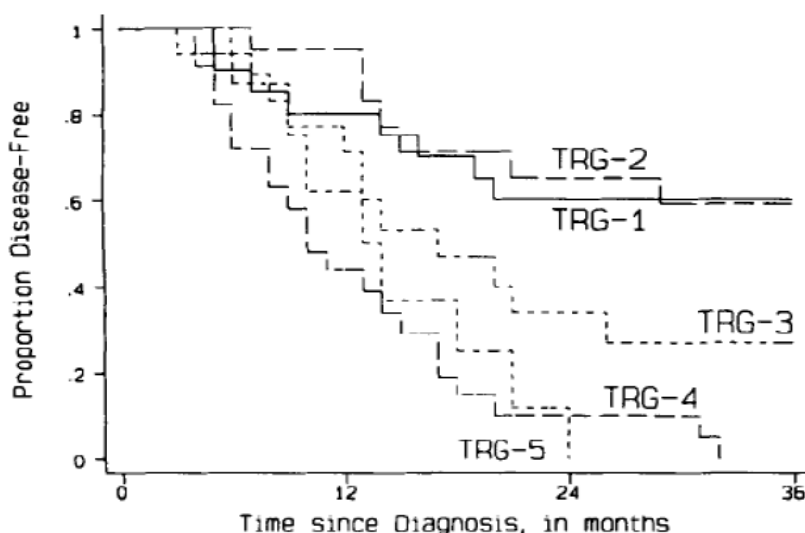
A pesquisa para deficiência em genes de reparo de DNA, *mismatch repair deficiency* (dMMR) atualmente é recomendada em pacientes com câncer colorretal para identificação de um subgrupo de pacientes com prognóstico favorável, mas que apresenta baixa resposta à terapia adjuvante com fluoropirimidinas (RIBIC *et al.*, 2003).

Segundo dados de base populacional do Registro Familiar de Câncer de Cólon (CCFR), a prevalência de Síndrome de Lynch na população geral varia 0,35% ou 1:279, (IC 1:192-1:402) (JENKINS *et al.*, 2012). Dos genes de MMR individuais, a prevalência de mutação no gene PMS2 foi maior em 0,140% (1:714), seguida pelo MSH6 com 0,132% (1:758) (JENKINS *et al.*, 2012); já a mutação os genes MLH1 e o MSH2 (que são os dois genes mais frequentes ligados à LS em pacientes com CCR) menos comuns na população geral 0,051% (1:1946) e 0,035% (1:2841), respectivamente (JENKINS *et al.*, 2012).

Ainda não existem muitas informações relativas ao comportamento do câncer de reto em pacientes com deficiência de genes de MMR, embora em 2013

um artigo coreano de revisão sugeriu que alterações nos genes de reparo do DNA poderiam interferir diretamente com a resposta à RT. Porém, até aquele momento não havia informação clínica que testasse essa hipótese, sugerindo a necessidade de se testar a associação de IMS e resposta à RT em grandes coortes de CR (SHIN *et al.*, 2013). Desde então poucos artigos abordaram o assunto. Um estudo recente com 29 pacientes com CR dMMR tratados com QRTneo utilizando 5-Fu/Lv encontrou alta taxa de resposta patológica completa (27,6%) assim como sobrevida global superior a 80% (DE ROSA *et al.*, 2016). Outro estudo que utilizou informações do *National Cancer Database* americano (NCDB) identificou que 12,5% dos CR apresentavam IMS, e que este achado estava associado a menor taxa de pCR após a QRTneo (5,9% vs 8,9%, OR 0,65) (HASAN *et al.*, 2020).

O receptor de membrana EphA4 é uma tirosinoquinase transmembrana do grupo das efrinas que parece ter expressão aumentada em alguns tipos de câncer, incluindo gliomas, gástrico, pancreático e colorretal (FUKAI *et al.*, 2008; IIZUMI *et al.*, 2006; OKI, 2008; OSHIMA *et al.*, 2008). Recentemente foi descrito em estudos *in vitro* usando linhagens de câncer colorretal que a ativação do receptor EphA4 após a radioterapia pode conferir às células um perfil de transição epitélio-mesenquimal (TEM), conferindo a estas células resistência à radioterapia e aumentando seu potencial migratório e de invasividade (DE MARCONDES *et al.*, 2016). Em um estudo retrospectivo recente foi verificada que a expressão de EphA4 em tumores de reto tratados com radioterapia e quimioterapia neoadjuvantes estava associada à presença de invasão vascular, às metástases linfonodais, ao baixo grau de regressão tumoral após tratamento neoadjuvante, e à menor sobrevida específica e sobrevida livre de metástases, se apresentando como um novo potencial marcador prognóstico e preditivo de resposta (CHING-YIH *et al.*, 2017).



Fonte: Mandard *et al.* (1994).

Figura 1.6: 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)

Segundo autores da Universidade de Erlangen na Alemanha (RÖDEL *et al.*, 2005), em 385 pacientes com CR após RT/QT neoadjuvantes houve associação do GRT segundo Dworak com as seguintes variáveis: categoria ypT ($p = 0,03$), categoria ypN ($p = 0,001$), estágio patológico pela AJCC ($p < 0,001$), invasão vascular ($p = 0,03$), e margens cirúrgicas negativas (R0) vs microscopicamente positivas (R1) vs macroscopicamente positivas (R2), com $p = 0,12$. O GRT também esteve associado com SLD quando comparados os Graus 4 (86%) com 2+3 (75%) e 0+1 (63%) ($p = 0,006$). 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 *et al.*, 2008), 119 pacientes portadores de CR estágio clínico II ou III, operados seis semanas após RT/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 ($p = 0,007$). Não houve associação entre regressão de estágio clínico e SLD, e não houve associação

entre variáveis clínicas pré-tratamento com o GRT. Outro estudo identificou 86 pacientes consecutivos com CR tratados com RT/QT neoadjuvante seguido de ressecção (BERHO *et al.*, 2009). Houve resposta patológica boa (GRT 3-4 pela classificação de Dworak) em 56% dos pacientes (GRT 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). Na Dinamarca, foi avaliado o valor prognóstico de GRT e positividade linfonodal após RT/QT neoadjuvante em 138 pacientes com tumores T3 e T4 (LINDEBJERG *et al.*, 2009). Pacientes com LNs positivos (ypN1-2) tiveram SG de 63% vs 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 *et al.*, 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 ($p = 0,01$). 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 ($p=0,008$) e invasão linfovascular ($p = 0,032$) apresentaram correlação inversa com a regressão tumoral (YEO *et al.*, 2010). Pacientes com resposta completa (GRT 4) apresentaram melhor SLD em três anos ($p = 0,025$). Outro estudo, desta vez britânico, estudou a associação de GRT segundo Mandard com prognóstico em 158 pacientes operados por CR após RT/QT (DHADDA *et al.*, 2011). O GRT teve associação com SLD ($p < 0,001$) e SG ($p = 0,012$). 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 RT/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 *et al.*, 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 RT/QT padrão seguidos de ressecção do reto (MIN *et al.*, 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 ($p = 0,002$). Em pacientes ypN1-2, o GRT não teve associação com SLD ($p = 0,521$).

Embora todos estes estudos 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 vs 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 TNM, margem distal, margem radial, grau de Excisão Mesorretal Total (EMT) e presença de invasão linfovascular e perineural.

1.7 TRATAMENTO

1.7.1 Cirurgia

O tratamento cirúrgico do câncer de reto se inicia com a publicação da cirurgia de Miles em 1908, e desde sua descrição 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; RYALL, 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 *et al.* (1986) demonstraram a importância do estudo sistemático da margem radial no CR. Segundo o trabalho inicial de Quirke *et al.* (1986), de 14 pacientes com margens radiais positivas num total de 52 avaliados, 12 (85%) apresentaram recorrência; 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 *et al.*, 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 *et al.*, 2002).

A evolução dos materiais de sutura automática (grampeadores) permite que hoje anastomoses colorretais baixas sejam realizadas com relativa facilidade e segurança. Em 1980, Knight e Griffen, 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 endo-anal. 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 *et al.*, 1990). Essa técnica tornou-se padrão, embora outros autores relatem taxas de fístula variando de 0,7% (GORDON; DALRYMPLE, 1987) a 10,8% (POLGLASE, 1987), e existem diversas modificações, inclusive adaptadas 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 restabelecimento da continuidade intestinal (HARTMANN, 1921).

Tem sido mostrado que os pacientes portadores de tumores de reto mais distal e que são submetidos à RAP apresentam um percentual significativamente maior de margens positivas (30,4% vs 10,7%, $p=0,002$) e de perfuração tumoral no ato operatório (13,7% vs 2,5%, $p<0,001$) (NAGTEGAAL *et al.*, 2005). Também apresentaram uma maior taxa de recidiva local e menor sobrevida quando comparados com os pacientes submetidos à ressecção anterior de reto (WIBE *et al.*, 2004). Dois fatores foram identificados como fatores prognósticos adversos: margem radial comprometida (NAGTEGAAL; QUIRKE, 2008) e perfuração tumoral iatrogênica intraoperatória (ERIKEN *et al.*, 2004). Estudos mais recentes têm mostrado maior risco de margens radiais comprometidas e de recorrência local em

pacientes submetidos à RAP quando comparados à Ressecção Anterior de Reto (RAR) (SHIHAB *et al.*, 2009; TEKKIS *et al.*, 2005).

Uma modificação da técnica da RAP foi descrita pelo Departamento de Cirurgia da Universidade Karolinska de Estocolmo (HOLM *et al.*, 2007). Nessa técnica chamada de RAP estendida, também conhecida como RAP extra elevatória ou ainda RAP cilíndrica, ocorre uma ressecção mais completa do complexo esfíncteriano e dos músculos elevadores do ânus, junto à inserção dos elevadores do ânus na parede pélvica lateral e no cóccix. 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 do canal anal, em oposição às peças tradicionais de RAP, onde se identifica um afunilamento ao nível da inserção dos elevadores do ânus. Demonstrou-se que, com essa modificação técnica, reduziu-se significativamente o percentual de margens positivas (14,8% vs 40,6%; $p=0,013$) e de perfuração tumoral intraoperatória (3,7% vs 22,8%, $p=0,0255$) (WEST *et al.*, 2008).

Um estudo realizado pelo Grupo de Reto da Seção de Cirurgia Abdomino-pélvica do INCA comparou os resultados do RAP convencional vs RAP extra elevatório conforme preconizado por Holm (CESAR *et al.*, 2018). Nesse estudo os resultados oncológicos foram comparáveis entre as duas técnicas (CMR e recorrência); entretanto, o RAP extra elevatório apresentou maior taxa de complicações perineais (55% vs 21%, $p < 0.001$).

1.7.1.1 Cirurgia Minimamente Invasiva em Câncer de Reto

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 *et al.*, 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 (CHAPMAN *et al.*, 2001; HOFFMAN *et al.*, 1994). Em relação ao risco de recidiva tumoral nas incisões, uma metanálise encontrou taxa de incidência de recidiva na cicatriz dos portais de 0,6%, o que foi semelhante à das operações convencionais (ZMORA; WEISS, 2001). Também se demonstrou que a técnica videolaparoscópica apresenta vantagens na diminuição da dor pós-operatória, diminuição de incidência de complicações da ferida operatória, retorno precoce da função gastrointestinal, e diminuição de tempo de internação (CERA *et al.*, 2005).

Em relação ao CCR, três grandes estudos de fase III asseguraram 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 (CLINICAL OUTCOMES OF SURGICAL THERAPY STUDY GROUP (COST), 2004). O grupo da videolaparoscopia apresentou menor tempo médio de internação (cinco vs seis dias, $p < 0,001$), e maior tempo cirúrgico (150 minutos vs 95 minutos, $p < 0,001$).

- No estudo britânico CLASSIC, foram randomizados 794 pacientes com câncer de cólon e reto entre ressecção videolaparoscópica e aberta, numa proporção de 2:1 (GUILLOU *et al.*, 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, 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 (VELDKAMP *et al.*, 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 vs 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.

Entretanto, para o câncer de Reto extraperitoneal ainda há debate se a via laparoscópica consegue reproduzir os resultados da cirurgia aberta em termos de taxa de margens circunferenciais positivas e taxas de recidiva local. O estudo randomizado multicêntrico *COLOR II* que incluiu 1044 pacientes encontrou resultados similares de SG e SLD em três anos comparando a cirurgia laparoscópica à aberta. Outro estudo randomizado, desta vez realizado em três hospitais coreanos, também comparou a ressecção de reto laparoscópica com a via aberta e chegou a conclusões similares (JEONG *et al.*, 2014). Um terceiro estudo randomizado multicêntrico sobre laparoscopia em câncer de reto realizado em vários centros na Austrália e Nova Zelândia não conseguiu provar não-inferioridade da via laparoscópica comparada à via aberta, devido a uma tendência a maior chance de margens positivas (STEVENSON *et al.*, 2015), e um quarto estudo norte-americano e canadense (FLESHMAN *et al.*, 2015) também falhou em provar não inferioridade da via laparoscópica devido a alta taxa de conversão (11,3%). Estes resultados refletem a dificuldade técnica elevada para realizar o procedimento de excisão mesorretal total em pacientes com tumores de reto localmente avançados, pela dificuldade de acesso anatômico e limitações do instrumental laparoscópico que encontram algumas limitações ergonômicas ao acessar a pelve, necessitando uma curva de aprendizado de cerca de 50 casos para se atingir um bom nível de desempenho (KAYANO *et al.*, 2011).

A cirurgia robótica ou assistida por robô é uma evolução da técnica laparoscópica e oferece vantagens potenciais tais como: instrumental com maior possibilidade de angulação, melhor visualização com uso de profundidade em terceira dimensão, estabilidade da câmera, redução da fadiga e maior ergonomia

para o cirurgião. Seu uso no tratamento cirúrgico do câncer de reto é promissor e tem sido explorado em uma série de publicações. Duas metanálises publicadas (LI *et al.*, 2017; PRETE *et al.*, 2018) foram concordantes nos achados de que a cirurgia robótica apresentava menor taxa de conversão e, porém, levava maior tempo cirúrgico, não apresentando diferenças significantes referentes a taxa de complicações. Entretanto, o recente estudo prospectivo randomizado e multicêntrico ROLARR (JAYNE *et al.*, 2017) destinado a comparar a taxa de conversão entre as técnicas laparoscópica e robótica não demonstrou diferença significantes (12,2% vs 8,1%, $p=0,16$).

Na experiência do Grupo de Reto da Seção de cirurgia Abdomino-pélvica do INCA, quando comparadas as técnicas de excisão mesorretal total por via aberta, laparoscópica ou robótica, não houve diferenças referentes ao acometimento das margens circunferenciais e do número de linfonodos ressecados, demonstrando equivalência de radicalidade entre as três técnicas (JESUS *et al.*, 2016).

1.7.2 Radioterapia

Alguns estudos antigos relataram taxas alarmantes de recidiva local entre 25% e 50% após o tratamento cirúrgico do câncer de reto, principalmente em tumores T3 ou T4 com linfonodos positivos. Um estudo retrospectivo da Universidade da Flórida comparou 132 pacientes submetidos a cirurgia após radioterapia pré-operatória entre 1975 e 1986 com 135 pacientes submetidos a ressecção completa do reto sem radioterapia entre 1959 e 1976 (MENDENHALL *et al.*, 1992). A sobrevida livre de recorrência (SLR) foi de 96% vs 67% em 5 anos, e SG de 66% vs 40% em 5 anos ($p < 0,001$). Outros 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 e N1/N2. O *Upsala Trial 47*, em 1993, obteve melhores resultados com a utilização de radioterapia (RT) neoadjuvante em relação ao esquema adjuvante, com redução da recidiva local de 22% para 13%, sem aumento significativo da SG (FRYKHOLM; GLIMELIUS; PAHLMAN, 1993). Outro estudo sueco, o *Swedish Rectal Cancer Trial* de 1997, mostrou que o uso pré-operatório de RT com alta dose por curto período (25 Gy em cinco frações, em uma semana) estava relacionado à menor taxa de recorrência (27% vs 11%) e à maior SG em cinco anos (48% vs 58%), quando comparado à

resseccão isolada. Neste estudo, a taxa de recorrência local no grupo que realizou apenas a ressecção foi muito alta, o que poderia ser explicado pela técnica cirúrgica ser anterior à padronização da excisão mesorretal total (DAHLBERG; GLIMELIUS; PAHLMAN, 1999). Entretanto, mesmo com os relatos de Heald de recidivas na faixa de 5% obtidos com o que ele chamou de “*Holy Plane*” (técnica que posteriormente se difundiu como Excisão Mesorretal Total - EMT), esses resultados da cirurgia isolada não se confirmaram em larga escala (HEALD, 1988). Em um relevante estudo holandês já utilizando a técnica de EMT, pacientes que receberam RT pré-operatória no esquema hipofracionado tiveram uma redução de risco de recorrência superior a 50% comparados à cirurgia isolada após um seguimento de 12 anos (VAN GIJN *et al.*, 2011). Esses benefícios foram mais significantes nos pacientes com tumores mais baixos e com estágio mais avançado (KAPITEIJN *et al.*, 1999).

Uma das críticas ao tratamento com radioterapia short-course é que a cirurgia costumava ser realizada poucos dias após o término da radioterapia, o que não permitiria downstaging ou resposta patológica completa.

Um estudo do grupo polonês *Polish Colorectal Study Group* comparou radioterapia de hipofracionada com cirurgia em 1 semana versus quimiorradioterapia com cirurgia após 4 a 6 semanas (BUJIKO *et al.*, 2006). Não houve diferença de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, controle local ou toxicidades. No entanto, aqueles que receberam a radioterapia de curso longo associada à quimioterapia apresentaram maior taxa de resposta e maior taxa de resposta patológica completa (1 vs 16,1%). Posteriormente, um estudo realizado na Austrália corroborou estes achados, consolidando o regime longo como tratamento neoadjuvante padrão (NGAN *et al.*, 2012).

O aumento do intervalo entre o término da radioterapia e a cirurgia pode levar ao aumento da taxa de resposta patológica. Em 2017, foram publicados os resultados do estudo Stockholm III, que comparou o tratamento com radioterapia hipofracionada com cirurgia em 1 semana, radioterapia hipofracionada com cirurgia em 4-8 semanas e radioterapia de curso longo com cirurgia em 4-8 semanas. O atraso para realização da cirurgia aumentou a resposta patológica completa (11,8% vs 1,8%, $p=0,001$), sem diferença em recorrência local, metástases à distância ou sobrevida local. Os pacientes submetidos à cirurgia precocemente apresentaram menos toxicidades agudas, em contrapartida, tiveram mais complicações pós-operatórias (ERLANDSSON *et al.*, 2017).

A radioterapia hipofracionada continua a ser empregada em algumas situações. Ela não pode ser utilizada concomitante à quimioterapia devido à adição de toxicidade, entretanto tem sido utilizada recentemente associada a quimioterapia de indução (quimioterapia isolada antes de qualquer outro tratamento) ou de quimioterapia de consolidação (realizada após a radioterapia com intuito de prolongar o intervalo entre a radioterapia e cirurgia proporcionando maior taxa e resposta. Entretanto, possui a vantagem de oferecer uma dose radio equivalente com um quinto do número de sessões, o que teria impacto em sistemas de saúde com pouca oferta de equipamentos.

Alguns estudos recentes voltaram a investigar estratégias de tratamento neoadjuvante utilizando a radioterapia hipofracionada. Os dados iniciais do STELLAR Trial, um estudo chinês, mostram que no grupo que recebeu radioterapia hipofracionada e quimioterapia de consolidação houve maior taxa de resposta patológica completa (18,6% vs 5,4%), com um total de 30,4% de resposta completa (clínica e patológica), porém com aumento da toxicidade grau 3 (JIN *et al.*, 2017).

No estudo RAPIDO realizado na Holanda também foi utilizada radioterapia hipofracionada seguida de quimioterapia de consolidação. Neste promissor estudo houve aumento de resposta patológica completa (27,7% vs 13,8%) e com menor probabilidade de metástase a distância (19,8% vs 26,6%, $p=0.004$) (HOSPERS *et al.*, 2020).

1.7.3 Quimioterapia combinada à Radioterapia

Vários estudos randomizados já avaliaram a eficácia da radioterapia combinada à quimioterapia (RT/QT) pré e pós-operatória. No caso da RT/QT pré-operatória ou neoadjuvante (QRTneo), além dos benefícios de sensibilização local à radioterapia e controle sistêmico da doença, há a possibilidade de resposta patológica completa e de 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 RT isolada ou QRTneo com 5-Fu/Lv em *bolus*, sem diferença na SG ou preservação esfinteriana entre os dois grupos. No entanto, pacientes que receberam QRTneo apresentaram maior taxa de resposta patológica completa (11,4% vs 3,6%; $p<0,05$) e toxicidades graus três e quatro (14,6% vs 2,7%; $p<0,05$), com menor recorrência local (8,1% vs

16,5%; $p < 0,05$) (GÉRARD *et al.*, 2006). O estudo que consolidou o tratamento neoadjuvante como padrão para o CR localmente avançado foi o grande estudo prospectivo alemão CAO/ARO/AIO-94. Este estudo comparou radioterapia na dose de 50,4 Gy em 28 frações combinada à quimioterapia com 5-Fu/Lv em regime infusional pré-operatório vs pós-operatório (adjuvante). Os pacientes que receberam o tratamento com QRTneo evoluíram com menores taxas de recidiva local (6% vs 13%; $p = 0,006$) e menores toxicidades agudas graus 3 ou 4 (27% vs 40%, $p = 0,001$) e tardia (14% vs 24%, $p = 0,01$) comparados aos que foram primeiro operados e em seguida receberam QRT adjuvante (SAUER *et al.*, 2004). Outra vantagem do tratamento neoadjuvante foi a possibilidade de maior preservação esfinteriana, 39% vs 19% em tumores do reto inferior. Entretanto neste estudo não houve benefício em SG. Na publicação dos resultados atualizados desse mesmo estudo com seguimento de 11 anos (SAUER *et al.*, 2012), não houve diferença entre os esquemas quanto à SG em dez anos (59,6% vs 59,9%, $p = 0,85$) e SLD em dez anos (68,1% vs 67,8%, $p = 0,65$). O grupo submetido a tratamento pré-operatório apresentou menor taxa de recidiva local em relação ao grupo de tratamento pós-operatório (7,1% vs 10,1%, $p = 0,048$).

No estudo EORTC 22921, quatro grupos de tratamento foram avaliados: (1) RT pré-operatória (45 Gy em cinco semanas); (2) QRTneo (5-Fu 350 mg/m²/dia e leucovorin 20 mg/m²/dia por cinco dias na primeira e quinta semanas de radioterapia); (3) RT pré-operatória seguida de QT pós-operatória; e (4) QRTneo seguida de QT pós-operatória. Houve significativa melhora na taxa de resposta nos grupos que realizaram tratamento combinado em relação àqueles que realizaram RT e ressecção sem QT. Houve uma tendência de melhora na sobrevida livre de progressão em cinco anos (58% vs 52%, $p = 0,15$) e SG (67% vs 63%, $p = 0,12$) para aqueles que receberam quimioterapia adjuvante, mas sem significância estatística (BOSSET *et al.*, 2006).

Um estudo randomizado fase III também comparou esquemas de tratamento com QRTneo vs QRT pós-operatória, mas desta vez utilizando capecitabina em vez de 5-Fu/Lv (PARK *et al.*, 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% vs 42%, $p = 0,008$). Não houve diferença em toxicidade. A taxa de resposta patológica completa (pRC) foi de 17% no grupo de tratamento neoadjuvante.

Quanto à forma de administração da quimioterapia neoadjuvante concomitante à radioterapia, têm sido usados tanto um esquema infusional como um esquema em *bolus*, de mais simples administração, pois não requer acesso venoso de longa permanência e bomba de infusão contínua. A equivalência de 5-Fu/Lv em *bolus* e infusional foi demonstrada por meio de um estudo de fase III, o GI INT 0144, onde foram observadas SG e SLP semelhantes para os dois esquemas quando utilizados concomitantemente com radioterapia no esquema adjuvante (SMALLEY *et al.*, 2006). No entanto, a toxicidade hematológica foi maior no grupo que recebeu tratamento em *bolus*. Em um estudo menor, com apenas 33 pacientes com CR distal, não houve diferença significativa na sobrevida entre 5-Fu em *bolus* ou infusional, nem entre alta e baixa dose de RT, mas houve tendência à melhor sobrevida para pacientes submetidos à QRTneo com 5-Fu/Lv infusional e RT em alta dose. A resposta patológica completa também foi maior nesses pacientes (MOHIUDDIN *et al.*, 2000).

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. 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 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 *et al.*, 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 bolus de 5-Fu na dose de 600 mg/m² (ISHIKAWA *et al.*, 1998). Os metabólitos da capecitabina tornam-se citotóxicos somente após sua conversão para 5-Fu e para anabólitos do 5-Fu.

Embora compartilhe o mesmo mecanismo de ação do 5-Fu, ambas sendo fluoropirimidinas, a capecitabina apresenta características que podem traduzir-se em vantagens. Foi demonstrado em ensaios *in vitro* que após a aplicação de radiação, ocorre uma super expressão da enzima que converte a capecitabina em seu metabolito ativo, a timidilato fosforilase (TP), desta forma aumentando a concentração intracelular do seu metabolito ativo, comparado ao 5-Fu (SAWADA *et*

al., 1999). Foi demonstrado que em pacientes com tumores colorretais que utilizaram a capecitabina cinco a sete dias antes da cirurgia, 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 *et al.*, 2000). Estes estudos consubstanciaram a hipótese de que a capecitabina viesse a ser uma alternativa ou um substituto ao 5-Fu no tratamento neoadjuvante combinado à RT.

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 (SCHULLER *et al.*, 2000). A capecitabina simula o esquema infusional de 5-Fu, com maior comodidade na administração e redução da toxicidade (CASSIDY *et al.*, 2002; CHU *et al.*, 2002; COLE; CAREY; SAIF, 2005).

Em alguns estudos de fase I e II, foi avaliado o tratamento de CR com capecitabina e radioterapia neoadjuvantes. No estudo de Dunst *et al.* (2002), 36 pacientes receberam diferentes doses de capecitabina (250-1250 mg/m² duas vezes ao dia, por sete dias/semana) associado à RT (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/m², duas vezes ao dia em combinação com a radioterapia (DUNST *et al.*, 2002). Em outro estudo de fase I, de Ngan *et al.* (2004), o escalonamento da dose de capecitabina foi interrompido em uma dose máxima tolerada de 1.000 mg/m², 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/m², duas vezes ao dia em combinação com a RT (50,4 Gy), não foi associada à toxicidade relacionada à dose (NGAN *et al.*, 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/m² mostraram baixa toxicidade e taxas de resposta patológica completa de 4% a 24% (SAIF *et al.*, 2008). Nesta 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 = 0,034).

A capecitabina foi comparada com 5-Fu/Lv em *bolus* 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% vs 11%, $p=0,042$) e da preservação esfinteriana (66,7% vs 42,1%), com boa tolerabilidade do tratamento (KIM *et al.*, 2006).

Em 2012, foi publicado o resultado de um estudo alemão de não inferioridade de fase III comparando o esquema neoadjuvante de RT/QT com capecitabina vs 5-Fu em adenocarcinoma de reto nos estádios II e III, além da incorporação de capecitabina (cinco ciclos) no esquema adjuvante comparado a 5-Fu (HOFHEINZ *et al.*, 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% vs 67%, $p = 0,0004$). A taxa de resposta patológica completa foi maior no grupo da capecitabina (14% vs 5%, $p = 0,09$), assim como maior frequência de estádios ypT0-2 do que ypT3-4 ($p = 0,03$). Houve menor número de pacientes com metástases distantes no grupo da capecitabina (19% vs 28%, $p = 0,04$). Houve maior frequência de síndrome mão-pé e proctite com a capecitabina, enquanto a leucopenia foi mais frequente com o 5-Fu. Estes autores concluíram que a capecitabina pode substituir o 5-Fu tanto no esquema adjuvante quanto no neoadjuvante.

A adição de uma segunda droga ao esquema de QRTneo com o objetivo de alcançar maior taxa de resposta completa tem sido testada em alguns estudos. A oxaliplatina foi a droga mais utilizada nestes ensaios, mas três grandes estudos randomizados, o NSABP-04, o STAR-1, e o ACCORD 12/0405-PRODIGE, falharam em demonstrar benefício na adição desta segunda droga, e também demonstraram maior toxicidade.

No estudo de fase III STAR-01, 747 pacientes com CR localmente avançado foram randomizados para receber QRTneo (50,4 Gy + 5-Fu infusional 225 mg/m²/dia) associados ou não à oxaliplatina 60 mg/m², uma vez por semana por seis semanas, seguidos de EMT (ASCHELE *et al.*, 2011). O grupo que recebeu oxaliplatina concomitante a 5-Fu infusional e RT teve 24% de toxicidade graus três ou quatro vs 8% no grupo tratado com o esquema padrão com 5-Fu e RT. Uma proporção maior de pacientes no grupo da oxaliplatina não recebeu a dose plena de radioterapia por toxicidade (9% vs 3%, $p < 0,001$), à custa de diarreia, radiodermite e

astenia. Ambos os grupos tiveram taxas idênticas de resposta patológica completa (pRC):16%, $p = 0,904$.

No ACCCORD 12/0405-PRODIGE (GÉRARD *et al.*, 2010), o esquema com oxaliplatina teve significante aumento de toxicidade (25,4% vs 10,9%, $p < 0,001$), à custa principalmente de diarreia (12,6% vs 3,2%, $p < 0,001$), fadiga (5,1 vs 0,8%, $p = 0,004$) e neuropatia periférica (5,1% vs 0,4%, $p = 0,002$). Quanto ao objetivo primário, a taxa de pRC foi de 13,9% no grupo de Capecitabina + 45 Gy e de 19,2% no grupo de Capecitabina + oxaliplatina + 50Gy ($p = 0,09$).

No estudo com quatro braços *National Surgical Adjuvant Breast Protocol* (NSABP) R-04 as conclusões não foram diferentes aos dois estudos anteriores no que se refere à adição de oxaliplatina. Não houve diferença nas taxas de pRC, preservação esfinteriana ou *downstaging* clínico entre os dois grupos que receberam oxaliplatina vs os dois braços que receberam apenas uma droga (5-Fu ou capecitabina). A toxicidade graus três ou quatro foi maior nos braços com pacientes que receberam oxaliplatina ($p < 0,001$) (O'CONNEL *et al.*, 2014).

1.7.4 Preservação esfinteriana

A preservação do esfíncter é uma das metas a ser alcançada na cirurgia do câncer retal, mas os resultados oncológicos e os resultados funcionais impõem limites, limites estes que vem sendo sucessivamente rompidos. Em 1954 foi definida a regra dos cinco centímetros de margens distais, sob risco de recidiva local caso essa regra não fosse respeitada (GRINNELL, 1954). Entretanto, com a introdução da EMT e do tratamento neoadjuvante, margens distais de até 1,0 cm têm sido aceitas e consideradas seguras (BUJKO *et al.*, 2012; GUILLEM *et al.*, 2007; KIM *et al.*, 2009), o que vem permitindo a preservação esfinteriana em uma grande parcela dos pacientes (NASH *et al.*, 2010; RUTKOWSKI *et al.*, 2012).

Em anos mais recentes, a evolução das modalidades de imagem pré-operatória, sobretudo com o advento da ressonância magnética ponderada em T2 permitiu uma definição anatômica detalhada do complexo do esfíncter anal. Shihab *et al.* em 2009 e Rullier *et al.* em 2013 propuseram classificações de acometimento esfinteriano que incorporam a imagem de RM na decisão terapêutica quanto ao tipo de cirurgia a ser realizada.

Em relação aos resultados funcionais, um estudo recente da Alemanha comparou a Qualidade de Vida (QV) e resultados funcionais da ressecção interesfincteriana (RIE) à RAP (KLOSE *et al.*, 2017) usando a escala de Wexner, e encontrou uma pontuação mediana de 10,6 (continência grave foi definida como Wexner \geq 10) em pacientes submetidos a RIE. Vinte de 30 pacientes apresentaram escore de Wexner $>$ 10 e a QRTneo foi a única variável associada à incontinência grave. Entretanto, 28 deles estavam satisfeitos com o resultado funcional e a continuidade do intestino após a RIE. Nenhuma diferença foi observada no estado de saúde global médio comparando RIE e RAP; sintomas relacionados à incontinência foram mais frequentes após RIE (diarreia, frequência de evacuações, dor nas nádegas, incontinência fecal, $p < 0,05$) e pacientes submetidos a RAP reportaram mais sintomas relacionados a sintomas gerais ($p < 0,05$) ou constrangimento em público ($p < 0,05$).

1.8 QUALIDADE DE VIDA

Comparado ao câncer de cólon, o tratamento do câncer de reto traz maiores alterações na qualidade de vida, o que se deve tanto ao tipo de cirurgia realizado, às relações anatômicas com as demais estruturas pélvicas (incluindo os nervos que formam o plexo pélvico), e ao uso frequente da terapia combinada com radioterapia e quimioterapia. O efeito tóxico local da RXT/QT prejudica o funcionamento dos órgãos da região pélvica e pode contribuir para a disfunção urinária (GRUMANN *et al.*, 2001) e sexual (CAMILLERI-BENNAN; STEELE, 2001). O risco de disfunções sexuais após ressecção do reto varia de 40% a 100% (BAUMEL *et al.*, 1994; FILIBERTI *et al.*, 1994; HOJO; SAWADA; MORIYA, 1989), e alterações urinárias tais como incontinência, retenção e disúria, são também descritas em 12% a 24% dos pacientes (ENKER, 1997; HAVENGA; ENKER; MCDERMOTT, 1996; RAUCH *et al.*, 2004).

Em pacientes submetidos à ressecção de reto com confecção de anastomose colorretal, ocorre frequentemente um aumento no número de evacuações, evacuação incompleta, tenesmo e graus variados de incontinência fecal (ENGEL; KERR; SCHLESINGER-RAAB, 2003). A síndrome pós ressecção anterior de reto (*Low Anterior Resection Syndrome* - LARS) é uma entidade cada vez mais reconhecida, sendo seus efeitos muitas vezes permanentes nos pacientes

submetidos à anastomose colorretal baixa. A LARS é estimada em ocorrer em até 80% dos pacientes submetidos a ressecção anterior do reto (MARTELLUCCI *et al.*, 2016). Embora não haja um consenso sobre a exata definição da LARS, seu quadro engloba uma série de sintomas. Uma revisão sistemática englobando 128 estudos encontrou a seguinte prevalência de sintomas relacionados a síndrome LARS: incontinência fecal em 97%, aumento da frequência de evacuações em 80%, urgência fecal em 67%, e disfunção evacuatória em 47%. Foram observados ainda dificuldade em discriminar fezes ou gás, e alterações em escores de qualidade de vida (KEANE *et al.*, 2017). Instrumentos específicos para medição de incontinência também foram desenvolvidos, sendo um dos mais utilizado o escore de Wexner. Em um estudo realizado com médicos na América do Norte, Europa e Ásia, dentre os 14 diferentes questionários utilizados, a Escala de Wexner foi a principal escolha (49,1%) entre os entrevistados como método de se avaliar sintomas de incontinência anal (RUSAVY; JANSOVA; KALIS, 2014), e se destina a quantificar a intensidade destes sintomas para comparar os resultados funcionais das diferentes técnicas cirúrgicas assim como dos tratamentos pré-operatórios realizados. Uma versão em português do questionário para aplicação do escore foi recentemente traduzida e validada para o português no Brasil (FONSECA *et al.*, 2016) (ANEXO C).

Quando não é possível restabelecer a continuidade intestinal por meio de uma anastomose colorretal ou coloanal faz-se necessária a confecção de colostomia, o que é outro fator que afeta a percepção de bem estar dos pacientes após o tratamento, com repercussões negativas do ponto de vista psicológico e social (ENGEL; KERR; SCHLESINGER-RAAB, 2003; SCHAUBE *et al.*, 1996; SPRANGERS *et al.*, 1995). Grumann *et al.* (2001) publicaram um estudo prospectivo comparando a qualidade de vida dos pacientes que se submeteram à APR e colostomia definitiva com aqueles submetidos a com RAR e anastomose colorretal baixa (GRUMANN *et al.*, 2001). Embora a maioria das diferenças entre os dois grupos não tenha sido significativa, houve uma tendência dos pacientes do grupo de APR a apresentar melhor desempenho físico, emocional, cognitivo e social, e menos cansaço, sintomas gastrointestinais, insônia, constipação e diarreia.

A aferição dos resultados relatados pelos pacientes com câncer, especificamente com câncer de reto é uma tarefa desafiadora. O conceito de qualidade de vida (QV) é amplo, mas deve incluir aspectos da saúde física, da saúde psicológica, da capacidade de desempenhar funções sociais, e deve considerar aspectos culturais, sendo considerado um importante desfecho em

tratamentos oncológicos (LAPINSKY; MAN; MACKENZIE, 2019). Dentre as ferramentas desenvolvidas para aferição de QV, podemos classificar como genéricos como o Short Form-36 (WARE; SHERBOURNE, 1992) e o EuroQol 5D (THE EUROQOL GROUP, 1990), ou específicos para câncer como o FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*) (CELLA et al., 1993) e o questionário da EORTC QLQ-Q30 (*European Organization for Research and Treatment Quality of Life Questionnaire*) (AARONSON et al., 1993) (ANEXO D) especificamente para câncer de colorretal, algumas ferramentas foram desenvolvidas, sendo o Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) CR38 (SPRANGERS; TE VELDE; AARONSON, 1999) um dos mais utilizados (ANEXO E), que deve ser aplicado de modo complementar ao módulo QLQ C30. O questionário QLQ-30 contém 30 perguntas que agrupadas compõem nove escalas de múltiplos itens e seis escalas de em único item. Já o módulo específico para CCR QLQ-CR38 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.

Uma metanálise publicada em 2015, incluindo 13 estudos de 2001 a 2015, incluiu dados de 1805 pacientes usando QLQ-C30 e CR38 (MASLYANKOV *et al.*, 2015). Seu principal objetivo foi comparar a qualidade de vida em pacientes submetidos a RAR vs RAP, e questionários de qualidade de vida foram aplicados após 12 meses de cirurgia. Pacientes com preservação esfinteriana tiveram melhor funcionamento social, melhor imagem corporal, porém mais sintomas de constipação. Uma crítica ao questionário CR38 é que algumas questões relativas à sexualidade muitas vezes não são respondidas; essas questões foram abolidas ou revisadas na versão CR29, que surgiu posteriormente (WHISTANCE *et al.*, 2009).

O EORTC QLQ-C30 é a ferramenta mais utilizada para avaliar a qualidade de vida, mas sua interpretação é questionável porque apresenta 15 escalas que podem levar a erros do tipo I associados a múltiplos testes. Alguns autores recentemente propuseram um escore resumido de maior ordem, o C30SumScore, calculado pela média de todas as escalas do C30, com exceção da Escala de Problemas Financeiros e da Escala Global de QV, que teve melhor desempenho que outros escores no modelo empírico (PHILLIPS *et al.*, 2015). O C30SumScore foi testado em um estudo de câncer de pulmão de células não pequenas, incluindo 326 pacientes três meses após a ressecção pulmonar, e demonstrou melhor

sensibilidade para detectar alterações pós-operatórias em comparação com o escore global de QV (POMPILI *et al.*, 2018).

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O tratamento neoadjuvante do Câncer de Reto extraperitoneal foi estabelecido desde 2004 como tratamento padrão, utilizando 5-Fu/Lv combinadas à RT. Entretanto o desenvolvimento da capecitabina como derivado oral do 5-Fu oferece o potencial de melhor conveniência, e estudos pré-clínicos sugeriram maior potencialização da ação antitumoral do fármaco quando associado a RT devido a aumento da atividade da enzima timidilato fosforilase (TP) que o converte em seu metabólito ativo. Além disso, a possibilidade da utilização da droga oral durante todo o período da radioterapia, diferente do esquema original com 5-Fu/Lv em que as drogas são aplicadas apenas na primeira e quinta semanas da irradiação, confere um potencial teórico de maior efetividade. No Brasil, o esquema em *bolus* é frequentemente preferido em relação ao infusional devido à sua aplicação ser mais simples, não necessitando acessos vasculares específicos. Entretanto, sua superioridade ao esquema de QRTneo para o câncer retal com 5-Fu/Lv em *bolus* vs infusional ainda não foi bem estabelecida, sendo baseada em estudos retrospectivos. Não existe também estudo prospectivo comparando a QV entre os dois esquemas de QRTneo utilizando capecitabina vs 5-Fu/Lv.

A preservação esfinteriana é um dos objetivos no tratamento do câncer de reto, e o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas, tais como, a ressecção interesfinteriana (RIE), assim como a melhor visualização dos planos anatômicos utilizando a RM, oferece maior possibilidade de preservação sem comprometimento oncológico em relação a progressão local ou sistêmica. Entretanto, os resultados funcionais têm que ser pesados, pois a preservação esfinteriana vem acompanhada de sintomas de incontinência que influenciam negativamente a qualidade de vida. Os limites oncológicos e funcionais para a preservação esfinteriana pós tratamento neoadjuvante não estão bem estabelecidos.

Além disso, pacientes com de CR em estádios semelhantes apresentam diferentes taxas de resposta ao tratamento neoadjuvante e prognóstico variável. Alguns fatores prognósticos já são conhecidos, destacando-se a doença linfonodal, a margem circunferencial, e a resposta ao tratamento também chamada de grau de regressão tumoral. Entretanto estes fatores prognósticos descritos só são conhecidos no momento do estudo anatomopatológico da peça cirúrgica, e não antes do início de tratamento, existindo, portanto, uma lacuna de conhecimento relacionada a biomarcadores preditores de resposta ao tratamento neoadjuvante

que sejam úteis no planejamento terapêutico e que possam selecionar subgrupos de prognóstico, em última instância permitindo um tratamento individualizado.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliação de Sobrevida Global, Sobrevida Livre de Doença e Qualidade de Vida em um estudo prospectivo randomizado comparando dois esquemas de tratamento neoadjuvantes em Câncer de Reto localmente avançado.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliação da taxa de preservação esfinteriana.
- Avaliação de resultados funcionais em pacientes submetidos a preservação de esfíncter pelo score de Wexner.
- Avaliação da associação de biomarcadores por Imuno-histoquímica com a resposta ao tratamento, a SLD e SG em 5 anos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

O Estudo INCAGI004 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA (CEP/INCA) em outubro de 2010 sob o número 83/10. Trata-se de estudo de fase II aberto, randomizado, realizado em instituição única com o objetivo de comparar a taxa de *downstaging* global após o tratamento de pacientes com câncer de reto localmente avançado com radioterapia associada a capecitabina vs 5-Fu/Lv em *bolus* (Figura 4.1).

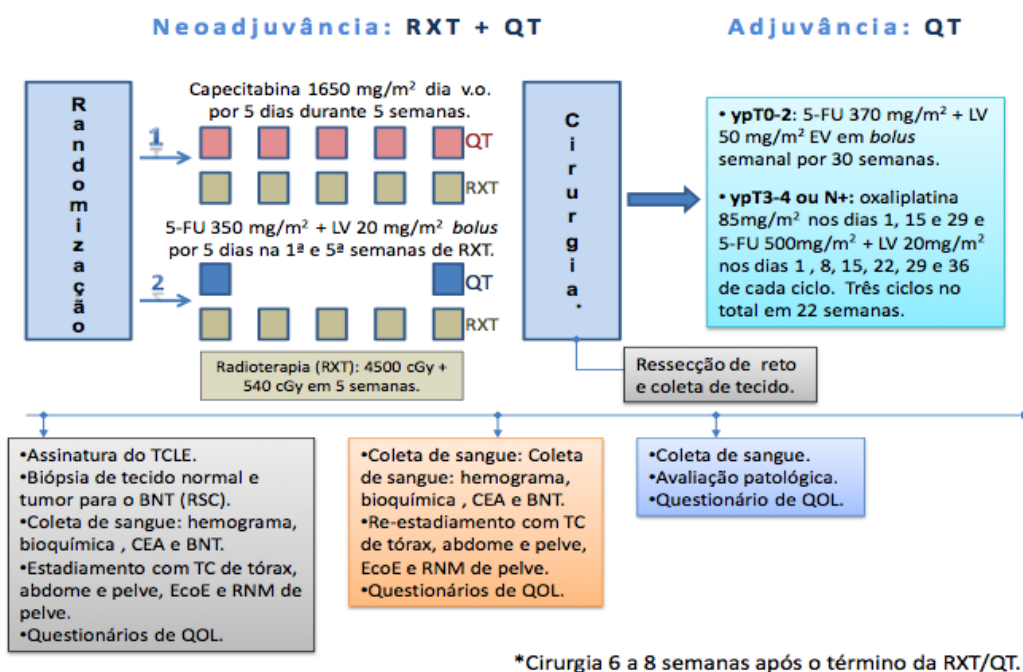


Figura 4.1: Desenho do Estudo Prospectivo INCAGI004

4.2 PACIENTES

4.2.1 Critérios de Inclusão

4.2.1.1 Características da doença

- Adenocarcinoma de reto com confirmação por biópsia.

- 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, cirurgia ou radioterapia.

4.2.1.2 Características dos pacientes

- Idade entre 18 e 80 anos.
- Capacidade funcional Karnofsky > 70% - ECOG= 0 a 1.
- Requisitos Laboratoriais:
 - Hematologia: Leucócitos > 4×10^9
 - Neutrófilos > $1,5 \times 10^9/l$
 - Plaquetas > $100 \times 10^9/l$
 - Hemoglobina > 9 g/dl
 - Bioquímica: Bilirrubina total < 1,25 Limite Superior da Normalidade (LSN).
 - Creatinina < 1,5 mg/dl.
 - TGO e TGP < 2,5 LSN.
 - Fosfatase alcalina < 5 LSN
- Acessibilidade geográfica, isto é, possibilidade de comparecimento à unidade de tratamento diariamente durante o período de tratamento neoadjuvante e regularmente durante o período de seguimento
 - Cooperação esperada dos pacientes para tratamento e seguimento.

4.2.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes grávidas ou lactantes;
- Doença cardíaca instável não controlada por medicamento. Histórico anterior de infarto do miocárdio no período de seis meses da entrada do estudo, hipertensão arterial não controlada ou arritmias.
- Histórico de distúrbios neurológicos ou psiquiátricos significantes incluindo distúrbios psicóticos, demência ou convulsões que pudessem 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 ou carcinoma cervical “*in situ*” excisado.
- Doença Inflamatória intestinal.

4.2.3 Cálculo do tamanho amostral

Com base nos resultados de Kim *et al.* (2006), estudo retrospectivo que comparou o tratamento neoadjuvante de capecitabina com 5-Fluorouracil em *bolus*, o *downstaging* global foi de 86,7% vs 70,5% a favor do grupo de capecitabina. Dessa forma, consideramos para o cálculo amostral deste estudo as seguintes estimativas:

- Taxa de *downstaging* radiológico para o grupo da capecitabina: 90%.
- Taxa de *downstaging* radiológico para o grupo do 5-Fu/Lv em *bolus*: 70%.
- Nível de significância: $\alpha = 0,05$.
- Poder: 80% - Beta: 0,20.
- Teste de hipótese: uni caudal.

Baseado nestes parâmetros, cada grupo do estudo deveria ter um tamanho amostral de 48 voluntários, totalizando 96 pacientes.

O tempo de recrutamento planejado foi de 24 meses. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 usando o software R (R *Development Core Team*, 2008) para tratamento neoadjuvante com capecitabina ou 5-Fu/Lv usando blocos permutados estratificados pela localização do tumor (reto médio, isto é, distando 5,0 cm ou mais da MA, ou reto baixo, até 5,0 cm de MA).

4.3 ESTADIAMENTO

4.3.1 Estadiamento Clínico

O estadiamento clínico foi realizado em dois momentos, antes do início do tratamento e após o tratamento neoadjuvante, antes da cirurgia. O estadiamento

utilizou a 7ª edição da AJCC. Nos dois momentos o estadiamento consistiu dos seguintes exames:

- TC de Tórax.
- TC de Abdome superior.
- RM de Pelve.
- Eco endoscopia trans retal.
- RSC rígida.
- Colonoscopia*.

*apenas uma colonoscopia foi requerida, preferencialmente antes do início do tratamento. Em pacientes com tumor obstrutivo, a colonoscopia foi completada após o término do tratamento.

Os pacientes foram submetidos à RM de pelve para estadiamento local antes e após tratamento neoadjuvante. Os exames de RM foram realizados em aparelho de 1,5 Tesla (*Achieva, Philips medical system, best The Netherlands*), em posição supina e com bobina *Phased-array*. O exame foi iniciado pela sequência sagital ponderada em T2, que se estende da parede pélvica lateral direita à esquerda, para identificação e localização tumoral (reto superior, médio e inferior). A segunda sequência realizada foi a axial T2 com campo de visão amplo para englobar toda a pelve. Em seguida, foram feitas sequências axiais T2 de alta resolução, perpendiculares ao maior eixo retal, tantas quantas foram necessárias para contemplar toda a extensão tumoral, com o intuito de anular os efeitos de volume parcial e prejudicar as mensurações necessárias no estadiamento T. Além dessas sequências, nos pacientes com tumores de reto inferior utilizou-se a quarta sequência (coronal T2 em alta resolução) para avaliação do complexo esfinteriano e plano interesfinteriano.

4.3.2 Classificação de Acometimento Esfinteriano

Pacientes foram classificados conforme o acometimento do esfíncter pelo tumor utilizando o exame de RM antes do tratamento neoadjuvante e após o tratamento neoadjuvante em cinco níveis: ausência de acometimento esfinteriano (Grau 0); acometimento do EI (Grau 1); acometimento do espaço interesfinteriano

com margem > 1 mm do esfíncter externo (EE) ou dos músculos elevadores do ânus (Grau 2A); acometimento do espaço interesfincteriano com margem < 1 mm do EE ou dos músculos elevadores do ânus (Grau 2B); e acometimento do EE (Grau 3). Em teoria, apenas os pacientes com acometimento Grau 0, 1 ou 2A poderiam 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 interesfincteriano (Quadro 4.1 e Figura 4.2).

Grau	Acometimento
0	ausência de acometimento
1	acometimento do EI
2A	plano interesfincteriano >1 mm do EE
2B	plano interesfincteriano <1 mm do EE
3	acometimento do esfíncter externo

Quadro 4.1: Graus de Acometimento do Esfíncter

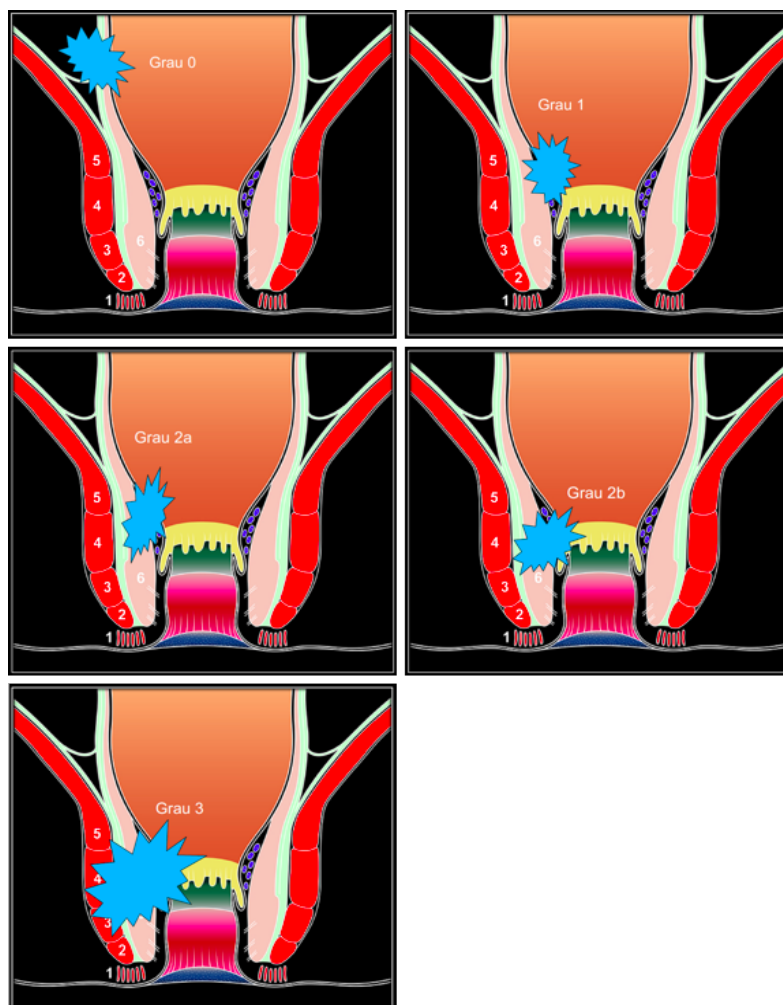


Figura 4.2: Graus de Acometimento do Esfíncter

4.4 TRATAMENTO

4.4.1 Quimioterapia

4.4.1.1 Quimioterapia neoadjuvante

Os pacientes foram randomizados para receber 1 dos 2 esquemas neoadjuvantes a seguir:

Grupo 1: Capecitabina 825 mg/m² administrado via oral 2 vezes ao dia, 5 dias por semana, em todos os dias de radioterapia.

Grupo 2: 5-Fluorouracil 350mg/m² administrado intravenoso em *bolus* seguido por Leucovorin 20 mg/m² EV, também em *bolus*, do dia 1 ao dia 5 e do dia 29 ao dia 33, concomitante com a radioterapia.

4.4.1.2 Quimioterapia adjuvante

A quimioterapia adjuvante foi definida pela resposta patológica:

- Pacientes com tumores ypT0-2: 5-fluorouracil 370mg/m² administrado intravenoso em *bolus* seguido por leucovorin 50 mg intravenoso, também em *bolus* em esquema semanal por 30 semanas seguidas.

- Pacientes com tumores ypT3-4 e/ou ypN1: Oxaliplatina 85 mg/m² administrado intravenoso em 120 minutos nos dias 1, 15 e 29 de cada ciclo, 5-Fluorouracil 500 mg/m² administrado intravenoso em *bolus* nos dias 1, 8, 15, 22, 29 e 36 de cada ciclo e Leucovorin 20 mg/m² intravenoso nos dias 1, 8, 15, 22, 29 e 36 do ciclo. Cada ciclo é composto por 6 semanas de quimioterapia seguidas por 2 de descanso, sendo ao todo 3 ciclos, num total de 24 semanas.

- A redução da dose, atraso e descontinuação do tratamento foram planejadas de acordo com as toxicidades hematológicas e/ou não hematológicas segundo o *NCI Common Toxicity Criteria for Adverse Events* - Critérios de Terminologia Comum para eventos adversos (CTCAE) versão 3.0.

4.5 RADIOTERAPIA

Um acelerador linear foi utilizado para administrar 28 frações de 1,8Gy durante 5 semanas. Modificações na dose prevista ocorreram conforme rotina da instituição.

4.5.1 Técnica de Radioterapia

A técnica utilizou 4 campos isocêntricos planejados por tomografia computadorizada (CT-simulador) com fótons de alta energia prescritos no isocentro. A documentação do planejamento foi feita em filme ou mídia magnética. Revisões semanais ocorreram durante o tratamento onde foram realizados “*check films*” para confirmação do volume planejado.

Volume de Tratamento: Toda a pélvis e grupos nodais primários de risco receberam 46,8 Gy, seguido de um reforço de 3,6 Gy no tumor primário.

Limites de Campos: anteroposterior (AP) X posteroanterior (PA) com limite superior na articulação L5/S1, limites laterais a 2 cm da pelve verdadeira e limite inferior delimitado a 3 cm do limite inferior de doença ou na protuberância inferior do forame obturador. Campos laterais (LAT X LAT) têm os mesmos limites superior e inferior dos outros campos: o limite anterior na sínfise púbica e o posterior na articulação S2/S3, ou incluindo toda a peça sacral de acordo com o volume mensurado.

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

4.6 CIRURGIA

As cirurgias foram programadas para realização em seis a oito semanas após a QRTneo e após avaliação dos exames de reestadiamento quando foi planejada a estratégia cirúrgica de acordo com a resposta clínica.

Os procedimentos cirúrgicos consistiram em RAR, RIE ou RAP de acordo com o Grau de Acometimento do Esfíncter, sempre adotando os princípios da EMT padronizada por Heald *et al.* (1998) e das margens distais apropriadas (mínimo de 1,0 cm). A preservação esfínteriana foi tentada sempre que possível garantindo a ressecção R0, ou seja, previsão de margens distais e circunferenciais livres pelos exames de imagem pré-operatórios e confirmados pelo exame de congelação intraoperatório. Em caso de suspeita de invasão do complexo esfínteriano a cirurgia preconizada foi a RAP. Em tumores T4 com invasão de estruturas adjacentes, foi preconizada a ressecção alargada em monobloco incluindo a estrutura adjacente acometida.

Pacientes submetidos a ressecção anterior de reto com anastomose colorretal baixa ou coloanal foram submetidos no ato cirúrgico à confecção de estoma de proteção, temporário, que foi fechado cirurgicamente após o término do tratamento adjuvante, conforme rotina da instituição.

4.7 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA

Os questionários de qualidade de vida da EORTC QLQ-C30 e CR38 foram aplicados pela equipe da pesquisa clínica em cinco momentos do tratamento. Os momentos da aplicação dos questionários foram:

- T0: Antes do início do tratamento neoadjuvante, no momento da randomização.
- T1: Após o tratamento neoadjuvante com QRTneo, antes da cirurgia.
- T2: 30 dias após o tratamento cirúrgico, antes do início da quimioterapia adjuvante.
- T3: Após o término do tratamento adjuvante com quimioterapia.
- T4: Após o fechamento de colostomia com um intervalo mínimo de 12 meses.

4.8 AVALIAÇÃO DE INCONTINÊNCIA FECAL

O questionário da escala de Wexner ou escore de Wexner na versão adaptada ao português do Brasil (FONSECA *et al.*, 2016) foi aplicado no momento T4 nos pacientes submetidos a cirurgia de preservação de esfíncter (ANEXO C). A escala de Wexner compreende cinco questões: três sobre incontinência anal (perda de fezes sólidas, fezes líquidas e gases), uma questão sobre uso de absorventes e uma questão sobre alterações no estilo de vida. Para cada pergunta existem cinco respostas possíveis (0 a 4) que fornecem um escore final de zero a vinte. Quanto maior o escore, maior a gravidade dos sintomas.

Todos os questionários foram respondidos pelos pacientes após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Uma pessoa da equipe, enfermeiro ou médico, certificado no Curso de Boas Práticas Clínicas (*Good Clinical Practice* - GCP), foi designada e orientada a aplicar os questionários, durante as visitas do paciente.

4.9 CRITÉRIOS PARA DESCONTINUIDADE DOS PACIENTES NO PROTOCOLO

- Progressão de doença, clínica e/ou por imagem.
- Recidiva de doença.
- Retirada de TCLE
- Toxicidade inaceitável
- Não adesão ao protocolo

4.10 AVALIAÇÃO DE RESPOSTA

4.10.1 Avaliação de Resposta Clínica

A avaliação de resposta clínica foi utilizada de forma criteriosa, e para isso foram comparadas as imagens de RM realizadas antes do início de tratamento (período de triagem) com as imagens obtidas 4 a 6 semanas após o término do tratamento neoadjuvante. As imagens foram realizadas conforme a técnica descrita no capítulo 4.3.1, e foram revisadas pelas duas radiologistas participantes do

estudo. Também foram revisados os exames de TC de tórax e abdome superior na pesquisa por metástases à distância. Os tumores primários foram classificados por estágio utilizando como base o AJCC/TNM 7ª edição.

O critério utilizado para *downstaging* clínico foi a regressão de estágio comparando o exame basal (triagem) com o exame pós-tratamento. Caso tenha sido observada redução do tamanho tumoral ou do grau de invasão da parede retal (variável T do TNM) sem que houvesse regressão de estágio, não foi considerado como *downstaging* clínico. Entretanto a regressão do grau de invasão da parede retal (variável T) também foi estudada como variável prognóstica.

4.10.2 Avaliação de Resposta Patológica

A avaliação de resposta patológica na peça cirúrgica foi feita pelos critérios de Grau de Resposta Tumoral (GRT) de Mandard *et al.* (1994):

- 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.

4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as análises estatísticas foram realizadas no SPSS versão 23.0 (SPSS Inc, Califórnia, EUA). Testes de Qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher foram usados para comparar as variáveis dicotômicas dos pacientes entre os dois braços (variáveis categóricas). Para comparação de médias de variáveis paramétricas foi usado o teste *t* de Student, e para comparação de medianas das variáveis não paramétricas foi utilizado o teste de Mann-Whitney, de acordo com a distribuição normal ou não normal. As curvas de SLD e SG foram obtidas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste Log-rank quanto à associação com as variáveis clínicas, cirúrgicas e anatomopatológicas obtidas de forma prospectiva conforme o protocolo, visando identificar possíveis diferenças no tempo mediano de sobrevida entre os grupos.

Os pacientes foram seguidos por meio de consultas médicas e exames complementares a cada três meses nos dois primeiros anos e a cada seis meses nos três anos subsequentes até completar cinco anos de seguimento, progressão de doença (PD) ou óbito.

Para o cálculo de SLD foi utilizada como data de início a data da cirurgia para ressecção de reto e como data de término a data do evento (recidiva) ou último seguimento até completar 60 meses. Para o cálculo de SG foram consideradas a data inicial de assinatura do TCLE e do evento (óbito) ou do último seguimento até completar 60 meses.

Foram considerados como censura aqueles que completaram cinco anos de seguimento livres da ocorrência de desfecho (óbito, recidiva e/ou metástase) e aqueles que foram perdidos durante o seguimento. Foram consideradas falhas o diagnóstico de recidiva, de metástase ou óbito.

Efetuu-se a análise de regressão de COX, pelo método Enter, com o objetivo de estimar a associação entre os diferentes grupos de exposição e os desfechos (risco de recidiva e de óbito). Estimou-se o efeito das variáveis independentes na sobrevida pelo Hazard Ratio (HR) e seus 95% de intervalo de confiança (95% IC). Foram inseridas, no modelo de regressão, todas as variáveis cujo valor de p foi <0,10 na análise univariada de Cox. A ordem de entrada das variáveis no modelo de regressão foi definida pela significância estatística. Para permanecer no modelo, foram considerados estatisticamente significantes os valores de $p < 0,05$.

As variáveis foram classificadas nas seguintes categorias:

- Variáveis demográficas e clínicas
- Variáveis relacionadas ao tratamento
- Variáveis anatomopatológicas
- Variáveis de imuno-histoquímica.

4.11.1 Análise de Qualidade de Vida

As respostas aos questionários de qualidade de vida da EORTC e de incontinência fecal foram coletadas de forma prospectiva e transformadas em escala linear de 0 a 100 conforme preconizado pela metodologia da EORTC. As comparações entre os escores dos dois braços de tratamento e entre as diferentes

fases do tratamento foram realizadas pelo teste de Mann-Whitney. Diferenças entre as médias dos escores >10 pontos foram considerados clinicamente relevantes. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

O escore sumário EORTC QLQ-C30 foi calculado para testar uma diferença na qualidade de vida geral entre os dois grupos de tratamento e entre as diferentes fases do tratamento. Nesta pontuação sumária previamente validada estão incluídos 13 de 15 itens, dos quais é calculado um valor médio, exceto a escala "status de saúde global" e ainda "dificuldades financeiras".

4.12 AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES POR IMUNO-HISTOQUÍMICA

As amostras de adenocarcinoma do reto pré-tratamento obtidas por retossigmoidoscopia foram fixadas em formol tamponado a 10% e incluídos em blocos de parafina na Divisão de Patologia do INCA (DIPAT). Após seleção dos blocos com amostras contendo tumor viável, foram produzidos cortes histológicos e submetidas à técnica de imuno-histoquímica (IHQ). Foram utilizados os anticorpos monoclonais anti-CDX2, anti-EphA4, anti-fosfo-EphA4, e para MMRd (deficiência de genes de reparo - *Mismatch Repair*) utilizando anticorpos anti-MSH2, anti-MLH1, anti-MSH6 e anti-PMS2.

Para a realização da técnica de IHQ, os anticorpos foram padronizados na Divisão de Anatomia Patológica do INCA (DIPAT) quanto à diluição, utilizando-se lâmina controle. Os blocos de amostra tumoral previamente selecionados de cada paciente foram submetidos ao procedimento operacional padrão da técnica manual de IHQ do Laboratório de Pesquisa da DIPAT, descrito a seguir.

A IHQ foi realizada em dois dias consecutivos. As lâminas comerciais, previamente tratadas com cargas (*StarFrost-Knittel Glass*) contendo cortes de 3 micras foram imersas em 3 banhos de 5 minutos em xilol, seguidos de banhos rápidos em álcool 100%, 90%, 80% e 70%. O excesso de álcool foi retirado em água corrente por 3 minutos.

A recuperação antigênica foi em Tampão Trilogy (*Cell Marque*), à temperatura de 98°C, utilizando-se o processo a vapor (*Steamer*), por 30 minutos. O bloqueio de peroxidase e o bloqueio de proteína foi feito utilizando-se o kit *NovoLink Max Polymer Detection (Leica Microsystems)*, por 5 minutos cada. A incubação com o anticorpo primário monoclonal de coelho, anti-MLH1, (*Cell Marque*) à diluição de

1:1300; anticorpo monoclonal de camundongo, anti-MSH2 (*Cell Marque*) à diluição de 1:1000; anticorpo monoclonal de camundongo, anti-MSH6 (*Cell Marque*) à diluição de 1:300; anticorpo monoclonal de camundongo anti-PMS2 à diluição de 1:700 e o anticorpo monoclonal de coelho anti-CDX2 à diluição de 1:1000 foi realizada "overnight", à geladeira. O anticorpo policlonal de coelho anti-EphA4 recebeu diluição de 1:100 e o anticorpo policlonal de coelho anti-fosfo-EphA4 recebeu diluição de 1:200.

No segundo dia de técnica, as lâminas foram incubadas com o anticorpo pós-primário (Novolink) e com o polímero (Novolink), ambos por 30 minutos. Para a revelação da reação utilizou-se o cromógeno DAB (Diaminobenzidina), por 3 minutos (Novolink). A contra coloração foi feita com a hematoxilina de Harris, por 30 segundos. Após a retirada do excesso de hematoxilina em água corrente, as lâminas foram imersas em banhos de álcool a 70%, 80%, 90%, 100% e xilol.

Utilizou-se o bálsamo, para a montagem das lâminas, que foram analisadas ao microscópio ótico, observando-se em todos os anticorpos marcação nuclear exceto os anticorpos anti-EphA4 e anti-fosfo-EphA4 que tiveram marcação citoplasmática e de membrana. Foram utilizados como controle positivo para validação da reação o tecido de cólon não tumoral. A leitura das lâminas foi realizada pela Patologista Sênior participante do projeto.

Para cada biomarcador foi obtido o valor do H-Score de cada paciente. O H-Score é um escore semiquantitativo cujo objetivo é reduzir a interferência de variabilidade da técnica sobre a análise do resultado. É calculado utilizando a fórmula $H\text{-score} = \sum P_i (i + 1)$, sendo i a intensidade da marcação nuclear variando de 0 a 3+, e P_i a percentagem de células coradas com o marcador (0- 100%). A fórmula gera um resultado numeral que varia entre 0 e 400 (McCARTY *et al.*, 1985; SNEAD *et al.*, 1993). Em seguida foi estipulado um valor de corte de acordo com a média ou mediana dos resultados de cada marcador de acordo com a distribuição normal ou não normal, e foi verificada a associação com os desfechos clínicos principais (recidiva e óbito) utilizando o Teste do Qui-Quadrado para cada ponto de corte dos anticorpos.

Finalmente, os valores de corte obtidos foram utilizados para associação com *downstaging*, com taxa de resposta patológica completa, com o tempo de sobrevivência pelo método de Log-Rank e com o risco de recidiva ou óbito pelo método de Cox, junto às demais variáveis clínicas.

4.13 VARIÁVEIS CLÍNICAS E ANATOMOPATOLÓGICAS COLETADAS

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 RM de pelve com estudo específico para reto e a EcoE transretal, realizados no período de rastreamento, iniciado 28 dias antes da randomização. Estes achados foram comparados com os achados da RM pós-tratamento realizada entre quatro e oito semanas após o tratamento neoadjuvante. Foram avaliados os seguintes dados obtidos pelo exame de RM:

1. Grau de invasão da parede retal: variável T.
2. Presença de linfonodos suspeitos: variável N.
3. Estádio clínico pela AJCC/TNM 7a edição.
4. Presença de invasão de grandes vasos no mesorreto ($\geq 3\text{mm}$).
5. Presença de invasão de pequenos vasos no mesorreto.
6. Medida do maior eixo tumoral na RM em milímetros.
7. Medida da extensão além da camada muscular própria em milímetros.
8. Acometimento da fáscia mesorretal ($< 1\text{ mm}$ de distância entre o tumor e a fáscia mesorretal).
9. Acometimento do esfíncter interno.
10. Acometimento do plano interesfincteriano.
11. Acometimento do esfíncter externo.

Na RM de pelve pós-operatória (quatro a seis semanas após o término da radioterapia) além de todos os dados acima também foi estabelecido o Grau de Regressão Tumoral (GRT) comparativo à RM basal.

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 linha pectínea (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. Invasão do canal anal.

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.

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

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 A).

Variáveis Cirúrgicas

1. Data da cirurgia.
 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 perioperatória, e número de unidades de hemoderivados utilizados.
 6. Presença de doença residual microscópica (R1) ou macroscópica (R2).
 7. Tipo de cirurgia realizada.
 8. Presença de colostomia pré-operatória.
 9. Preservação esfinteriana 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, vídeo assistido 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 em até 30 dias da operação, data e motivo.
- Outras variáveis clínicas e demográficas coletadas:
1. Gênero, idade, etnia, 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 QRTneo.

3. 30 a 60 dias após a cirurgia.
4. Hemoglobina no período de rastreamento e pré-operatório.
5. Braço de tratamento neoadjuvante (Capecitabina ou 5-Fu/Lv).
6. Data do início e do fim da QRTneo.
7. Tempo de Intervalo entre a data de término da RT e a data da cirurgia.

4.14 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo foi avaliado e aprovado pelo CEP-INCA (ANEXO B), registrado sob o número 83/10 em 14/09/2010. O Protocolo INCAGI004 ainda sofreu sete emendas, sendo a última em 07 de fevereiro de 2018 (Protocolo INCAGI004 versão 12.0 - APÊNDICE A). Todos os aspectos éticos envolvidos encontram-se de acordo com as Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos - Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (DO. N° 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, sendo a última versão 9.0 de 20 de fevereiro de 2018 (APÊNDICE B). Antes da seleção para o estudo, os pacientes foram informados da natureza do tratamento, dos medicamentos em estudo, objetivos da pesquisa, possíveis benefícios e efeitos adversos. Os procedimentos e potenciais riscos a que os pacientes seriam expostos foram explicados detalhadamente.

O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi então lido e assinado pelo paciente e pelo pesquisador. Uma cópia assinada de cada versão do TCLE foi entregue para o paciente. O paciente pode desistir do estudo a qualquer momento, sem prejudicar a qualidade de seu tratamento após a desistência. Cada nova versão do estudo gerou uma nova versão do TCLE, que foi consentido novamente pelo paciente caso este ainda estivesse participando do estudo.

O estudo seguiu ainda as normas e conceitos estabelecidos pela Declaração de Helsinque.

4.15 FINANCIAMENTO

Foi responsabilidade do INCA arcar com as despesas do tratamento dos pacientes incluídos no estudo, internações hospitalares, exames complementares, além do tratamento de qualquer intercorrência clínica que porventura tenha ocorrido durante ou após o término do tratamento.

A quimioterapia com 5-Fu e Leucovorin faz parte da rotina do serviço de oncologia clínica do INCA. O recurso para a aquisição de capecitabina e material de consumo foram de responsabilidade da Divisão de Pesquisa Clínica do INCA, conforme demonstrado no quadro 4.2, tendo utilizado recursos oriundos de doação da empresa farmacêutica ROCHE destinados à pesquisa em câncer colorretal.

RECURSO	CUSTO
Retosigmoidoscópico descartável	R\$ 10.000,00
Capecitabina	R\$ 80.000,00
Material administrativo	R\$ 3.000,00
Material de consumo	R\$ 15.000,00
TOTAL	R\$ 188.400,00

Quadro 4.2: Recursos para custeio do Protocolo INCAGI004

4.16 ORÇAMENTO REFERENTE À EMENDA VII

O material para realização de estudo imuno-histoquímico foi descrito no orçamento abaixo e custeado integralmente com recursos da Divisão de Pesquisa Clínica do INCA (Quadro 4.3).

	R\$ 971,20
Anticorpo monoclonal de camundongo anti-MLH1, clone G168-728, 0,1ml concentrado	R\$1030,60
Anticorpo monoclonal de camundongo anti-MSH2, clone G219-1129, 0,1ml concentrado	R\$1030,60
Anticorpo monoclonal de camundongo anti-MSH6, clone 44;CMC997, 0,1ml concentrado	R\$1096,60
Anticorpo monoclonal de camundongo anti-PMS2, clone MRQ-28, 0,1ml concentrado	R\$1413,40
Anticorpo monoclonal de camundongo anti-EphA4 Invitrogen (Carlsbad, CA, USA)	R\$ 1490,00
Anticorpo policlonal de coelho anti-p-EphA4 (Tyr-602), ECM Biosciences (Versailles, KY, USA)	R\$ 1600,00

Navalhas - 1 caixa com 50 unidades	R\$ 530,74
Lâminas com Organosilano: caixa com 50 x 16 (800 lâminas)	Unitário: R\$ 55,00 Total: R\$880,00
Lamínula - 01 pacote cm 10 caixas	R\$ 49,02
Reagente para pesquisa: Solução de Recuperação antigênica 3x1 Trilogy 100X conc.240ml	R\$ 900,00
Immuno DNA Washer 20x, 1 Lt	R\$ 968,00
Material de escritório para fichas/TCLE	R\$ 300,00
TOTAL	R\$12.270,00

Quadro 4.3: Recursos para custeio da análise de biomarcadores por IHQ

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS PACIENTES E DO TRATAMENTO

Um total de 63 pacientes foram randomizados para tratamento entre janeiro de 2011 e fevereiro de 2013, de 96 pacientes previstos. O número de pacientes randomizados foi inferior ao planejado devido à inoperância dos equipamentos de ressonância magnética e da EcoE transretal durante parte do período de recrutamento. Todos os pacientes completaram o plano de tratamento neoadjuvante sem toxicidades graves, exceto um paciente com diarreia de grau 3. Um paciente recusou a cirurgia após resposta clínica completa. Dois pacientes abandonaram o estudo durante o seguimento. Dados clínicos estavam disponíveis para análise dos 61 pacientes restantes. Trinta e um pacientes foram alocados para receber capecitabina neoadjuvante (Grupo 1) e 30 para receber 5-Fu/Lv (Grupo 2). Os dados clínicos e demográficos foram comparáveis entre os dois grupos e estão descritos na tabela 5.1.

Os resultados cirúrgicos e da avaliação anatomopatológica da peça estão demonstrados na tabela 5.2. Não houve diferença entre os grupos em relação ao tempo de internação, taxa de complicações ou via de acesso. Também não houve diferença entre a taxa de preservação esfinteriana, o grau de regressão tumoral ou a taxa de margens radiais comprometidas (MRC) ou menores que 1mm.

Após a QRTneo, 37 (61,7%) dos pacientes apresentaram regressão do estágio clínico, sendo 21 (70,0%) no grupo 1 e 16 (53,3%) no grupo 2 ($p = 0,288$). Houve mais regressão no estágio T no Grupo 1 em comparação com o grupo 2 (35,4% vs 13,3%, $p = 0,042$). A preservação do esfíncter foi possível em 49 pacientes (81,6%), e não houve diferença entre os grupos (83,3 vs 80,0%, $p = 0,111$). Não houve associação entre a regressão do estágio T e a preservação esfinteriana ($p = 0,205$) considerando todos os pacientes. Não houve diferença entre os grupos em relação à invasão esfinteriana na RM basal ($p = 0,513$). Após a QRTneo, nove pacientes apresentaram regressão do grau de acometimento esfinteriano (Tabela 5.3). A probabilidade de preservação esfinteriana teve associação com o grau de invasão esfinteriana: pacientes graus 0, 1 e 2a tiveram 97,4%, 100,0% e 100,0% de preservação esfinteriana, respectivamente, grau 2b 37,5%, e grau 3 16% de probabilidade de cirurgia preservadora do esfíncter após QRTneo ($p < 0,001$). Excluindo os pacientes grau 0 (sem acometimento), a

probabilidade de obter regressão do grau de acometimento do esfíncter foi de 48%. Não houve associação entre a regressão do estágio clínico e a regressão grau de acometimento do esfíncter ($p = 0,452$), mas a regressão do grau de invasão da parede retal (variável T) foi associada à regressão do grau de acometimento do esfíncter ($p = 0,033$).

O tempo mediano de internação cirúrgica foi de 7 dias em ambos os grupos. Trinta pacientes foram submetidos à ressecção totalmente laparoscópica, 12 foram ressecções vídeo-assistidas ou convertidas para abertas e 18 foram totalmente abertas, não havendo diferença na distribuição dos grupos ($p = 0,837$). Nenhuma mortalidade pós-operatória ocorreu.

Tabela 5.1: Dados clínicos e demográficos dos pacientes em ambos os grupos de tratamento

Características dos pacientes	Total N = 61(100%)	Grupo 1 (Cap) N = 31	Grupo 2 (5-Fu) N = 30	p
Sexo				
Masculino	33 (54,1)	16 (51,6)	17 (56,7)	0,692 *
Feminino	28 (45,9)	15 (48,4)	13 (43,3)	
Etnia				
Branco	47 (77,0)	22 (71,0)	25 (83,3)	0,337 *
Negro	6 (9,8)	3 (9,7)	3 (10,0)	
Pardo	8 (13,1)	6 (19,4)	2 (6,7)	
Idade (média, DP)	58,5 (11,4)	56,6 (13,4)	60,5 (8,6)	0,182 #
IMC (média, DP)	26,8 (4,6)	25,8 (4,3)	27,7 (4,7)	0,102 #
Tumor ≤ 50 mm MA	30 (49,2)	14 (41,1)	16 (53,3)	0,523 *
Tumor ≤ 10 mm LD	14 (28)	4 (16)	10 (40)	0,111 *
Tumor obstrutivo	17 (34)	9 (36)	8 (33)	0,845 *
Distância da MA (média, DP)	4,3 (2,7)	4,9 (2,8)	3,7 (2,4)	0,141 #
Invasão do esfíncter (RM)	13 (26)	6 (24)	7 (28)	0,747 *
Estádio Clínico Basal (RM)				
I				0,129 *
II	3 (4,9)	3 (9,6)	0 (0)	
III	23 (37,7)	13 (41,9)	10 (33,3)	
	35 (57,3)	15 (48,4)	20 (66,6)	

Legenda: Cap: capecitabina; 5-Fu: 5-Fluorouracil/Leucovorin; DP: desvio padrão; IMC: Índice de Massa Corporal; MA: margem anal; LD: linha dentada; RM: Ressonância Magnética. p: p-valor; *teste do Qui-quadrado #Teste *t* de Student.

Tabela 5.2: Resultados do tratamento cirúrgico

Características dos pacientes	Total N = 60 (100%)	Grupo 1 (Cap) N = 30 (50%)	Grupo 2 (5-Fu) N = 30 (50%)	p
Dias de Internação (mediana, mín-máx)	7 (5-22)	7 (5-16)	7 (6-22)	0,334 #
Acesso				
VLP	30 (50,0)	16 (53,3)	14 (46,6)	
Vídeo assistido	12 (20,0)	6 (20,0)	6 (20,0)	0,356 *
Aberto	18 (30,0)	8 (26,6)	10 (33,3)	
Preservação esfinteriana	48 (81,6)	25 (83,3)	24 (80,0)	0,111 *
Preservação esfinteriana reto inferior (N=30)	20(66,6)	9(64,2)	11(68,7)	0,550*
Complicação Cirúrgica	12 (20,0)	3 (10,0)	9 (30,0)	0,052 *
Reoperação	8 (13,3)	2 (6,6)	6 (20%)	0,126 *
Complicação Clínica	9 (15,0)	4 (13,3)	5 (16,6)	0,454 *
Reinternação em 30 dias	6 (10,0)	3(5,0)	3(5,0)	0,665 *
Downstaging Clínico	37 (61,7%)	21 (70,0%)	16 (53,3%)	0,288 *
Regressão do estágio T	15 (24,5%)	11 (35,4%)	4 (13,3%)	0,042 *
pRC	10 (16,6%)	7 (23,3%)	3 (10,0%)	0,165 *
MRC	9 (15,0%)	3 (10,0%)	6 (20,0%)	0,278 *
Mandard 1-2	21 (35,0%)	13 (43,3%)	8 (26,6%)	0,175 *

Legenda: Cap: capecitabina; 5-Fu: 5-Fluorouracil/Leucovorin; VLP: videolaparoscópico; pRC: resposta patológica completa; MRC: Margem Radial Comprometida (<1mm); p: p-valor; # Teste U de Mann-Whitney; *. Teste Qui-quadrado

Tabela 5.3: Grau de acometimento do esfíncter e preservação esfinteriana (todos os pacientes)

Grau de acometimento do esfíncter	Antes da QRTneo N (2)	Preservação esfinteriana N(%) (3)	Após QRTneo N (4)	Preservação esfinteriana N(%) (5)	Regressão da invasão do esfíncter N (%) (6)
0	36	35 (100%) ¹	39	38 (97,4%)	0 (NA)
I	5	4 (80%)	5	5 (100%)	2 (40,0%)
Ila	2	2 (100%)	2	2 (100%)	1 (50,0%)
Ilb	11	5 (45,4%)	8	3 (37,5%)	6 (54 4%)
III	7	3 (42,8%)	6	1 (16,6%)	3 (42,8%)
Total	61	49 (80,3%)	60¹	49 (81,6%)	12² (48,0%)

Legenda: QRTneo=Quimioterapia combinada à radioterapia neoadjuvantes.

Distribuição dos pacientes em relação ao Grau de Acometimento do Esfíncter classificado com imagens de RM, antes da QRTneo (coluna 2) e após a QRTneo (coluna 4). Probabilidade de Preservação do Esfíncter de acordo com o Grau de Acometimento do Esfíncter, antes da QRTneo (coluna 3) e após a QRTneo (coluna 5). O número e percentual dos pacientes que obtiveram regressão do grau do acometimento do esfíncter é descrito na coluna 6.

¹. Um paciente recusou a cirurgia

². Excluindo acometimento do esfíncter Grau 0.

5.2 RESULTADOS DE BIOMARCADORES

Foram localizados blocos com material suficiente para análise por IHQ de 56 pacientes dos 61 do estudo. De cinco pacientes não foi identificado material adequado. A tabela 5.4 mostra a distribuição dos valores do H-Score para cada um dos sete anticorpos por quartis.

Tabela 5.4: Distribuição dos valores do H-Score para cada anticorpo por quartis, média e mediana.

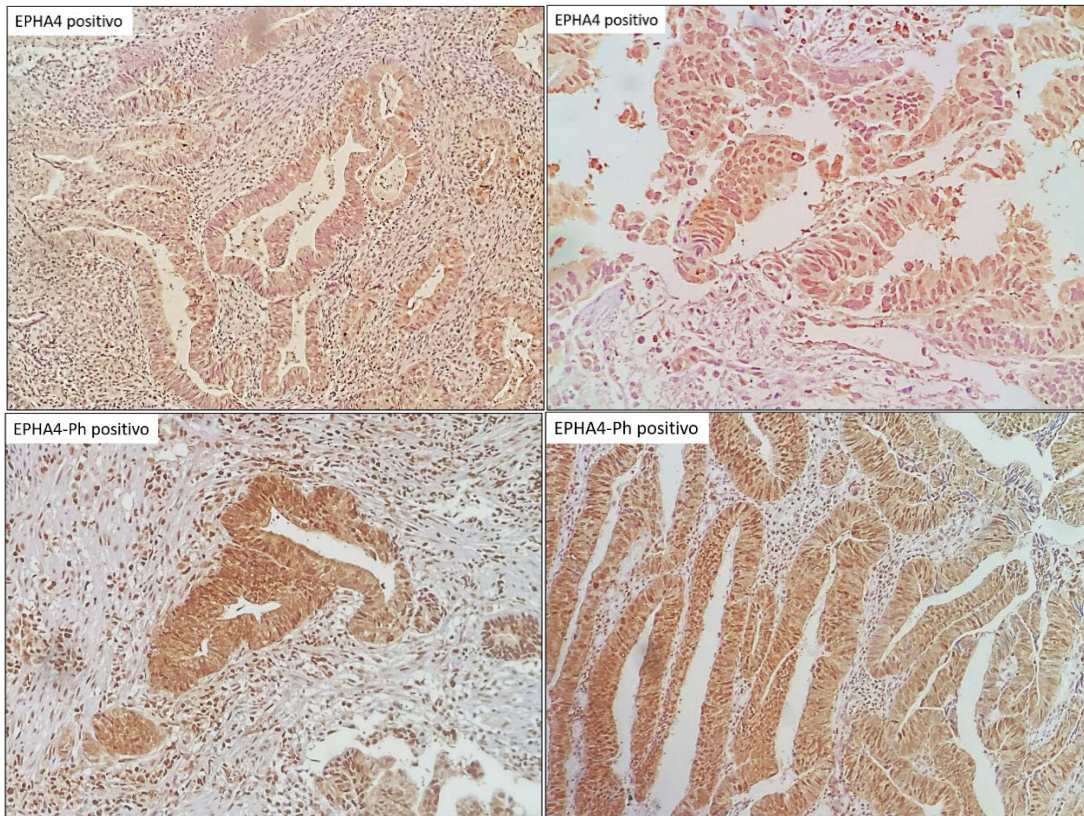
Anticorpo	0 a 99	100 a 199	200 a 299	300 a 400	Média	Mediana	Total
CDX2	0 (0)	1 (1,7)	1 (1,7)	54 (96,4)	390	400	56 (100)
EphA4	4 (7,1)	5 (8,9)	5 (8,9)	42 (75,0)	320	390	56 (100)
EphA4-Ph	1 (1,8)	5 (9,0)	12 (21,8)	37 (67,2)	330	380	55 (100)
MLH1	2 (3,6)	2 (3,6)	2 (3,6)	50 (89,2)	360	400	56 (100)
PMS2	7 (12,5)	1 (1,7)	5 (8,9)	43 (76,7)	320	390	56 (100)
MSH2	2 (3,6)	0 (0)	3 (5,4)	50 (90,9)	370	400	55 (100)
MSH6	1 (1,8)	3 (5,4)	4 (7,2)	47 (85,4)	360	400	55 (100)

Obs.: Ph = fosforilado.

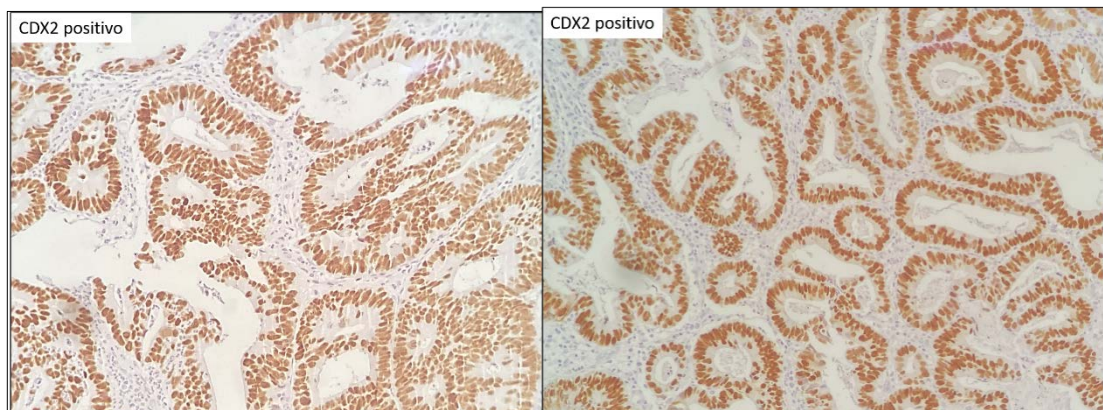
Os valores de corte de H-Score obtidos para análise foram: CDX2 400(mediana); EphA4 390(mediana) e 320(média); EphA4-Ph 320(média); MLH1 400(mediana); PMS2 320 (média); MSH2 400 (mediana); MSH6 320 (média).

Em seguida os valores de corte obtidos foram utilizados para testes de associação com a taxa de resposta clínica, a taxa de resposta patológica, o tempo de sobrevivência pelo método Log-Rank e risco de recidiva e óbito pelo método de Cox, junto às demais variáveis clínicas.

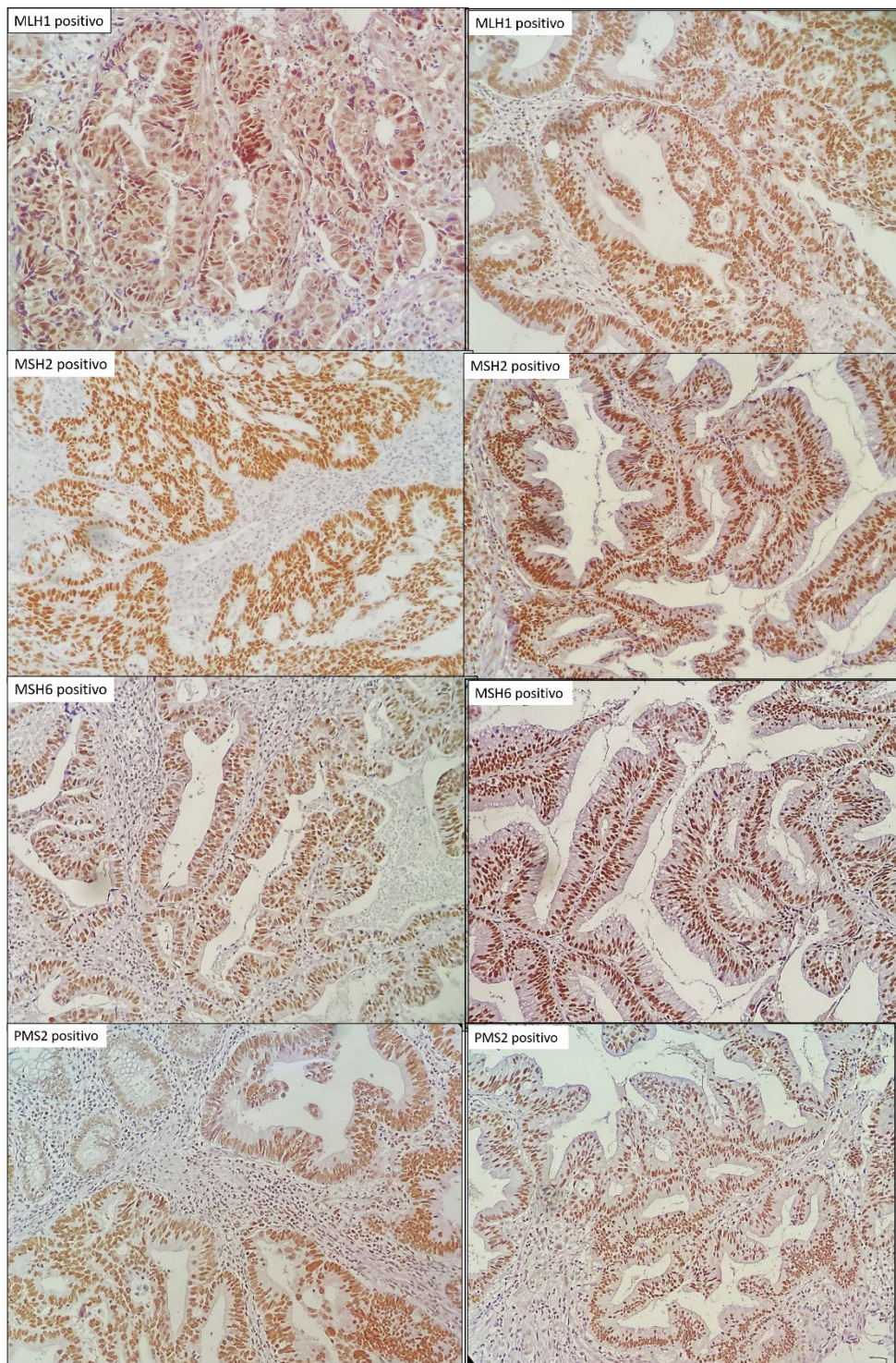
As figuras 5.1 a 5.14 demonstram imagens de lâminas com resultados positivos dos anticorpos testados.



Figuras 5.1 a 5.4: Fotomicrografias mostrando adenocarcinomas do reto com positividade citoplasmática e de membrana aos anticorpos EphA4 e EphA4-Ph (técnica de imuno-histoquímica). Fotos originais dos casos desse estudo (aumento 200x)



Figuras 5.5 e 5.6: Fotomicrografias mostrando adenocarcinomas do reto com positividade nuclear ao anticorpo CDX2 (técnica de imuno-histoquímica). Fotos originais dos casos desse estudo (aumento 200x)



Figuras 5.7 a 5.14: Fotomicrografias mostrando adenocarcinomas do reto com positividade nuclear aos anticorpos de genes de MMR (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2) (técnica de imunohistoquímica). Fotos originais dos casos desse estudo (aumento 200x)

5.3 ANÁLISE DE RESPOSTA CLÍNICA E PATOLÓGICA

A tabela 5.5 mostra a associação de todas as variáveis pré-tratamento com a ocorrência de *downstaging* e de resposta patológica completa (pRC). Ao todo 36 pacientes (59%) dos 61 analisados apresentaram *downstaging*. A única variável que teve associação com *downstaging* foi a presença de margem circunferencial positiva à RM. Dez pacientes de 60 operados tiveram resposta patológica completa (pRC) e não houve diferença entre os grupos). Apenas a presença de invasão venosa extramural (IVEM) acima de 3mm teve associação com pRC. Houve associação entre o *downstaging* clínico e a pRC ($p = 0,005$).

Tabela 5.5: Taxa de *downstaging* e de resposta patológica completa de acordo com as variáveis pré-tratamento

Variável	Downstaging (%)	p	pRC (%)	p
Braço de Tratamento				
Capecitabina	70,0	0,288	23,3	0,299
5-Fu/Lv	53,3		10,0	
Sexo				
Masculino	60,6	1,000	15,2	0,742
Feminino	63,0		18,5	
Idade				
≥65	50,0	0,261	15,0	1,000
<65	67,5		17,5	
Cor				
Branco	61,5	1,000	15,4	1,000
não Branco	61,7		17,0	
Obeso				
Sim	46,7	0,223	6,7	0,426
Não	66,7		20,0	
CEA≥5,5 triagem				
Sim	60,6	0,790	9,1	0,089
Não	65,4		26,9	
CEA≥3,3 pós tratamento				
Sim	41,7	0,183	8,3	0,670
Não	66,7		18,8	
Reto Inferior				
Sim	50,0	0,110	16,7	1,000
Não	73,3		16,7	
Acomete esfíncter				
Sim	48,0	0,105	16,0	1,000
Não	71,4		17,1	
Estádio Clínico				
2	56,0	0,572	24%	0,499
3	65,4		15,4	

Variável	Downstaging (%)	p	pRC (%)	p
MRC+ RM				
Sim	48,6	0,017	8,6	0,077
Não	80,0		28,0	
Depósito Tumoral				
Sim	47,1	0,238	5,9	0,255
Não	67,4		20,9	
IVEM >3mm				
Sim	50,0	0,261	0	0,023
Não	67,5		25,0	
IVEM				
Sim	50,0	0,110	6,7	0,080
Não	73,3		26,7	
Intervalo Rxt/Cir				
>70 dias	53,3	0,288	16,7	1,000
<70 dias	70,0		16,7	
EphA4 média				
Positivo	67,6	0,246	18,9	0,702
Negativo	60,0		11,1	
EphA4-Ph Mediana				
Positivo	71,9	0,152	21,9	0,283
Negativo	50,0		9,1	
MLH1 Média				
Positivo	60,0	0,761	17,5	0,423
Negativo	66,7		6,7	
MLH1 Mediana				
Positivo	60,4	0,696	16,7	0,577
Negativo	71,4		0	
PMS1 Média				
Positivo	59,0	0,556	15,4	1,000
Negativo	68,8		12,5	
PMS1 Mediana				
Positivo	57,1	0,582	21,4	0,252
Negativo	66,7		7,4	
MSH2 Média				
Positivo	66,7	1,000	17,8	0,326
Negativo	60,0		0	
MSH2 Mediana				
Positivo	56,1	0,211	19,5	0,176
Negativo	76,9		0	
MSH6 Média				
Positivo	60,5	1,000	18,6	0,184
Negativo	63,3		0	
MMRd				
Não	63,6	0,383	18,9	0,411
Sim	36,4		5,9	

pRC: resposta patológica completa; 5-Fu/Lv: 5-fluorouracil/leucovorin; CEA: Antígeno carcino-embrionário; MRC+RM: margem circunferencial comprometida à RM; IVEM: Invasão venosa extramural; Intervalo Rxt/Cir: intervalo de tempo entre radioterapia e cirurgia; MMRd: deficiência de *Mismatch Repair genes*; p: p-valor. Em negrito, os valores de p inferiores a 0,10.

5.4 ANÁLISE DE SOBREVIDA

Todos os pacientes completaram o seguimento previsto de 60 meses, exceto os que evoluíram a óbito. Um total de 21 pacientes apresentou recidiva de doença (34,4%), sendo 12 recidivas pulmonares (57,1%), 7 hepáticas (33,3%) e apenas 2 pacientes com recidiva local isolada (3,3%). Foram 14 óbitos durante o período de seguimento, todos decorrentes do câncer de reto com exceção de 01 paciente que apresentou um segundo tumor primário em cólon direito e evoluiu com morte-súbita no domicílio durante o pós-operatório tardio de colectomia total. A tabela 5.6 elenca os sítios de recidiva assim como o número de meses em que ocorreram após a cirurgia de ressecção de reto.

Tabela 5.6: Sítios de recidiva e tempo para recidiva e óbito nos pacientes do estudo

Número do Paciente no Estudo	Sítio de Recidiva	Tempo para recidiva (meses)	Óbito	Tempo para óbito (meses)
1	Fígado	67	Não	-
2	Recidiva Local	9	Sim	37
8	Pulmão	29	Não	-
9	Pulmão e Fígado	8	Sim	15
16	Pulmão	3	Sim	12
18	Pulmão	#	Sim	26
20	Pulmão	12	Sim	57
22	Pulmão	12	Sim	33
26	Fígado	25	Sim	47
27	Pulmão e Retroperitônio	16	Sim	24
29	Fígado e Pulmão	10	Sim	41
33	Fígado	0*	Não	-
35	Peritônio	34	Sim	35
36	Fígado	0*	Sim	44
45	Pulmão	61	Não	-
48	Pulmão	1	Sim	16
54	Recidiva Local	9	Sim	46
58	Pulmão	36	Não	-
59	Pulmão	42	Não	-
62	Pulmão	14	Não	-
63	Fígado	0*	Não	-

*: Pacientes com metástase hepática ressecada junto à ressecção de reto. # Paciente recusou cirurgia.

5.4.1 Sobrevida Livre de Doença

Nas tabelas 5.7 a 5.10 são apresentados os tempos médios de SLD para cada variável estudada, assim como a comparação entre as médias pelo método Log-Rank. As variáveis foram divididas em: variáveis demográficas e clínicas, variáveis do tratamento, variáveis anatomopatológicas e variáveis de IHQ. O tempo de sobrevida livre de doença médio para todos os pacientes foi de 45,5 meses. Treze variáveis estudadas tiveram associação com tempo de SLD ($p < 0,1$), e foram obtidas as curvas de Kaplan-Meier para cada uma dessas variáveis, mostradas nos gráficos 5.1 a 5.13. Os gráficos ilustrando as curvas de Kaplan-Meier seguem-se às respectivas tabelas contendo os tempos de sobrevida.

Tabela 5.7: Comparação das Médias para tempo de Sobrevida Livre de Doença quanto às variáveis demográficas e clínicas pelo método de Log-Rank

Variáveis	Estimativa em meses	Desvio Padrão	Lim. inferior	Lim. superior	p
Idade ≥ 65 anos					
Não	48,75	3,323	42,237	55,263	0,075
Sim	39,238	5,262	28,925	49,551	
Gênero					
Masculino	45,273	4,132	37,175	53,371	0,775
Feminino	45,740	4,000	37,900	53,580	
Cor de pele					
Não Branca	45,057	3,327	38,535	51,578	0,724
Branca	46,929	5,822	35,518	58,339	
IMC > 30					
Não	47,906	3,153	41,727	54,085	0,171
Sim	38,067	6,328	25,663	50,470	
CEA > 5,5 na Triagem					
Não	50,885	3,539	43,947	57,822	0,186
Sim	42,346	4,207	34,101	50,591	
Reto Inferior					
Não	51,194	3,369	44,591	57,797	0,070
Sim	39,600	4,495	30,789	48,411	
Estádio Clínico na Triagem					
2	46,423	4,465	37,673	55,174	0,886
3	47,423	3,973	39,635	55,211	
Depósito Tumoral - RM					
Não	48,705	2,978	42,867	54,542	0,087
Sim	37,176	6,535	24,369	49,984	
IVEM grandes vasos					
Não	51,756	2,615	46,631	56,882	0,003
Sim	32,650	6,071	20,752	44,548	
IVEM qualquer grau					
Não	50,710	3,078	44,676	56,743	0,160
Sim	40,100	4,752	30,787	49,413	

Variável	Estimativa em meses	Desvio Padrão	Lim. inferior	Lim. superior	p
Acometimento do esfíncter - RM					
Não	48,162	3,699	40,912	55,411	0,161
Sim	41,640	4,523	32,776	50,504	
Geral	45,488	2,893	39,818	51,158	

Legenda: IMC: Índice de Massa Corpórea; CEA: antígeno carcino-embriônico; RM: Ressonância Magnética; IVEM: Invasão Venosa Extramural. p: valor de p. Em negrito, os valores de p inferiores a 0,10.

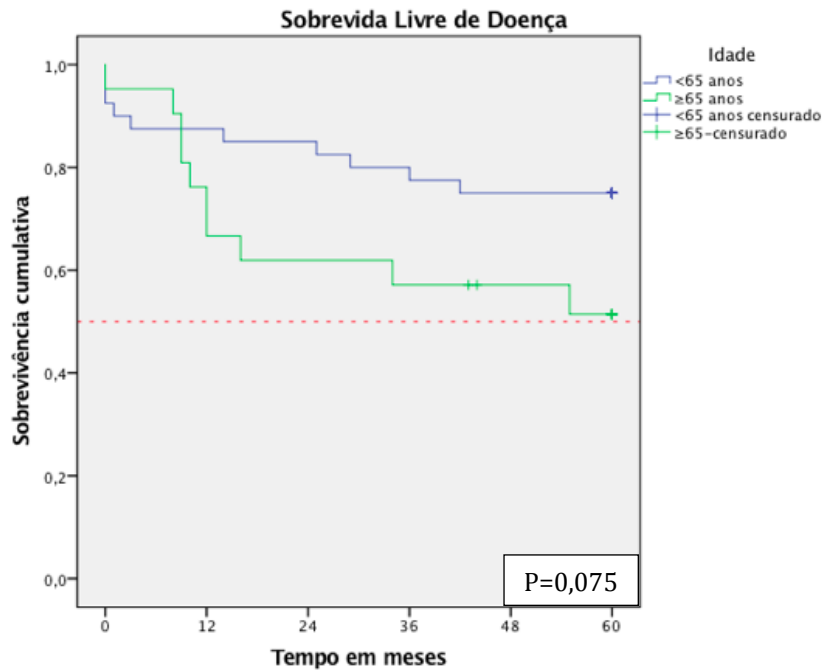


Gráfico 5.1: Curvas de SLD conforme idade: < 65 anos (azul) vs ≥ 65 anos (verde)

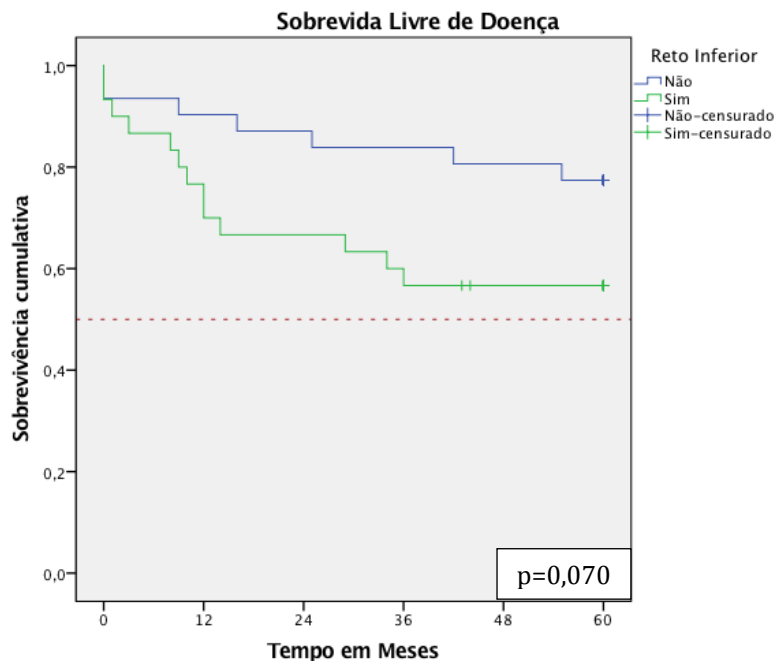


Gráfico 5.2: Curvas de SLD conforme localização do tumor em reto inferior: não (azul) vs sim (verde)

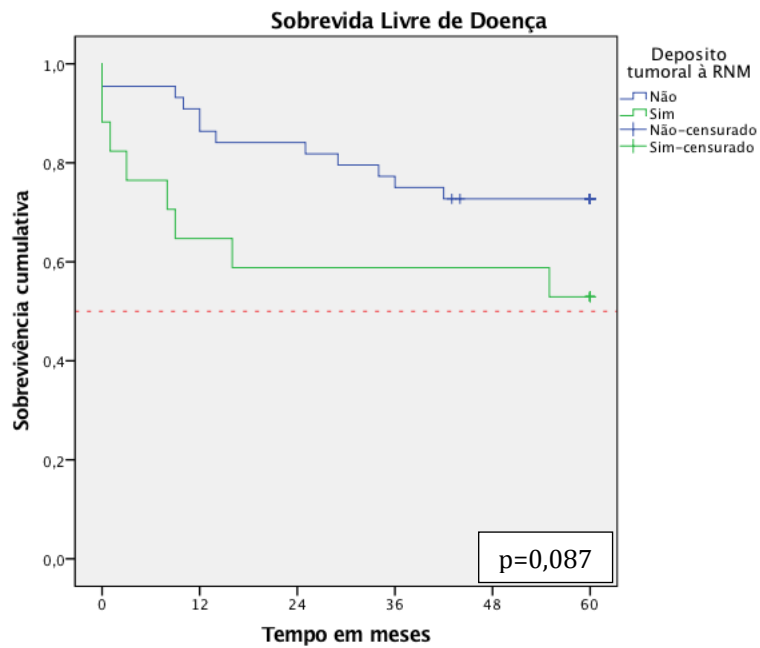


Gráfico 5.3: Curvas de SLD conforme presença de depósito tumoral à RM: não (azul) vs sim (verde)

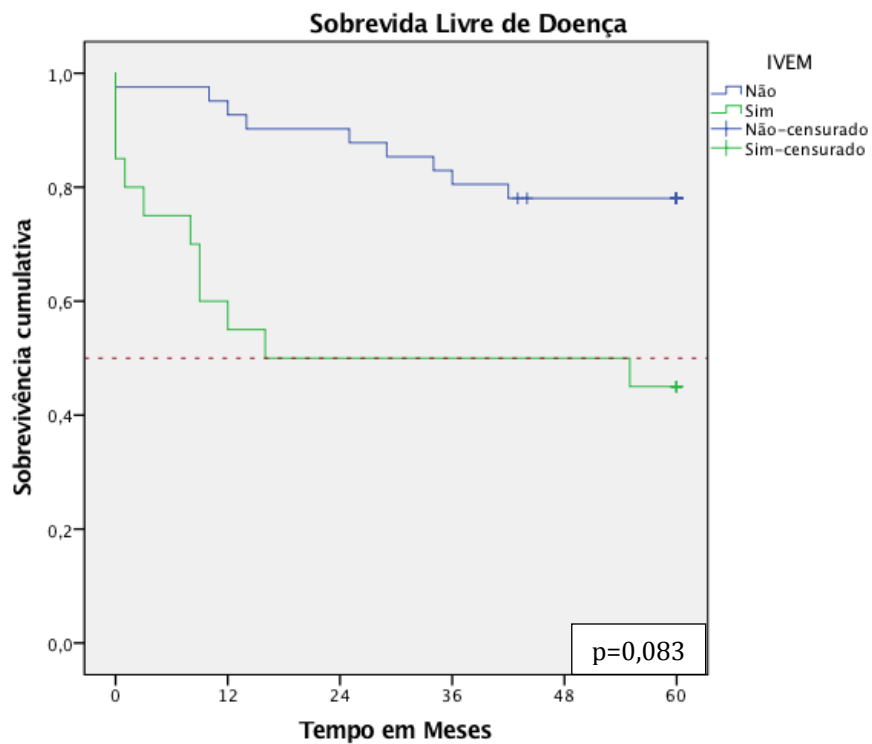


Gráfico 5.4: Curvas de SLD conforme presença de IVEM à RM: não (azul) vs sim (verde)

Tabela 5.8: Comparação das Médias para tempo de Sobrevida Livre de Doença quanto às Variáveis do Tratamento pelo método de Log-Rank

Variável	Estimativa em meses	Desvio Padrão	Lim. inferior	Lim. superior	p
Grupo de Tratamento					
5-Fu/Lv	43,267	4,437	34,569	51,964	0,791
Capecitabina	47,637	3,696	40,394	54,881	
Downstaging					
Não	31,087	5,274	20,750	41,424	<0,001
Sim	55,667	2,050	51,650	59,684	
Regressão de LN à RM					
Não	33,944	6,265	21,665	46,224	0,015
Sim	52,278	4,190	44,066	60,490	
Regressão Variável T					
Não	44,587	3,421	37,881	51,293	0,576
Sim	48,267	5,258	37,961	58,573	
CEA >3,5 após tratam.					
Não	47,994	2,976	42,162	53,826	0,101
Sim	35,250	7,599	20,357	50,143	
Completo Adjuvância					
Não	15,800	7,362	1,371	30,229	<0,001
Sim	51,309	2,416	46,574	56,043	
Intervalo de tempo da RXT para Cirurgia					
< 70 dias	48,992	3,657	41,824	56,160	0,393
> 70 dias	43,500	4,288	35,096	51,904	
Geral	45,488	2,893	39,818	51,158	

Legenda: 5-Fu/Lv: 5-Fluorouracil/leucovorin; LN: Linfonodo; RM: Ressonância Magnética; CEA: antígeno carcinoembrionário; RXT: Radioterapia; p: valor de p. Em negrito, os valores de p inferiores a 0,10.

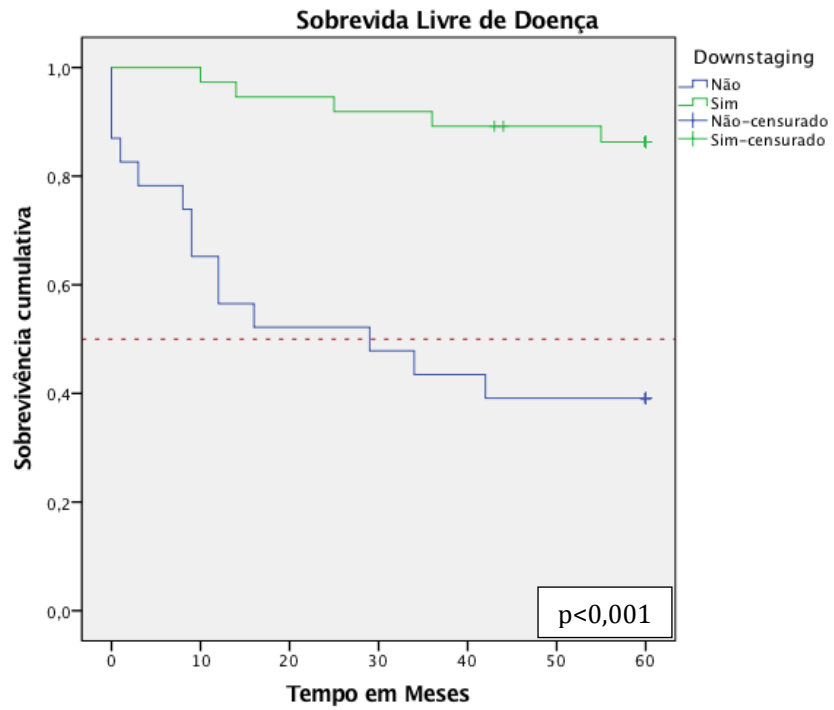


Gráfico 5.5: Curvas de SLD conforme à ocorrência de *Downstaging*: não (azul) vs sim (verde)

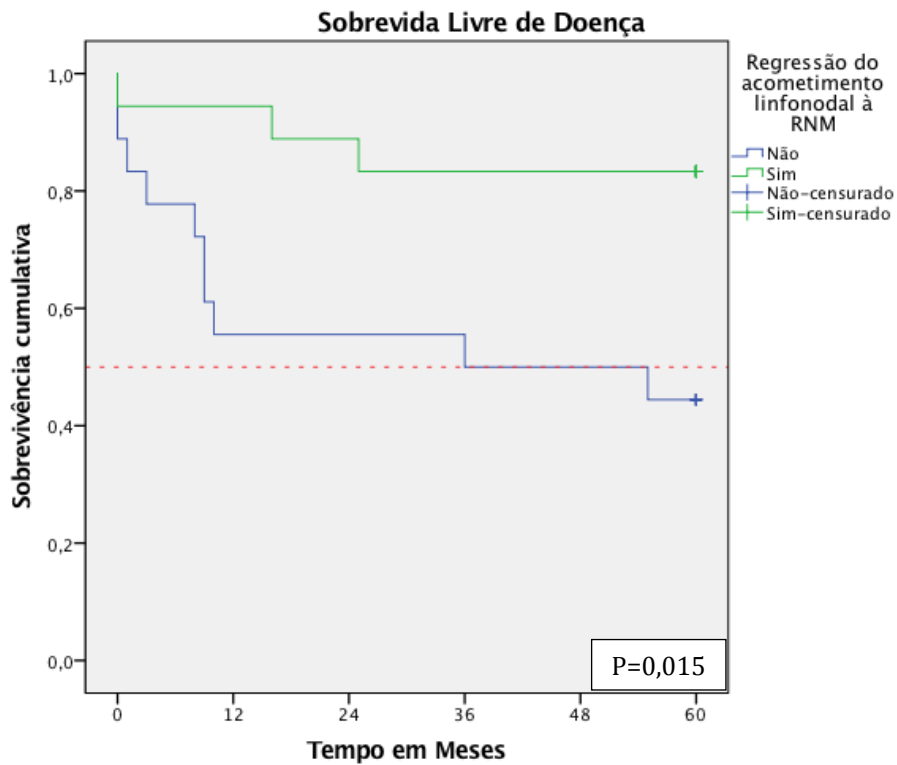


Gráfico 5.6: Curvas de SLD conforme à regressão do acometimento linfonodal à RM: não (azul) vs sim (verde)

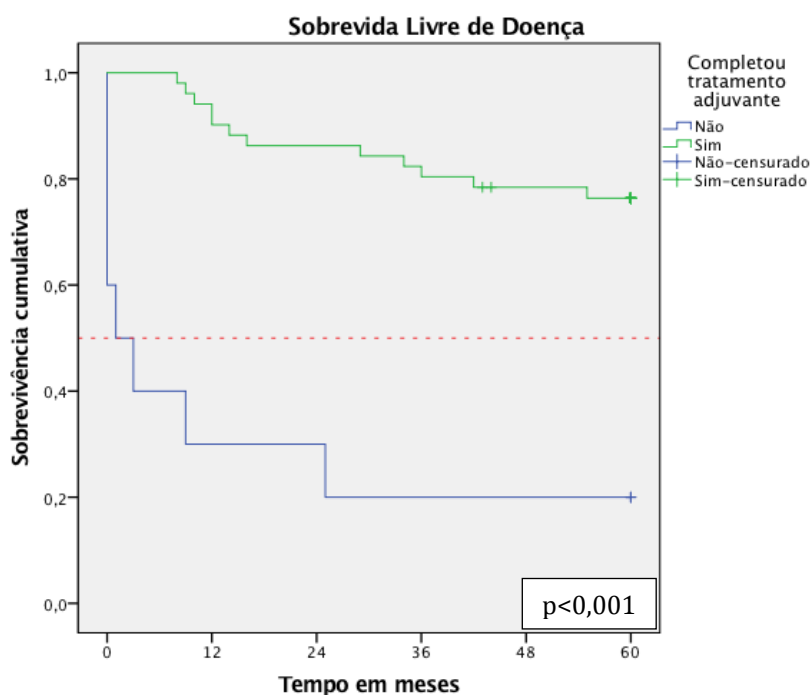


Gráfico 5.7: Curvas de SLD caso tenha completado ou não o tratamento adjuvante: não (azul) vs sim (verde)

Tabela 5.9: Comparação das Médias de tempo de Sobrevida Livre de Doença quanto às Variáveis Anatomopatológicas pelo método de Log-Rank

Variável	Estimativa em meses	Desvio Padrão	Lim. inferior	Lim. superior	p
MRC < 1mm					
Não	50,211	2,696	44,926	55,495	<0,001
Sim	23,778	7,683	8,719	38,837	
Linfonodo Positivo					
Não	52,821	2,629	47,667	57,974	<0,001
Sim	32,500	5,533	21,654	43,346	
Invasão do Esfíncter					
Não	48,704	2,752	43,310	54,098	0,018
Sim	21,000	11,374	0,000	43,294	
Estadiamento patológico					
2 a 4	41,737	3,891	34,110	49,364	0,026
0 e 1	54,045	3,234	47,707	60,383	
Mandard					
3 a 5	43,050	3,784	35,634	50,466	0,153
1 e 2	52,650	3,502	45,787	59,513	
Mandard 1 (pRC)					
Não	44,200	3,267	37,798	50,602	0,126
Sim	56,500	3,320	49,992	63,008	
Invasão Vascular					
Não	46,795	2,926	41,061	52,529	0,647
Sim	40,200	10,853	18,928	61,472	

Variável	Estimativa em meses	Desvio Padrão	Lim. inferior	Lim. superior	p
Invasão Linfática					
Não	45,919	3,078	39,886	51,952	0,799
Sim	48,714	6,960	35,073	62,355	
Grau de EMT					
2 e 3	46,557	2,862	40,948	52,165	0,839
1	40,333	16,058	8,860	71,807	
Geral	45,488	2,893	39,818	51,158	

Legenda: MRC: Margem radial comprometida (<1mm); pRC: resposta patológica completa; EMT: Excisão Mesorretal Total; p: p-valor. Em negrito, os valores de p inferiores a 0,10.

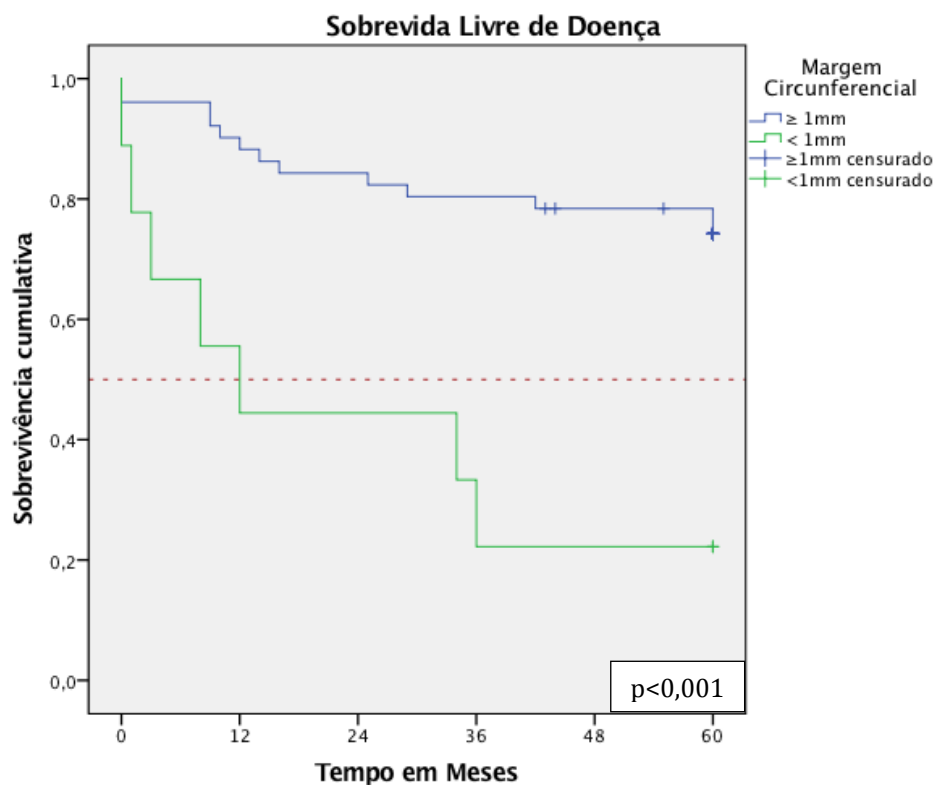


Gráfico 5.8: Curvas de SLD conforme margem circunferência: ≥1mm (azul) vs <1mm (verde)

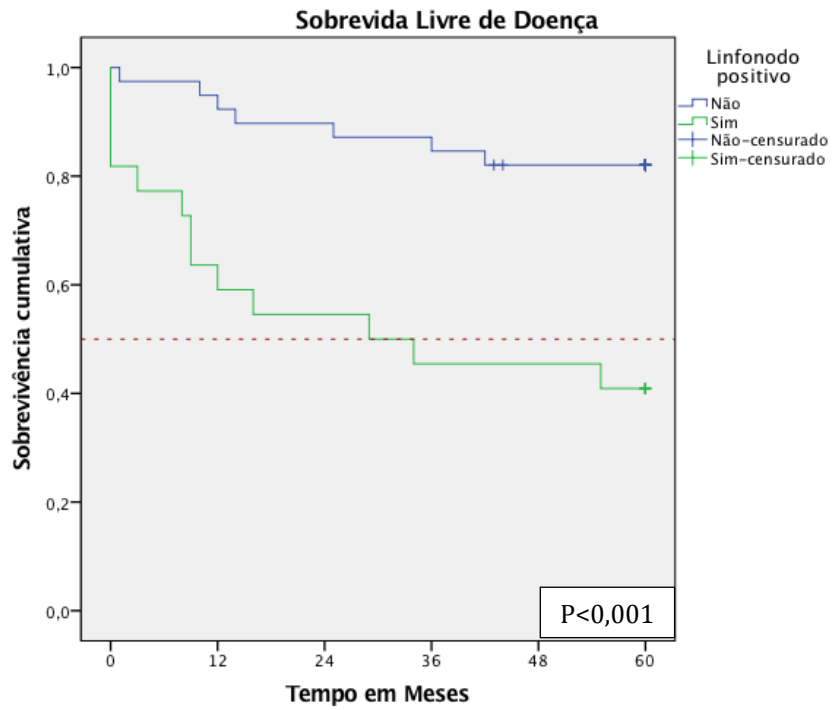


Gráfico 5.9: Curvas de SLD conforme presença de linfonodo positivo ao estudo patológico: não (azul) vs sim (verde)

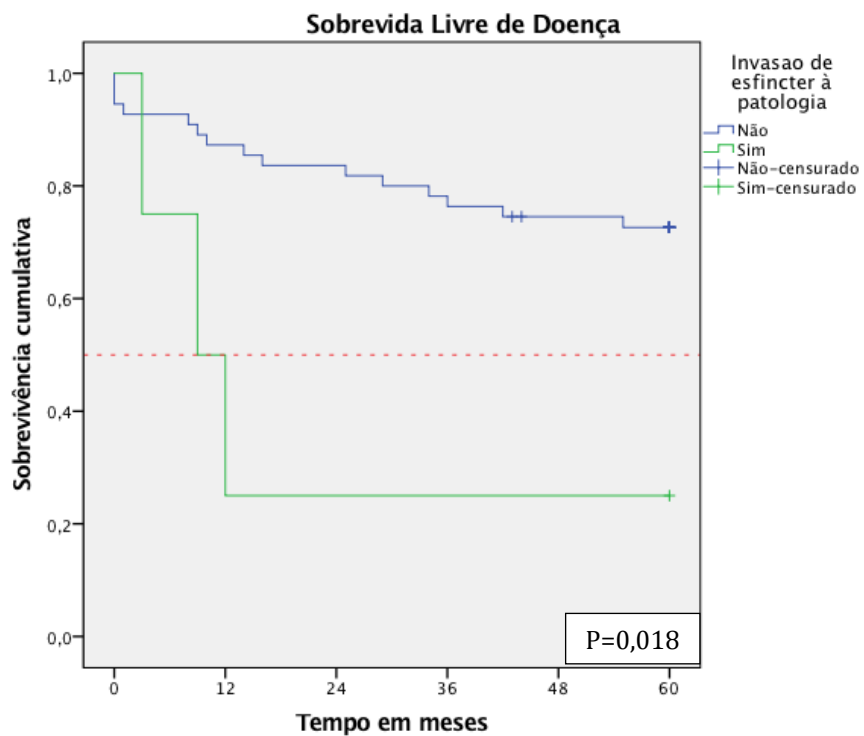


Gráfico 5.10: Curvas de SLD conforme presença invasão do esfíncter ao estudo patológico: não (azul) vs sim (verde)

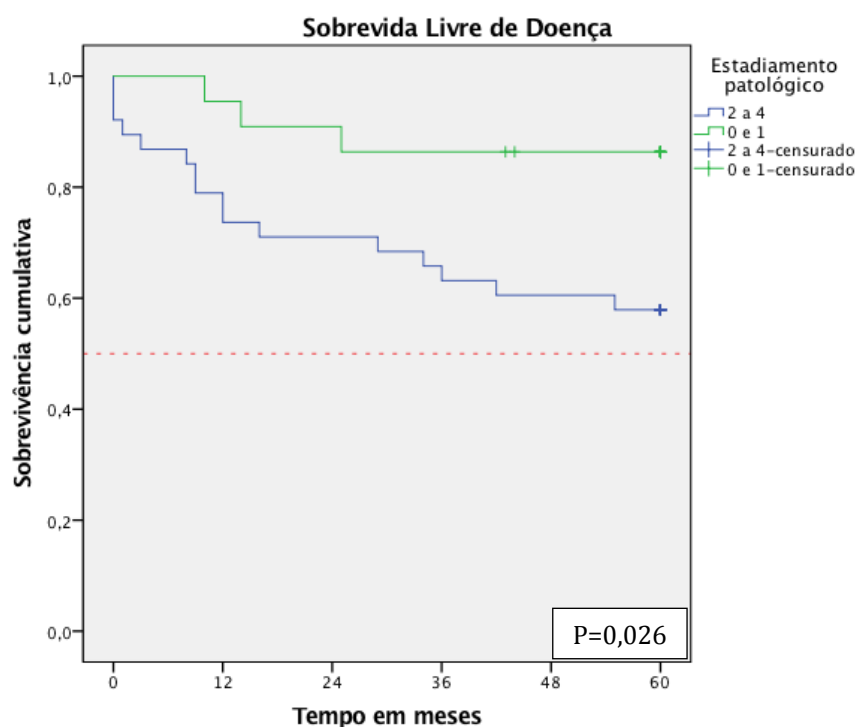


Gráfico 5.11: Curvas de SLD conforme estadiamento patológico: 0 e 1 (verde) vs 2 a 4 (azul)

Tabela 5.10: Comparação das médias de tempo de Sobrevida Livre de Doença quanto às variáveis de imunohistoquímica pelo método de Log-Rank

Variável	Estimativa em meses	Desvio Padrão	Lim. inferior	Lim. superior	p
EphA4 (mediana)					
Não	37,929	4,784	28,553	47,304	0,009
Sim	54,234	3,060	48,238	60,231	
EphA4 (média)					
Não	37,053	5,927	25,435	48,670	0,037
Sim	50,720	3,195	44,458	56,982	
EphA4-Ph					
Não	39,636	5,154	29,534	49,739	0,070
Sim	49,958	3,654	42,796	57,119	
MSH6					
Não	39,500	7,379	25,037	53,963	0,314
Sim	47,597	3,317	41,095	54,099	
MSH2					
Não	48,800	7,106	34,872	62,728	0,479
Sim	45,170	3,417	38,472	51,868	
MLH1					
Não	45,000	9,186	26,996	63,004	0,761
Sim	45,764	3,193	39,505	52,023	
PMS1					
Não	43,176	6,197	31,030	55,323	0,648
Sim	46,744	3,407	40,065	53,422	

Variável	Estimativa em meses	Desvio Padrão	Lim. inferior	Lim. superior	p
MMRd					
Não	46,378	3,651	39,223	55,534	0,757
Sim	44,722	5,701	33,548	55,897	
Geral	46,085	3,041	40,124	52,045	

Legenda: MMRd - imuno-histoquímica negativa para pelo menos 01 dos 04 anticorpos para *Mismatch Repair*; p: valor de p. Em negrito, os valores de p inferiores a 0,10.

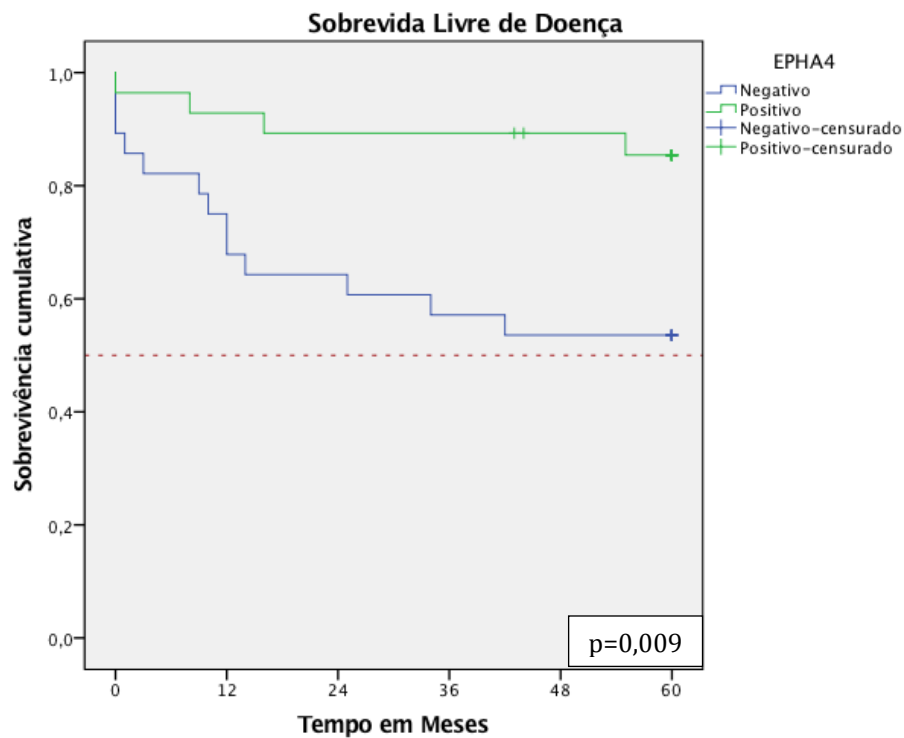


Gráfico 5.12: Curvas de SLD conforme positividade para o Epha4: negativo (azul) vs positivo (verde)

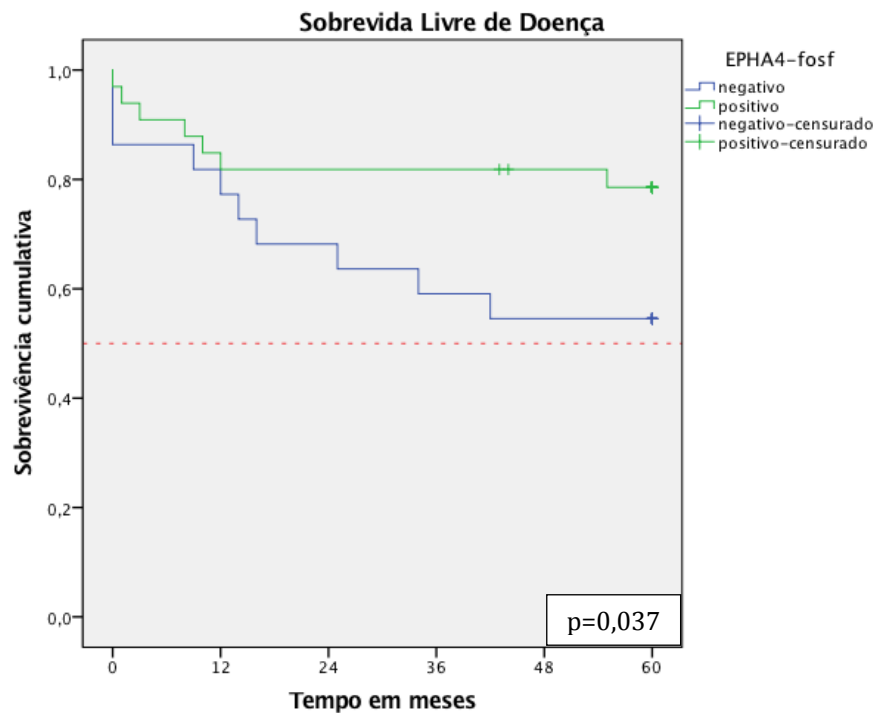


Gráfico 5.13: Curvas de SLD conforme positividade para o anticorpo EphA4 fosforilado: negativo (azul) vs positivo (verde)

5.4.2 Sobrevida Global

Nas tabelas 5.11 a 5.14 são apresentados os tempos médios de SG para cada variável estudada, assim como a comparação entre as médias pelo método Log-Rank. As variáveis foram divididas em: variáveis demográficas e clínicas, variáveis do tratamento, variáveis anatomopatológicas e variáveis de IHQ.

O tempo de sobrevida livre de doença médio para todos os pacientes foi de 53,6 meses. Dez variáveis estudadas tiveram associação com tempo de SG ($p < 0,1$), e foram obtidas as curvas de Kaplan-Meier para cada uma dessas variáveis, mostradas nos gráficos 5.14 a 5.23. Os gráficos ilustrando as curvas de Kaplan-Meier seguem-se às respectivas tabelas contendo os tempos de sobrevida.

Tabela 5.11: Comparação das Médias de tempo de Sobrevida Global quanto às Variáveis Demográficas e Clínicas pelo método de Log-Rank

Variável	Estimativa em meses	Desvio Padrão	Lim. inferior	Lim. superior	p
Idade >65 anos					
Não	56,975	1,639	53,762	60,188	0,001
Sim	47,286	3,750	39,936	54,635	
Gênero					
Masculino	55,152	2,071	51,093	59,210	0,331
Feminino	51,857	2,979	46,018	57,696	
Cor de pele					
Não Branca	55,152	2,071	51,093	59,210	0,934
Branca	51,857	2,979	46,018	57,696	
IMC > 30					
Não	53,000	2,210	48,668	57,332	0,826
Sim	55,600	2,476	50,747	60,453	
CEA > 5,5 na Triagem					
Não	53,000	2,210	48,668	57,332	0,258
Sim	55,600	2,476	50,747	60,453	
Reto Inferior					
Não	54,962	2,293	50,467	59,456	0,064
Sim	54,269	2,635	49,104	59,435	
Estádio Clínico na Triagem					
2	46,423	4,465	37,673	55,174	0,737
3	47,423	3,973	39,635	55,211	
Depósito Tumoral - RM					
Não	55,795	1,681	52,501	59,090	0,117
Sim	48,059	4,398	39,440	56,678	
IVEM grandes vasos					
Não	56,122	1,741	52,711	59,533	0,023
Sim	48,550	3,850	41,004	56,096	
IVEM qualquer grau					
Não	55,484	2,215	51,142	59,826	0,200
Sim	51,733	2,761	46,321	57,145	
Acometimento do esfíncter - RM					
Não	53,417	2,523	48,471	58,362	0,492
Sim	53,960	2,379	49,297	58,623	
Geral	53,639	1,780	50,150	57,129	

IMC: Índice de Massa Corpórea; CEA: antígeno carcino-embriônico; RM: Ressonância Magnética; IVEM: Invasão Venosa Extramural; p: p-valor. Em negrito, os valores de p inferiores a 0,10.

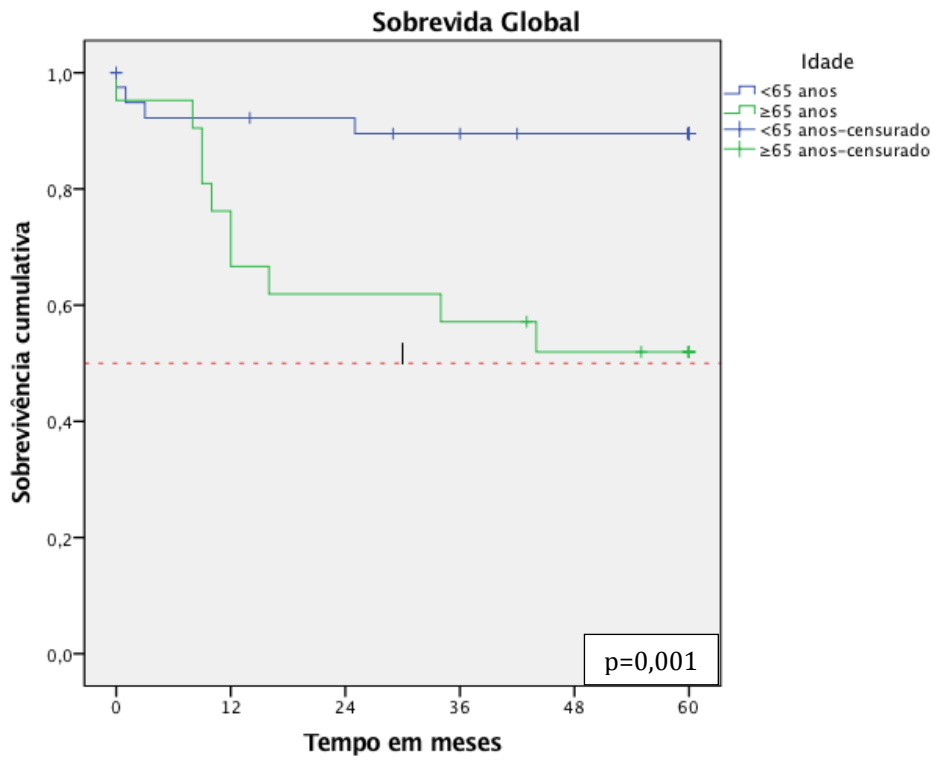


Gráfico 5.14: Curvas de SG conforme idade: <65 anos (azul) vs ≥ 65 anos (verde)

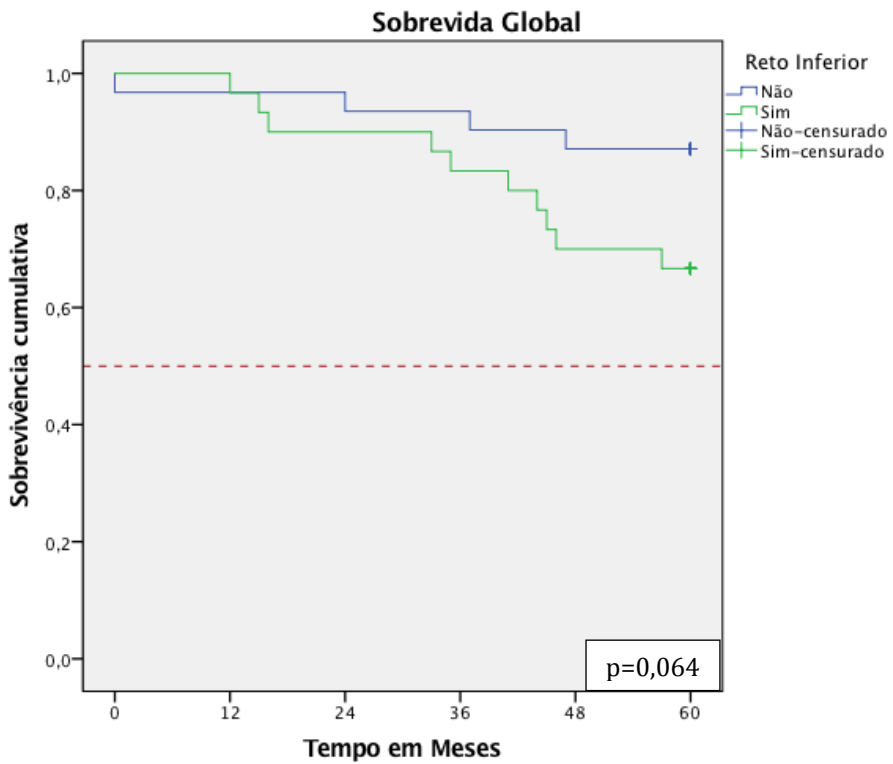


Gráfico 5.15: Curvas de SG conforme localização do tumor no reto inferior: não (azul) vs ≥ sim (verde)

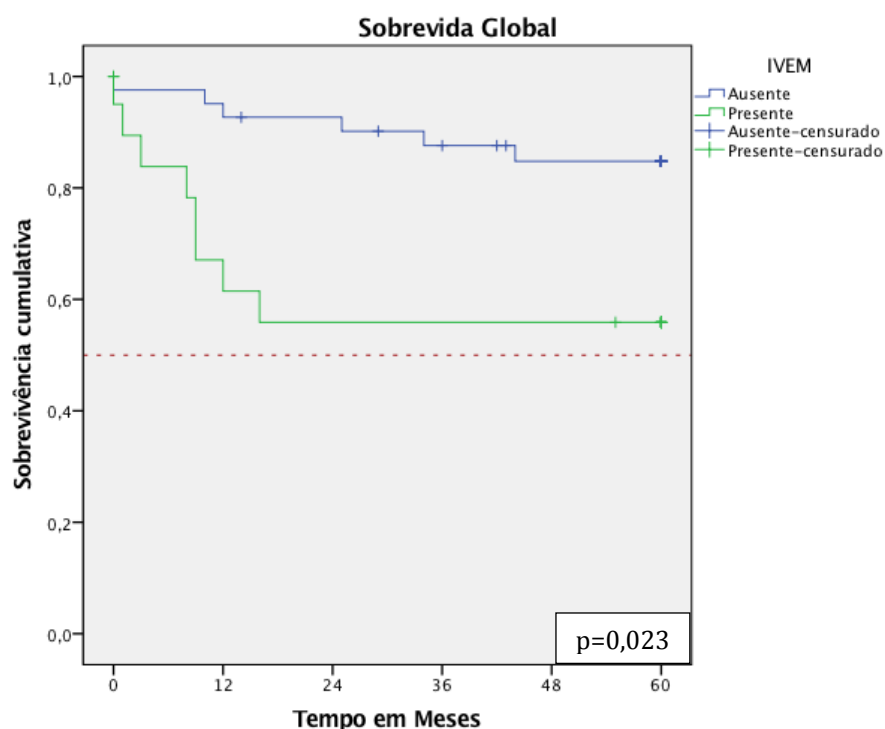


Gráfico 5.16: Curvas de SG conforme presença de IVEM à RM: ausente (azul) vs \geq presente (verde)

Tabela 5.12: Comparação das Médias de tempo de Sobrevida Global quanto às variáveis do tratamento pelo método de Log-Rank

Variável	Estimativa em meses	Desvio Padrão	Lim. inferior	Lim. superior	p
Grupo de Tratamento					
5-Fu/Lv	53,467	2,171	49,212	57,722	0,245
Capecitabina	53,806	2,803	48,313	59,300	
Downstaging					
Não	47,783	3,498	40,927	54,638	0,001
Sim	58,730	0,713	57,333	60,127	
Regressão de LN pela RM					
Não	48,389	3,999	40,552	56,226	0,049
Sim	57,278	2,027	53,304	61,251	
Regressão Variável T					
Não	53,891	1,967	50,036	57,747	0,733
Sim	52,867	3,995	45,036	60,698	
CEA >3,5 após tratam.					
Não	55,041	1,729	51,653	58,429	0,261
Sim	47,917	5,355	37,421	58,412	
Completo Adjuvância					
Não	40,500	6,825	27,122	53,878	0,001
Sim	56,216	1,396	53,480	58,952	

Variável	Estimativa em meses	Desvio Padrão	Lim. Superior	Lim. Inferior	p
Intervalo de tempo da RXT para Cirurgia					
< 70 dias	53,833	2,366	49,197	58,470	0,750
> 70 dias	55,233	2,055	51,205	59,261	
Geral	54,533	1,569	51,457	57,609	

Legenda: 5-Fu/Lv: 5-Fluorouracil/leucovorin; LN; Linfonodo; RM: Ressonância Magnética; CEA: antígeno carcinoembrionário; RXT: Radioterapia; p: p-valor. Em negrito, os valores de p inferiores a 0,10.

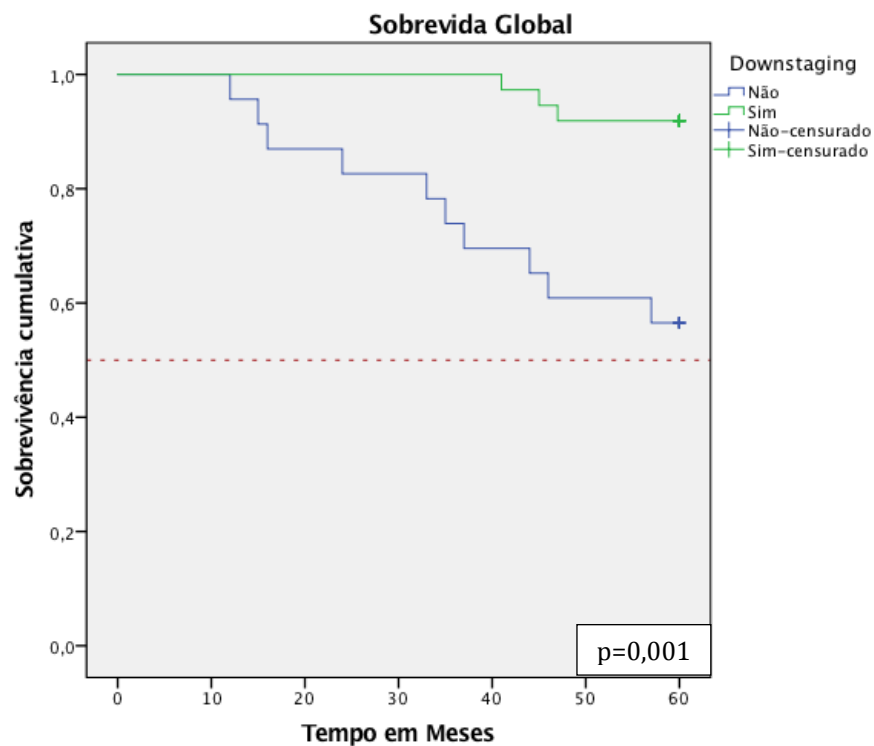


Gráfico 5.17: Curvas de SG conforme a ocorrência de *downstaging*: ausente (azul) vs presente (verde)

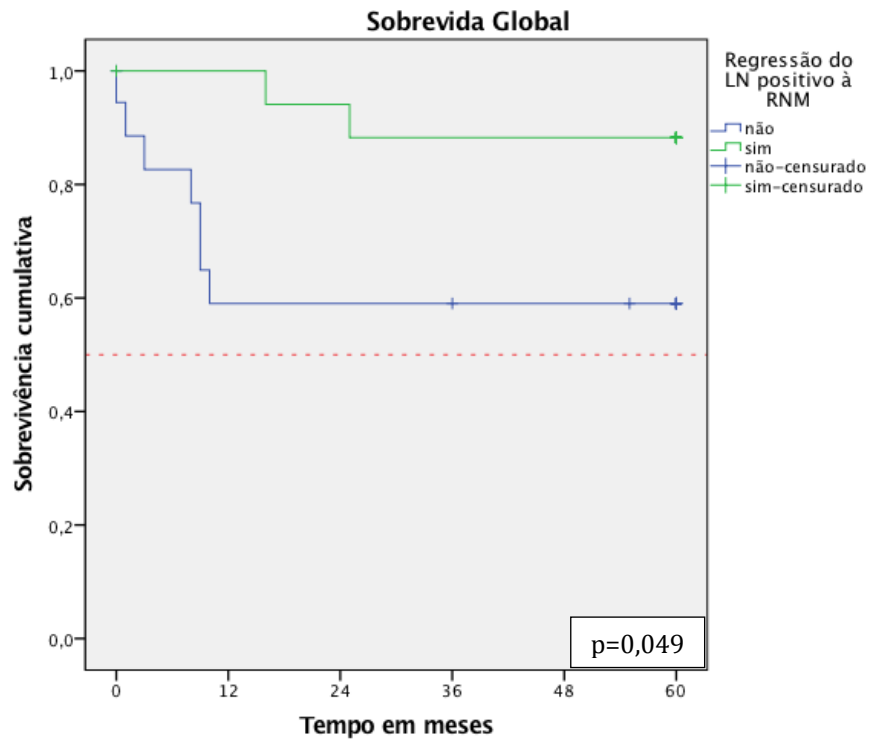


Gráfico 5.18: Curvas de SG conforme à regressão do acometimento linfonodal à RM: não (azul) vs sim (verde)

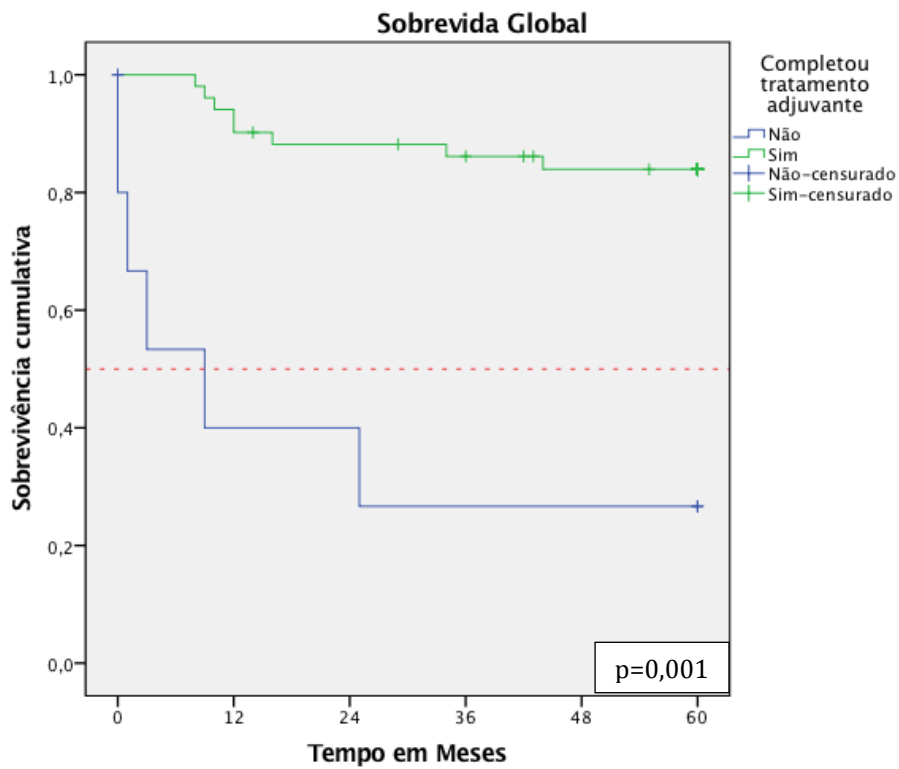


Gráfico 5.19: Curvas de SG caso tenha completado ou não o tratamento adjuvante: não (azul) vs sim (verde)

Tabela 5.13: Comparação das Médias de tempo de Sobrevida Global quanto às variáveis anatomopatológicas pelo método de Log-Rank

Variável	Estimativa em meses	Desvio Padrão	Lim. inferior	Lim. superior	p
MRC					
Não	56,804	1,116	54,616	58,991	0,001
Sim	41,667	6,916	28,112	55,221	
Linfonodo Positivo					
Não	56,974	1,419	54,193	59,756	0,009
Sim	47,727	3,943	39,998	55,456	
Invasão do Esfíncter					
Não	55,709	1,456	52,856	58,562	0,001
Sim	37,750	8,834	20,435	55,065	
Estadiamento patológico					
2 a 4	52,605	2,328	48,042	57,168	0,225
0 e 1	57,864	1,163	55,584	60,143	
Mandard					
3 a 5	53,875	2,108	49,744	58,006	0,778
1 e 2	55,850	2,066	51,802	59,898	
Mandard 1 (pRC)					
Não	54,000	1,840	50,393	57,607	0,808
Sim	57,200	1,777	53,718	60,682	
Invasão Vascular					
Não	54,509	1,673	51,231	57,788	0,363
Sim	54,800	4,014	46,933	62,667	
Invasão Linfática					
Não	53,868	1,756	50,427	57,309	0,568
Sim	59,571	0,397	58,794	60,349	
Grau de EMT					
2 e 3	55,018	1,500	52,078	57,957	0,516
1	45,333	11,975	21,862	68,805	
Geral	54,533	1,569	51,457	57,609	

Legenda: MRC: Margem Radial Comprometida (<1mm); pRC: resposta patológica completa; EMT: Excisão Mesorretal Total; p: p-valor. Em negrito, os valores de p inferiores a 0,10.

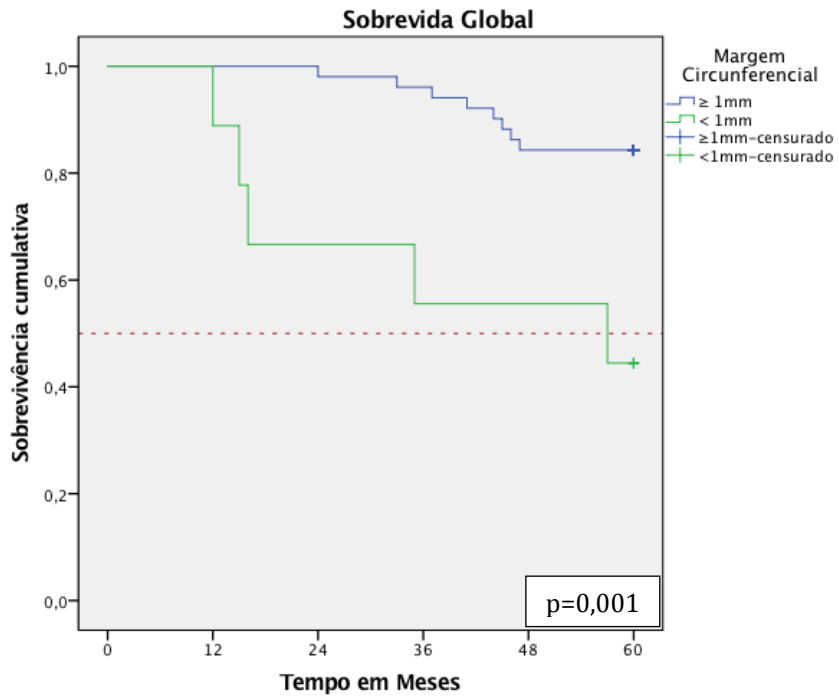


Gráfico 5.20: Curvas de SG conforme margem circunferencial: > 1mm (azul) vs ≤ 1mm (verde)

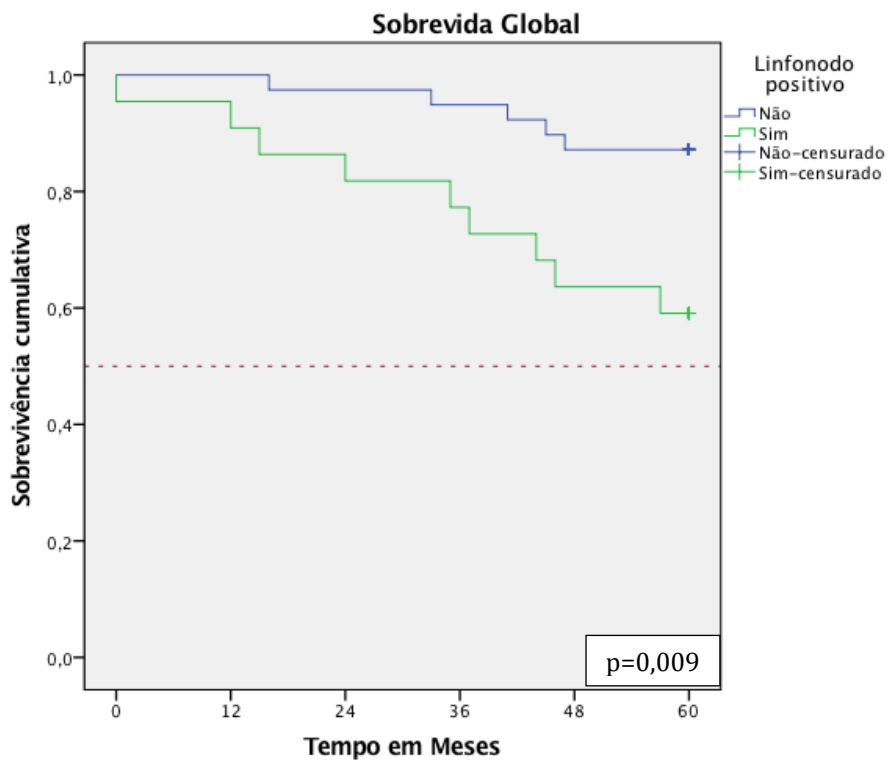


Gráfico 5.21: Curvas de SG conforme acometimento linfonodal ao estudo patológico: não (azul) vs sim (verde)

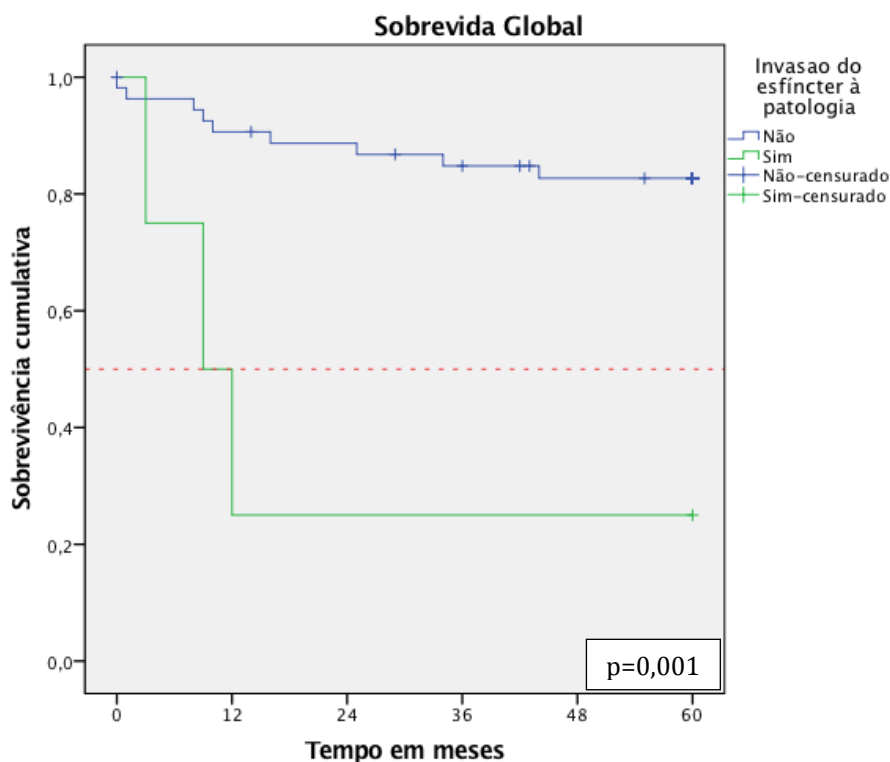


Gráfico 5.22: Curvas de SG conforme acometimento linfonodal ao estudo patológico: não (azul) vs sim (verde)

Tabela 5.14: Comparação das Médias de tempo de Sobrevivência Global quanto às Variáveis de Imunohistoquímica pelo método de Log-Rank

Variável	Estimativa em meses	Desvio Padrão	Lim. inferior	Lim. superior	p
EPHA4 (mediana)					
Não	50,071	3,146	43,906	56,237	0,030
Sim	56,571	2,026	52,601	60,542	
EPHA4 (média)					
Não	47,684	4,292	39,272	56,097	0,015
Sim	56,216	1,710	52,865	59,567	
EPHA4-fosforilado (média)					
Não	53,636	2,368	48,996	58,277	0,655
Sim	52,909	2,843	47,337	58,481	
MSH6					
Não	48,917	5,764	37,618	60,215	0,336
Sim	54,395	1,868	50,733	58,057	
MSH2					
Não	49,500	6,725	36,319	62,681	0,877
Sim	54,022	1,837	50,422	57,622	
MLH1					
Não	50,500	6,998	36,784	64,216	0,860
Sim	53,792	1,905	50,059	57,525	

Variável	Estimativa em meses	Desvio Padrão	Lim. inferior	Lim. superior	p
PMS1 (média)					
Não	50,118	4,655	40,994	59,241	0,863
Sim	54,718	1,823	51,145	58,291	
MMRd					
Não	53,324	2,116	49,080	57,569	0,881
Sim	52,944	3,967	45,169	60,720	
Geral	53,321	1,920	49,557	57,086	

Legenda: MMRd: imuno-histoquímica negativa para pelo menos 01 dos 4 anticorpos de MMR (*Mismatch Repair genes*).

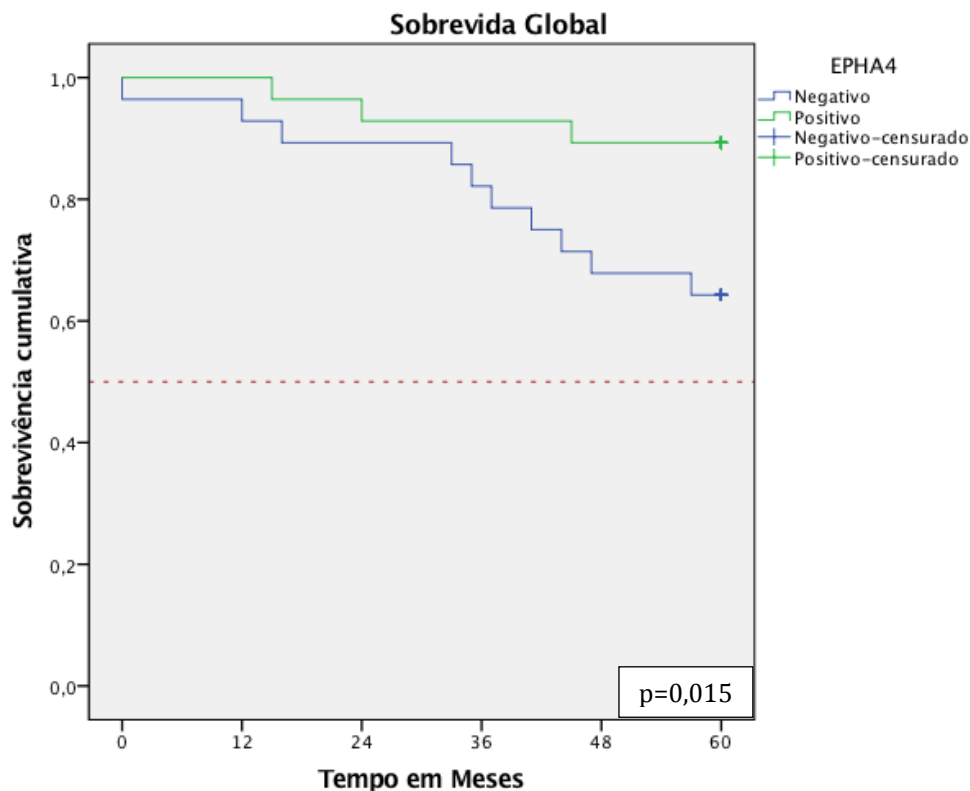


Gráfico 5.23: Curvas de SLD conforme positividade ao anticorpo EPHA4: negativo (azul) vs positivo (verde)

5.5 AVALIAÇÃO DO RISCO DE RECIDIVA OU DE ÓBITO PELO MÉTODO DE COX

5.5.1 Fatores associados ao risco de recidiva

Nas tabelas 5.15 a 5.18 são apresentados os resultados de risco proporcional de recidiva (*Hazard Ratio*) para cada variável estudada, assim como intervalo de confiança e o valor de p. As variáveis foram divididas em: variáveis

demográficas e clínicas, variáveis do tratamento, variáveis anatomopatológicas e variáveis de IHQ.

Assim como no estudo das curvas de sobrevida livre de doença, 13 variáveis tiveram associação risco de recidiva ($p < 0,1$), e foram selecionadas para a análise multivariada. O Gráfico 5.24 mostra os resultados de *Hazard Ratio* e intervalos de confiança para recidiva de todas as variáveis em formato de *Forest Plot*.

Tabela 5.15: Estimativa de riscos proporcionais para recidiva quanto às variáveis demográficas e clínicas pelo método de Cox

Variável	Número total	Número de recidivas	% de recidivas	HR	IC	p
Idade >65 anos						
Não	40	10	25,0%	1,0		
Sim	21	10	47,6%	2,168	0,900-5,223	0,085
Gênero						
Masculino	33	10	30,3%	1,0		
Feminino	28	10	35,7%	1,135	0,472-2,729	0,777
Cor de pele						
Branca	47	16	34,0%	1,0		
Não Branca	14	4	28,5%	0,822	0,275-2,460	0,726
IMC > 30						
Não	46	13	28,2%	1,0		
Sim	15	7	46,6%	1,874	0,746-4,706	0,181
CEA > 5,5 na Triagem						
Não	26	6	23,0%	1,0		
Sim	34	13	38,2%	1,894	0,719-4,985	0,196
Reto Inferior						
Não	31	7	22,5%	1,0		
Sim	30	13	43,3%	2,274	0,906-5,713	0,080
Estádio Clínico na triagem						
2	26	8	30,7%	1,0		
3	35	12	34,2%	1,203	0,491-2,945	0,686
Depósito Tumoral - RM						
Não	44	12	27,2%	1,0		
Sim	17	8	47,0%	2,136	0,872-5,235	0,097
IVEM grandes vasos						
Não	41	9	21,9%	1,0		
Sim	20	11	55,0%	3,518	1,451-8,528	0,005
IVEM qualquer grau						
Não	31	8	25,8%	1,0		
Sim	30	12	40,0%	1,872	0,764-4,588	0,170
Acometimento do esfíncter - RM						
Não	36	9	25,0%	1,0		
Sim	25	11	44,0%	1,853	0,767-4,479	0,171

Legenda: HR: *Hazard Rate*; IC: Intervalo de confiança; IMC: Índice de Massa Corpórea; CEA: antígeno carcinoembrionário; RM: Ressonância Magnética; IVEM: Invasão Venosa Extramural. Em negrito, os valores de p inferiores a 0,10.

Tabela 5.16: Estimativa de riscos proporcionais para recidiva quanto às variáveis do tratamento pelo método de Cox

Variável	Número total	Número de recidivas	% de recidivas	HR	IC	p
Grupo de Tratamento						
5-Fu/Lv	30	10	33,3	1,0		
Capecitabina	31	10	32,2	0,889	0,370-2,197	0,792
Downstaging						
Não	23	14	60,8%	1,0		
Sim	37	5	13,5%	0,147	0,053-0,412	<0,001
Regressão LN à RM						
Não	18	10	55,5%	1,0		
Sim	18	3	16,6%	0,231	0,063-0,843	0,026
Regressão Variável T						
Não	46	16	34,7%	1,0		
Sim	15	4	26,6%	0,734	0,245-2,196	0,580
CEA >3,5 após tratam.						
Não	49	14	28,5%	1,0		
Sim	12	6	50,0%	2,171	0,833-5,659	0,113
Completo Adjuvância						
Não	10	8	80,0%	1,0		
Sim	51	12	23,5%	0,124	0,049-0,312	<0,001
Intervalo de tempo da RXT para Cirurgia						
< 70 dias	30	8	26,6%	1,0		
> 70 dias	30	11	36,6%	2,770	0,633-12,123	0,176

Legenda: HR: Hazard Rate; IC: Intervalo de Confiança; 5-Fu/Lv: 5-Fluorouracil/leucovorin; LN; Linfonodo; RM: Ressonância Magnética; CEA: antígeno carcino-embriônico; RXT: Radioterapia. Em negrito, os valores de p inferiores a 0,10.

Tabela 5.17: Estimativa de riscos proporcionais para recidiva quanto às variáveis anatomopatológicas pelo método de Cox

Variável	Número total	Número de recidivas	% de recidivas	HR	IC	p
MRC						
Não	50	11	22,0%	1,0		
Sim	10	8	80,0%	6,310	2,537-15,698	<0,001
Linfonodo Positivo						
Não	39	7	17,9%	1,0		
Sim	21	13	61,9%	4,610	1,831-11,605	0,001
Invasão do Esfíncter						
Não	55	15	27,2%	1,0		
Sim	4	3	75,0%	4,602	1,303-16,262	0,018
Estadiamento patológico						
2 a 4	38	16	42,1%	1,0		
0 e 1	22	3	13,6%	0,272	0,079-0,934	0,039
Mandard						
3 a 5	40	15	37,5%	1,0		
1 e 2	20	4	20,0%	0,458	0,152-1,381	0,165

Variável	Número total	Número de recidivas	% de recidivas	HR	IC	p
Mandard 1 (pRC)						
Não	50	18	36,0%	1,0		
Sim	10	1	10,0%	0,237	0,032-1,779	0,162
Invasão Vascular						
Não	55	17	30,9%	1,0		
Sim	5	2	40,0%	1,405	0,324-6,088	0,650
Invasão Linfática						
Não	53	17	32,0%	1,0		
Sim	7	2	28,5%	0,827	0,191-3,582	0,800
Grau de EMT						
2 e 3	57	18	31,5%	1,0		
1	3	1	33,3%	1,231	0,164-9,228	0,840

Legenda: HR: *Hazard Ratio*; IC: Intervalo de confiança; MRC: Margem Radial Comprometida (<1mm); pCR: resposta patológica completa; EMT: Excisão Mesorretal Total. p: valor de p. Em negrito, os valores de p inferiores a 0,10.

Tabela 5.18: Estimativa de riscos proporcionais para recidiva quanto às variáveis de Imunohistoquímica pelo método de Cox

Variável	Número total	Número de recidivas	% de recidivas	HR	IC	p
EphA4 (mediana)						
Não	31	13	86,6%	1,0		
Sim	24	4	16,6%	0,251	0,082-0,772	0,016
EphA4 (média)						
Não	19	9	47,3%	1,0		
Sim	37	8	21,6%	0,380	0,146-0,986	0,047
EphA4-fosforilado						
Não	22	10	45,4%	1,0		
Sim	33	7	21,2%	0,422	0,161-1,111	0,081
MSH6						
Não	12	5	41,6%	1,0		
Sim	43	12	27,9%	0,591	0,208-1,679	0,323
MSH2						
Não	10	2	20,0%	1,0		
Sim	45	15	33,3%	1,688	0,386-7,383	0,487
MLH1						
Não	8	2	25,0%	1,0		
Sim	48	16	33,3%	1,254	0,288-5,456	0,763
PMS1						
Não	17	6	35,2%	1,0		
Sim	39	12	30,7%	0,796	0,298-2,122	0,648
MMRd						
Não	45	14	31,1%	1,0		
Sim	10	3	30,0%	0,901	0,259-3,135	0,869

Legenda: HR: *Hazard Ratio*; IC: Intervalo de confiança; MMRd: imuno-histoquímica negativa para pelo menos 01 dos 4 anticorpos de MMR (*Mismatch Repair genes*). p: valor de p. Em negrito, os valores de p inferiores a 0,10.

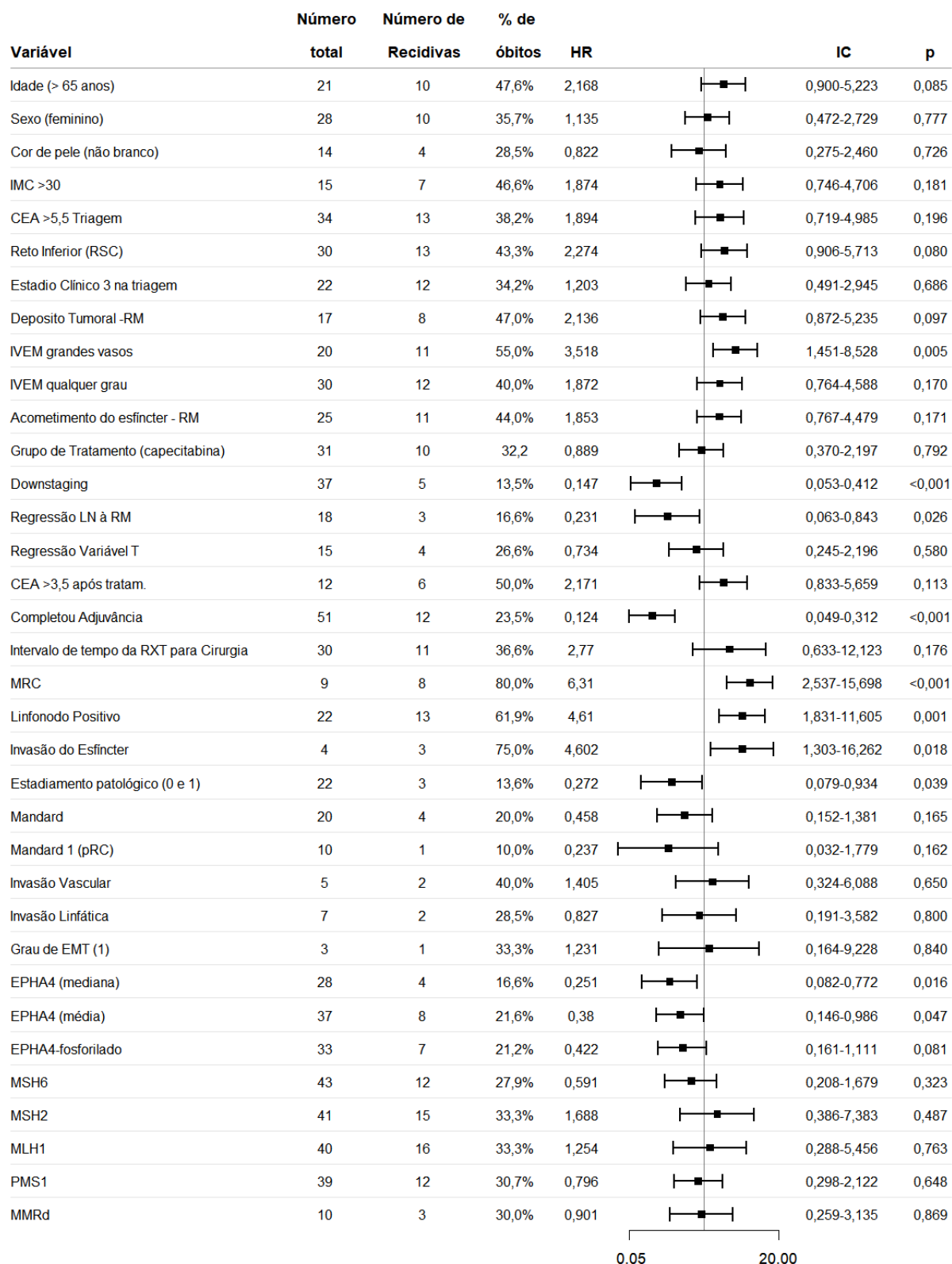


Gráfico 5.24: *Forest Plot* ilustrando os valores de *Hazard Ratio* e intervalos de confiança para todas as variáveis quanto ao risco proporcional de recidiva

5.5.2 Fatores associados ao risco de óbito

Nas tabelas 5.19 a 5.22 são apresentados os resultados de risco proporcional de óbito (*Hazard Ratio*) para cada variável estudada, assim como intervalo de confiança e o valor de p. As variáveis foram divididas em: variáveis demográficas e clínicas, variáveis do tratamento, variáveis anatomopatológicas e variáveis de IHQ.

Assim como no estudo das curvas de sobrevida global, 10 variáveis tiveram associação risco de recidiva ($p < 0,1$), e foram selecionadas para a análise multivariada.

O Gráfico 5.25 mostra os resultados de *Hazard Ratio* e intervalos de confiança para óbito de todas as variáveis em formato de *Forest Plot*.

Tabela 5.19: Estimativa de riscos proporcionais para óbito quanto às variáveis demográficas e clínicas pelo método de Cox

Variável	Número total	Número de óbitos	% de óbitos	HR	IC	p
Idade >65 anos						
Não	40	4	10,0%	1,0		
Sim	21	10	47,6%	5,927	1,853-18,957	0,003
Gênero						
Masculino	33	6	18,1%	1,0		
Feminino	28	8	40,0%	1,680	0,583-4,844	0,337
Cor de pele						
Branco	47	11	23,4%	1,0		
Não Branco	14	3	21,4%	0,948	0,264-3,399	0,934
IMC >30						
Não	46	10	21,7%	1,0		
Sim	15	4	26,6%	1,139	0,357-3,633	0,826
CEA >5,5 Triagem						
Não	26	4	15,3%	1,0		
Sim	34	9	26,4%	1,948	0600-6,330	0,267
Reto Inferior (RSC)						
Não	31	4	12,9%	1,0		
Sim	30	10	33,3%	2,850	0,893-9,026	0,077
Estádio Clínico (triagem)						
2	38	10	26,3%	1,0		
3	22	3	13,6%	2,181	0,600-7,928	0,236
Deposito Tumoral -RM						
Não	44	8	18,1%	1,0		
Sim	17	6	35,2%	2,279	0,790-6,575	0,128
IVEM grandes vasos						
Não	41	6	14,6%	1,0		
Sim	20	8	40,0%	3,198	1,108-9,229	0,032

Variável	Número total	Número de óbitos	% de óbitos	HR	IC	p
IVEM qualquer grau						
Não	31	5	16,1%	1,0		
Sim	30	9	30,0%	2,104	0,675-6,012	0,210
Acometimento do esfíncter - RM						
Não	36	7	19,4%	1,0		
Sim	25	7	28,0%	1,441	0,505-4,108	0,495

Legenda: HR: *Hazard Ratio*; IC: Intervalo de confiança; IMC: Índice de Massa Corpórea; CEA: antígeno carcino-embriônico; RM: Ressonância Magnética; IVEM: Invasão Venosa Extramural; p: valor de p. Em negrito, os valores de p inferiores a 0,10.

Tabela 5.20: Estimativas de riscos proporcionais para óbito quanto às variáveis de tratamento pelo método de Cox

Variável	Número total	Número de óbitos	% de óbitos	HR	IC	p
Grupo de Tratamento						
5-Fu	30	9	30,0%	1,0		0,253
Capecitabina	31	5	16,1%	0,528	0,177-1,578	
Downstaging						
Não	23	10	43,4%	1,0		0,003
Sim	37	3	8,1%	0,143	0,039-0,522	
Regressão LN à RM						
Não	18	7	38,8%	1,0		0,103
Sim	18	2	11,1%	0,264	0,053-1,308	
Regressão Variável T						
Não	46	10	21,7%	1,0		0,734
Sim	15	4	26,6%	1,223	0,383-3,901	
CEA >3,5 após tratam.						
Não	49	10	20,4%	1,0		0,269
Sim	12	4	33,3%	1,924	0,603-6,140	
Completo Adjuvância						
Não	10	6	60,0%	1,0		0,002
Sim	51	8	15,6%	0,193	0,067-0,558	
Intervalo de tempo da RXT para Cirurgia						
< 70 dias	30	7	23,3%	1,0		0,750
>70 dias	30	6	20,0%	0,838	0,282-2,493	

Legenda: HR: *Hazard Ratio*; IC: Intervalo de Confiança; 5-Fu/Lv: 5-Fluorouracil/leucovorin; LN; Linfonodo; RM: Ressonância Magnética; CEA: antígeno carcino-embriônico; RXT: Radioterapia; p: valor de p. Em negrito, os valores de p inferiores a 0,10.

Tabela 5.21: Estimativas de riscos proporcionais para óbito quanto às variáveis anatomopatológicas pelo método de Cox

Variável	Número total	Número de óbitos	% de óbitos	HR	IC	p
MRC						
Não	51	8	15,6%	1,0		
Sim	9	5	55,5%	5,155	1,681-15,810	0,004
Linfonodo Positivo						
Não	39	5	12,8%	1,0		
Sim	22	9	40,9%	3,869	1,295-11,559	0,015
Invasão do Esfíncter						
Não	55	9	16,3%	1,0		
Sim	4	3	75,0%	7,264	1,948-27,088	0,003
Estadiamento patológico						
2 a 4	38	10	26,3%	1,0		
0 e 1	22	3	13,6%	0,459	0,126-1,667	0,236
Mandard						
3 a 5	40	9	22,5%	1,0		
1 e 2	20	4	20,0%	0,844	0,260-2,743	0,779
Mandard 1 (pRC)						
Não	50	11	22,0%	1,0		
Sim	10	2	20,0%	0,830	0,184-3,744	0,808
Invasão Vascular						
Não	55	11	20,0%	1,0		
Sim	5	2	40,0%	1,986	0,440-8,964	0,372
Invasão Linfática						
Não	57	12	21,0%	1,0		
Sim	7	1	14,2%	0,556	0,072-4,280	0,573
Grau de EMT						
2 e 3	57	12	21,0%	1,0		
1	3	1	33,3%	1,944	0,252-14,975	0,523

Legenda: HR: *Hazard Ratio*; IC: Intervalo de confiança; MRC: Margem Radial Comprometida (<1mm); pCR: resposta patológica completa; EMT: Excisão Mesorretal Total; p: valor de p. Em negrito, os valores de p inferiores a 0,10.

Tabela 5.22: Estimativas de riscos proporcionais para óbito quanto às variáveis de imunohistoquímica pelo método de Cox

Variável	Número total	Número de óbitos	% de óbitos	HR	IC	p
EPHA4 (mediana)						
Não	28	10	35,7%	1,0		
Sim	28	3	10,7%	0,265	0,073-0,962	0,044
EPHA4 (média)						
Não	19	8	42,1%	1,0		
Sim	37	5	13,5%	0,274	0,089-0,837	0,023
EPHA4-fosforilado						
Não	22	6	27,2%	1,0		
Sim	33	7	21,2%	0,780	0,262-2,324	0,656
MSH6						
Não	12	4	25,0%	1,0		
Sim	43	9	20,9%	0,565	0,174-1,836	0,342
MSH2						
Não	14	2	14,2%	1,0		
Sim	41	11	26,8%	1,852	0,411-8,369	0,422
MLH1						
Não	16	3	18,7%	1,0		
Sim	40	10	25,0%	1,348	0,371-4,900	0,650
PMS1						
Não	17	4	23,5%	1,0		
Sim	39	9	23,0%	0,901	0,278-2,928	0,863
MMRd						
Não	45	11	24,4%	1,0		
Sim	10	2	20,0%	0,780	0,173-3,520	0,746

Legenda: HR: *Hazard Ratio*; IC: Intervalo de confiança; MMRd: imuno-histoquímica negativa para pelo menos 01 dos 4 anticorpos de MMR (*Mismatch Repair genes*); p: valor de p. Em negrito, os valores de p inferiores a 0,10.

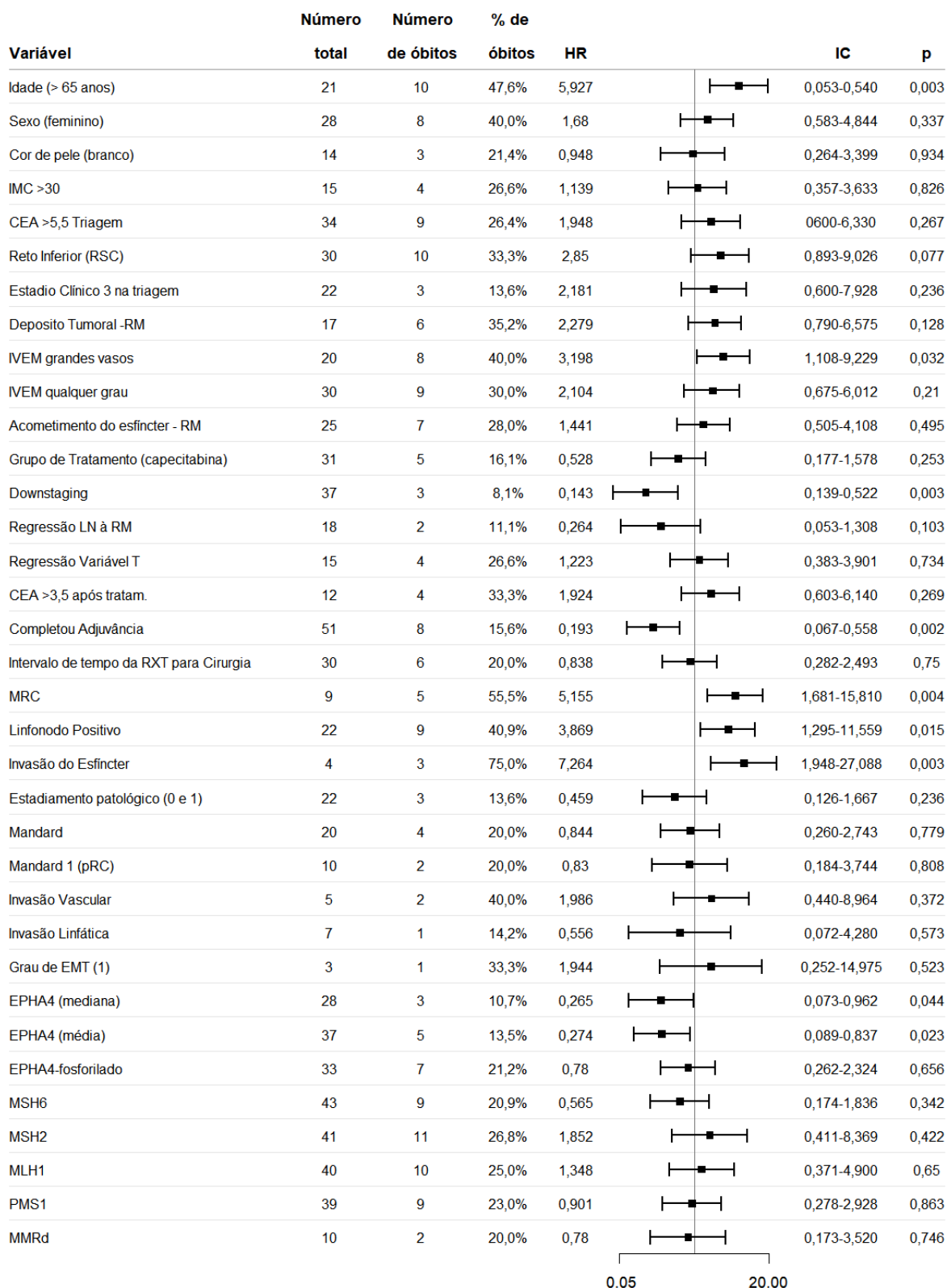


Gráfico 5.25: *Forest Plot* ilustrando os valores de *Hazard Ratio* e intervalos de confiança para todas as variáveis quanto ao risco proporcional de óbito

Em seguida o método de Cox foi utilizado para identificação de variáveis independentes associadas a risco de recorrência e óbito. Para isso foram selecionadas todas as variáveis com p menor que 0,10 para entrarem no modelo. Apenas as variáveis que se mantiveram com p inferior a 0,05 permaneceram no modelo final, e foram consideradas, portanto, variáveis independentes. Nas tabelas 5.23 e 5.24 encontram-se as variáveis independentes quanto ao risco de recidiva e óbito, respectivamente.

Tabela 5.23: Variáveis independentes associadas a risco proporcional de recidiva pelo método de Cox

Variável	Número total	Número de recidivas	% de recidivas	HR ajustado	IC	p
Downstaging						
Não	23	14	60,8%	1,0		
Sim	37	5	13,5%	0,086	0,027-0,275	<0,001
IVEM						
Não	41	9	21,9%	1,0		
Sim	20	11	55,0%	7,470	2,566-21,746	<0,001

Legenda: HR: *Hazard Ratio*; IC: Intervalo de Confiança; p: valor de p. Em negrito, os valores de p inferiores a 0,10.

Tabela 5.24: Variáveis independentes associadas a risco proporcional de óbito pelo método de Cox

Variável	Número total	Número de óbitos	% de óbitos	HR ajustado	IC	p
Idade						
< 65 anos	34	3	8,8%	1,0		
≥ 65 anos	27	11	40,7%	4,081	1,208-13,674	0,023
Downstaging						
Não	23	10	43,4%	1,0		
Sim	37	3	8,1%	0,223	0,057-0,874	0,031
MRC						
≥ 1mm	51	8	15,6%	1,0		
< 1mm	9	5	55,5%	3,414	1,060-10,995	0,040

Legenda HR: *Hazard Ratio*; IC: Intervalo de Confiança. MRC: margem radial comprometida (<1mm); p: p-valor. Em negrito, os valores de p inferiores a 0,10.

5.6 QUALIDADE DE VIDA E AVALIAÇÃO DE INCONTINÊNCIA

Dados de 61 pacientes estavam disponíveis no T0, 60 no T1, 57 no T2, 51 no T3 e 37 no T4. Razões para não preenchimento dos questionários em um dado momento foram morte (n = 14), progressão da doença (n = 6), não adesão ao seguimento (n = 3) e desejo de abandonar o estudo (n = 2). A tabela 5.25 mostra o número de pacientes disponíveis em cada escala em 5 momentos.

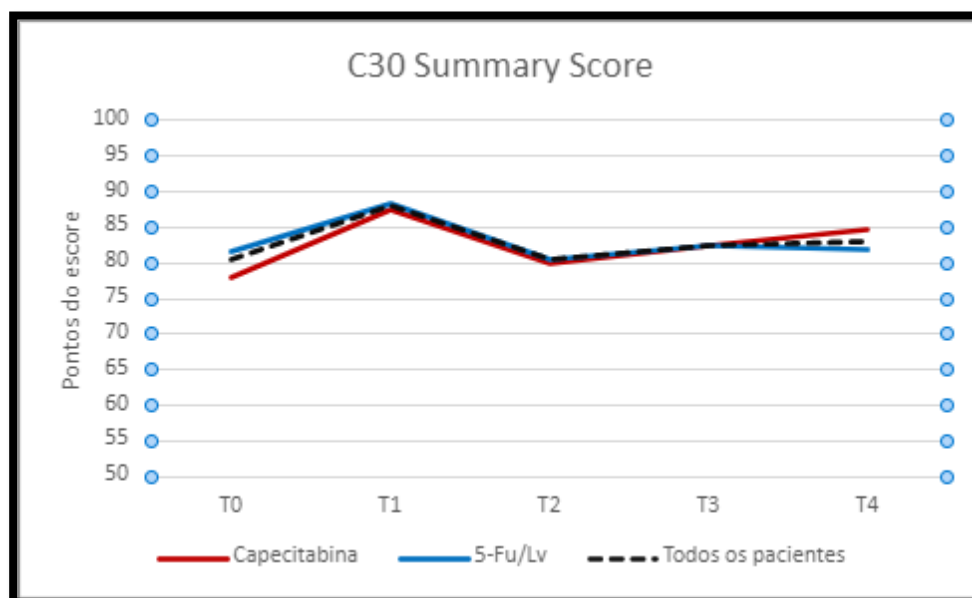
A tabela 5.26 apresenta os escores médios de C30 e CR38 em todos os domínios, incluindo o Escore Sumário C30 (C30SumScore). A tabela 5.27 mostra a comparação dos escores de QV e o C30 entre o Grupo 1 (capecitabina) e o Grupo 2 (5-Fu/Lv) antes (T0) e após o tratamento neoadjuvante (T1). No T0, os pacientes do Grupo 1 relataram mais constipação e insônia (> 10 pontos de diferença média), mas relataram melhor estado geral de saúde (p = 0,33). Após o tratamento neoadjuvante, nenhuma diferença na qualidade de vida entre pacientes recebendo capecitabina ou 5-Fu/Lv foi mostrada em qualquer escore, incluindo o C30SumScore.

O próximo passo foi comparar a QV entre os cinco momentos distintos do tratamento, cujos resultados são apresentados na tabela 5.28. Após a QRTneo (T1), houve melhora significativa nos dois escores funcionais (rotina e social) e redução nos 10 escores dos sintomas (fadiga, dor, perda de apetite, náusea, constipação, diarreia, problemas gastrointestinais, perda de peso e problemas de defecação), redução de dificuldades financeiras e aumento do status de saúde global. O C30SumScore revelou uma diferença média de 7,5 pontos (p <0,001) comparando T1 à T0, o que confirma a melhora geral da QV após QRTneo. Comparando o T1 com o T2 (mediana de 5 semanas após a cirurgia, mínimo 3 semanas, máximo 15 semanas) notou-se uma diminuição nos escores das três escalas funcionais (Função Física, Função de Rotina e Função Social) e piora dos sintomas de fadiga, perda de apetite, náusea e diarreia e diminuição de 8 pontos na Escala de C30SumScore (p <0,001). Os escores C38 também demonstram níveis mais altos de perda de peso, efeitos colaterais de TC, problemas sexuais masculinos, problemas relacionados ao estoma, imagem corporal e baixo funcionamento sexual, o que significa que a qualidade de vida piorou em muitos domínios após a ressecção retal. Em T3, mediana de 10 meses após a cirurgia (mínimo 8, máximo 22), os pacientes tiveram melhora no funcionamento médio do papel e diminuição da perda de apetite, perda de peso e melhor funcionamento sexual. No entanto, a C30SumScore não

apresentou melhora significativa comparando T2 a T3. Comparando T3 a T4 (pelo menos um ano após a QT adjuvante e o fechamento do estoma, mediana de 39 meses após T3; mínimo 23 meses, máximo 52 meses), houve mais queixas de constipação e diarreia, compatíveis com a síndrome LAR e sem melhora significativa em qualquer escala funcional. *C30SumScore* foi quase idêntica (média de 83 pontos, $p = 0,993$) comparando esses dois momentos do tempo.

Comparando os escores de QV após a ressecção retal (T2) com a avaliação tardia em T4 (mediana de 49 meses de intervalo, mínimo de 34 meses, máximo de 60 meses), os pacientes referiram melhora nas escalas funcionais físicas e de rotina, menos fadiga e constipação, e mais diarreia (Tabela 5.29). O estado de saúde global também melhorou, mas o *C30SumScore* não demonstrou diferença significativa. O questionário C38 também revelou melhora nos problemas miccionais, perda de peso, imagem corporal e função sexual, o que corresponde a uma melhora geral nos aspectos gerais da qualidade de vida, com exceção dos sintomas relacionados à função intestinal.

O Gráfico 5.26 ilustra a variação temporal nas pontuações do *C30SumScore* para os dois grupos de tratamento nos cinco momentos de avaliação (T0 a T4). Grupo 1, linha em cor vermelha (Capecitabina); Grupo 2, linha em cor azul (5-Fu/Lv); e todos os pacientes, linha pontilhada.



Legenda 5-Fu/Lv: 5-Fluorouracil e Leucovorin.

Gráfico 5.26: Variação temporal nas pontuações do *C30SumScore* nos dois grupos de tratamento

Comparando os pacientes sobreviventes tardios antes do tratamento (T0) vs o último acompanhamento no T4 (mediana de 55,0 meses, mínimo 41 meses, máximo 65 meses), os pacientes relataram redução da dor, aumento do Status de Saúde Global no QLQ C30, mas no final do acompanhamento apresentaram mais efeitos colaterais da quimioterapia, mais problemas de defecação e problemas sexuais masculinos, e diminuição nas perspectivas futuras, avaliadas no questionário CR38 (Tabela 5.29).

Excluindo pacientes com estoma definitivo (n = 8), pacientes que não tiveram continuidade intestinal restabelecida (n = 4) e pacientes que tiveram recidivas (n = 16), 27 pacientes foram avaliados pelo escore de Wexner em T4 com média de 9,2 pontos (DP=4,1). Não houve diferença no escore médio de incontinência comparando ressecção interesfincteriana (RIE) à ressecção anterior de reto (RAR) (10,0 vs 9,1, p = 0,663). Assumindo o valor médio de Wexner como ponto de corte, não houve associação entre o nível de anastomose e o escore de incontinência ≥ 10 vs <10 (p=0,415). Pacientes com Escore de Wexner ≥ 10 apresentaram mais sintomas de diarreia (p = 0,006) e problemas de defecação (p = 0,004) nos escores de QV em T4 (Tabela 5.30).

Tabela 5.25: Número de respostas disponíveis para análise em cada escala

EORTC QLQ-C30	T0	T1	T2	T3	T4
	Válido	Falta/NA	Válido	Falta/NA	Válido
Função física	61	0	57	0	39
Função de rotina	61	0	56	1	39
Função cognitiva	61	0	56	1	39
Função emocional	61	0	56	1	39
Função social	61	0	57	0	39
Fadiga	61	0	55	2	39
Dor	61	0	56	1	39
Dispneia	60	1	56	1	39
Insônia	61	0	55	2	39
Perda de Apetite	60	1	56	1	38
Náusea	61	0	56	1	39
Constipação	61	0	55	2	39
Diarreia	60	1	57	0	39
Dificuldades financeiras	61	0	57	0	39
Estado de Saúde Global	61	0	56	1	39
EORTC CR38	T0	T1	T2	T3	T4
Válido	Falta/NA	Válido	Falta/NA	Válido	Falta/NA
Problemas miccionais	61	0	57	0	39
Problemas gastrointestinais	61	0	57	0	39
Perda de peso	60	1	57	0	38
Efeitos colaterais da QT	61	0	57	0	39
Problemas de defecação	56	5	1	56	26
Problemas sexuais masc.	30	31	18	39	12
Problemas sexuais fem.	10	51	3	54	4
Problemas com estoma	4	57	55	2	12
Imagem corporal	61	0	56	1	39
Perspectivas futuras	61	0	57	0	38
Funcionamento sexual	58	3	49	8	39
Satisfação sexual	35	26	15	42	11

NA: não avaliado. QT= quimioterapia

Tabela 5.26: Valores médios para todos os escores do EORTC QLQ-C30 e CR38

EORTC QLQ-C30	T0 (n = 61)	DP	T1 (N = 60)	DP	T2 (N = 58)	DP	T3 (N = 51)	DP	T4 (N = 39)	DP
Função física	87,5	14,9	87,4	13,9	79,7	21,3	79,9	19,6	86,3	15,3
Função de rotina	82,2	23,9	90,6	17,2	67,3	31,6	79,1	29,4	84,2	23,2
Função cognitiva	80,8	19,8	85,8	17,6	82,7	26,2	76,6	28,2	76,9	26,4
Função emocional	67,4	26,6	71,7	25,6	65,2	30,8	64,5	32,2	70,7	25,1
Função social	77,6	26,0	86,9	23,0	71,9	31,5	78,4	32,7	76,9	28,5
Fadiga	19,3	22,6	12,2	14,7	27,1	23,1	21,1	23,8	16,5	19,1
Dor	28,6	24,8	15,3	23,8	22,6	21,7	19,0	24,5	16,7	28,1
Dispneia	6,2	20,0	5,6	15,4	1,2	6,2	7,2	19,2	5,1	14,4
Insônia	21,5	33,8	16,4	25,8	25,5	31,4	27,5	38,7	20,5	27,2
Perda de Apetite	14,1	24,1	6,8	19,4	21,4	32,1	10,0	28,0	7,0	17,6
Náusea	3,3	8,0	0,3	2,2	2,4	6,7	4,9	15,0	2,6	9,0
Constipação	32,2	37,3	15,6	29,1	4,9	18,6	4,7	16,5	12,8	24,9
Diarreia	22,6	32,4	5,6	12,6	14,0	26,7	13,7	26,0	29,9	37,3
Dificuldades financeiras	35,6	38,8	24,4	34,6	33,3	37,3	26,1	36,1	27,4	37,4
Estado de Saúde Global	69,2	18,6	77,9	18,1	72,2	19,8	74,7	24,0	79,7	19,2
C30 SumScale	80,5	12,7	88,0	9,6	80,4	13,9	82,4	16,4	83,0	14,8
Problemas gastrointestinais	22,9	18,1	16,4	16,0	17,6	12,8	18,4	18,9	19,5	17,2
Perda de peso	37,3	45,9	15,8	27,2	42,7	34,4	17,0	31,5	10,5	22,1
Efeitos colaterais da QT	13,8	20,0	11,7	14,9	20,6	23,7	13,3	17,4	19,1	20,1
Problemas de defecação	36,5	18,0	18,7	16,0	19,1	NA	31,4	16,7	23,1	15,9
Problemas sexuais masc.	17,4	30,5	20,8	33,1	59,3	45,5	52,8	37,6	52,8	30,0
Problemas gastrointestinais	22,9	18,1	16,4	16,0	17,6	12,8	18,4	18,9	19,5	17,2
Problemas sexuais fem.	25,0	28,9	45,8	41,7	5,6	9,6	30,6	26,7	41,7	44,1
Problemas com estoma	21,4	18,4	33,4	30,4	37,2	25,8	35,9	25,7	33,7	24,8
EORTC CR38	T0 (n = 61)	DP	T1 (N = 60)	SD	T2 (N = 58)	SD	T3 (N = 51)	SD	T4 (N = 39)	SD
Imagem corporal	13,9	21,0	11,5	21,9	34,4	33,2	36,6	36,8	25,4	28,0
Perspectivas futuras	63,3	46,2	57,8	38,8	57,9	38,6	49,0	39,6	53,5	41,4
Funcionamento sexual	36,4	30,6	32,1	29,0	13,3	19,5	21,9	27,3	23,9	25,9
Satisfação sexual	70,0	23,9	63,3	26,3	26,7	38,2	35,2	37,0	42,4	30,2

DP: desvio padrão. QT: Quimioterapia. C30 SumScale: Escore sumário de C30

Tabela 5.27: Escores médios de QV do EORTC QLQ-C30 e CR38 comparando os Grupos 1 e 2 antes (T0) e após (T1) a QRTneo

EORTC QLQ-C30	T0			T1					
	Grupo 1 (n = 31)	Grupo 2 (n = 30)	p	Diferença Média	Grupo 1 (n = 31)	Grupo 2 (n = 29)	p	Diferença Média	
Função física	85,2	88,1	0,497	-2,9	87,5	87,4	0,963	0,2	
Função de rotina	79,6	82,8	0,624	-3,2	90,3	90,8	0,915	-0,5	
Função cognitiva	78,5	80,6	0,722	-2,1	85,5	86,2	0,876	-0,7	
Função emocional	68,2	64,3	0,585	3,9	73,4	69,8	0,593	3,6	
Função social	79,0	76,1	0,665	2,9	87,1	86,7	0,942	0,4	
Fadiga	22,7	18,5	0,506	4,2	14,7	9,6	0,180	5,1	
Dor	32,3	26,7	0,397	5,6	19,4	10,9	0,172	8,4	
Dispneia	8,9	6,7	0,715	2,2	7,5	3,4	0,304	4,1	
Insônia	30,1	17,8	0,184	12,3	13,3	19,5	0,360	-6,2	
Perda de Apetite	15,6	12,2	0,595	3,3	9,7	3,4	0,212	6,2	
Náusea	2,7	6,1	0,243	-3,4	0,5	0,0	0,338	0,5	
Constipação	39,8	23,3	0,085	16,4	16,1	14,9	0,875	1,2	
Diarreia	24,4	20,0	0,598	4,5	3,2	8,0	0,138	-4,8	
Dificuldades financeiras	38,7	34,4	0,676	4,3	23,7	25,3	0,857	-1,6	
Estado de Saúde Global	73,7	63,3	0,033	10,3	79,6	76,2	0,469	3,4	
C30SumScale	77,9	81,6	0,316	-3,6	87,6	88,4	0,744	-0,8	
	T0			T1					
EORTC CR38	Grupo 1 (n = 31)	Grupo 2 (n = 30)	p	Diferença Média	Grupo 1 (n = 31)	Grupo 2 (n = 29)	p	Diferença Média	
Problemas miccionais	36,9	37,0	0,980	-0,1	37,616	40,990	0,525	-3,4	
Problemas gastrointestinais	23,9	22,4	0,763	1,4	13,116	20,000	0,096	-6,9	
Perda de peso	37,8	36,7	0,925	1,1	11,823	19,541	0,274	-7,7	
Efeitos colaterais da QT	16,8	10,9	0,247	5,9	13,968	9,190	0,219	4,8	
Problemas de defecação	36,4	36,7	0,947	-0,3	15,996	22,275	0,168	-6,3	
Problemas sexuais masc.	14,4	22,2	0,464	-7,8	8,340	30,213	0,104	-21,9	
Problemas sexuais fem.	30,0	10,0	0,242	20,0	50,000	27,767	0,467	22,2	
Problemas com estoma	23,8	14,3	0,742	9,5	4,455	0,166	0,128	4,3	
Imagem corporal	14,3	15,9	0,790	-1,6	12,545	10,341	0,701	2,2	
Perspectivas futuras	60,2	67,8	0,526	-7,6	51,610	64,362	0,205	-12,8	
Funcionamento sexual	38,5	31,6	0,392	6,9	27,789	36,307	0,281	-8,5	
Satisfação sexual	51,7	60,0	0,508	-8,3	66,668	60,605	0,621	6,1	

QV: qualidade de vida; QRTneo: quimiorradioterapia neoadjuvante; QT: quimioterapia; C30SumScale: Escore sumário de C30. Diferenças ≥ 10 pontos nas médias dos escores foram exibidos em negrito.

Tabela 5.28: Comparação longitudinal dos escores médios do EORTC QLQ-C30 e CR38: T0 vs T1; T1 vs T2; T2 vs T3; T3 vs T4

EORTC QLQ-C30		T0	T1	p	T1	T2	p	T2	T3	p	T3	T4	p
Função física		87,5	87,4	0,976	87,7	78,7	0,005	78,2	80,0	0,554	80,8	86,1	0,083
Função de rotina		82,2	90,5	0,001	89,9	67,3	<0,001	67,9	79,3	0,031	81,6	84,2	0,580
Função cognitiva		80,8	85,8	0,092	86,0	82,7	0,305	82,0	79,6	0,548	78,9	76,3	0,430
Função emocional		67,3	71,6	0,166	71,6	65,2	0,103	64,5	65,3	0,821	66,9	70,2	0,384
Função social		78,8	86,1	0,024	87,4	71,9	<0,001	69,9	78,4	0,127	80,3	77,2	0,559
Fadiga		19,3	12,2	0,020	12,5	27,1	<0,001	27,6	20,8	0,060	21,0	17,0	0,283
Dor		28,6	15,2	0,001	15,5	22,6	0,049	21,0	19,0	0,635	21,0	17,1	0,470
Dispneia		6,2	5,6	0,765	4,8	1,2	0,057	1,3	6,6	0,073	4,4	5,3	0,744
Insônia		21,4	16,3	0,275	17,6	25,5	0,041	26,0	27,3	0,793	26,3	21,1	0,310
Perda de Apetite		14,1	6,7	0,041	7,1	21,4	0,002	22,0	10,0	0,011	11,7	7,2	0,376
Náusea		3,3	0,2	0,007	0,3	2,4	0,033	2,6	5,0	0,197	4,8	2,6	0,169
Constipação		32,2	15,5	0,002	13,9	4,9	0,062	5,5	4,8	0,784	4,5	12,6	0,037
Diarreia		12,5	4,1	<0,001	5,9	13,7	0,036	13,7	13,7	0,999	14,9	30,7	0,043
EORTC QLQ-C30		T0	T1	p	T1	T2	p	T2	T3	p	T3	T4	p
Dificuldades financeiras		35,5	24,4	0,016	25,6	32,1	0,188	36,6	26,4	0,062	24,6	28,1	0,586
Estado de Saúde Global		69,1	77,9	0,001	77,4	73,5	0,204	72,0	74,6	0,516	75,4	79,6	0,257
C30SumScale		80,5	88,0	<0,001	88,0	80,4	<0,001	79,8	82,4	0,194	83,0	83,0	0,993
EORTC CR38		T0	T1	p	T1	T2	p	T2	T3	p	T3	T4	p
Problemas miccionais		36,8	39,2	0,407	39,5	43,2	0,470	44,2	40,0	0,275	39,8	33,6	0,111
Problemas gastrointestinais		22,8	16,4	0,038	15,8	17,2	0,565	17,9	18,4	0,859	16,8	19,9	0,284
Perda de peso		33,3	15,5	0,001	14,9	42,3	<0,001	42,4	16,9	<0,001	16,2	10,8	0,404
Efeitos colaterais da QT		13,7	11,6	0,459	12,1	19,5	0,011	20,6	13,3	0,042	14,3	18,7	0,279
Problemas de defecação		36,5	18,6	<0,001	4,8	19,0	NA	19,0	9,5	NA	20,6	26,2	0,605
Problemas sexuais masc.		15,0	21,4	0,650	17,7	56,9	0,009	63,1	52,4	0,409	55,0	48,3	0,495
Problemas sexuais fem.		25,0	45,8	0,564	100,0	0,0	NA	16,7	50,0	Na	50,0	75,0	0,204
Problemas com estoma		21,4	33,3	0,239	28,6	25,7	<0,001	38,4	36,1	0,511	35,5	36,8	0,867
Imagem corporal		13,8	11,4	0,474	11,7	34,4	<0,001	37,4	36,6	0,886	37,4	26,0	0,075
Perspectivas futuras		59,8	58,1	0,344	57,1	57,1	0,999	60,7	49,0	0,051	50,5	52,3	0,800
Funcionamento sexual		36,3	32,1	0,155	33,7	13,5	<0,001	14,2	26,2	0,003	24,8	25,2	0,927
Satisfação sexual		70,0	63,3	0,214	61,9	33,3	0,058	25,0	37,5	0,197	50,0	44,4	0,694

NA: não aplicável devido a número insuficiente de respostas do paciente. QT= quimioterapia. C30SumScale: Escore sumário de C30Os valores estatísticos significantes foram exibidos em negrito.

Tabela 5.29: Comparação longitudinal dos escores médios do EORTC C30 e C38: T0 vs T4 e T2 vs T4

EORTC QLQ-C30	T0	T4	Diferença Média	p	T2	T4	Diferença Média	p
Função física	86,8	86,3	0,5	0,882	78,6	86,8	- 8,2	0,014
Função de rotina	79,9	84,2	- 4,3	0,480	65,8	83,8	- 18,0	0,001
Função cognitiva	78,2	76,9	1,3	0,745	81,6	78,1	3,5	0,359
Função emocional	62,6	70,7	- 8,1	0,113	68,3	71,3	- 3,0	0,504
Função social	74,4	76,9	- 2,6	0,681	73,9	76,9	- 3,0	0,571
Fadiga	20,4	16,5	3,8	0,327	30,3	15,0	15,3	0,002
Dor	28,2	16,7	11,5	0,030	24,1	16,2	7,9	0,110
Dispneia	9,7	5,3	4,4	0,360	1,8	4,4	- 2,6	0,262
Insônia	21,4	20,5	0,9	0,888	29,8	21,1	8,8	0,177
Perda de Apetite	12,3	7,0	5,3	0,083	22,8	7,0	15,8	0,006
Náusea	5,6	2,6	3,0	0,197	3,1	2,6	0,4	0,711
EORTC QLQ-C30	T0	T4	Diferença Média	p	T2	T4	Diferença Média	p
Constipação	23,1	12,8	10,3	0,090	4,5	13,5	- 9,0	0,031
Diarreia	20,2	29,8	- 9,7	0,195	13,7	29,9	- 16,2	0,015
Dificuldades financeiras	35,9	27,3	8,5	0,223	34,2	27,4	6,8	0,221
Estado de Saúde Global	63,7	79,7	- 16,0	<0,001	71,5	80,3	- 8,8	0,013
C30SumScale	80,1	83,3	- 3,2	0,229	79,3	83,3	- 4,0	0,105
EORTC CR38	T0	T4	Diferença Média	p	T2	T4	Diferença Média	p
Problemas miccionais	38,2	35,3	2,8	0,558	45,9	35,3	10,5	0,028
Problemas gastrointestinais	21,6	19,5	2,0	0,523	17,1	19,5	- 2,5	0,355
Perda de peso	34,2	10,5	23,7	<0,001	40,4	10,5	29,8	<0,001
Efeitos colaterais de quimioterapia	10,2	19,1	- 8,8	0,010	17,2	19,1	- 1,8	0,617
Problemas de defecação	31,0	21,9	9,1	0,007	19,0	19,0	4,2	0,842
Problemas sexuais masculinos	11,1	52,8	- 41,7	0,006	52,1	47,9	- 4,3	0,468
Problemas sexuais femininos	16,7	16,7	NA	NA	-	-	NA	NA
Problemas relacionados com o estoma	-	-	NA	NA	29,4	33,7	8,8	0,124
Imagem corporal	15,7	25,4	8,1	0,150	35,2	25,4	- 14,1	0,002
Perspectivas futuras	70,2	53,5	25,0	0,048	62,3	53,5	26,7	0,099
Funcionamento sexual	33,3	25,2	2,8	0,558	14,1	28,3	10,5	0,028
Satisfação sexual	66,7	41,7	2,0	0,523	53,3	26,7	- 2,5	0,355

Os valores estatísticos significantes foram exibidos em negrito, assim como diferenças ≥ 10 pontos nas médias dos escores. C30SumScale: Escore sumário de C30Os valores estatísticos significantes foram exibidos em negrito.

Tabela 5.30: Escores médios de QV comparando pacientes com escore de Wexner <10 vs ≥ 10

EORTC QLQ-C30	Wexner<10	Wexner ≥10	Diferença Média	p
Função física	88,2	87,6	0,6	0,930
Função de rotina	91,0	79,8	11,3	0,250
Função cognitiva	85,9	71,4	14,5	0,140
Função emocional	75,0	65,5	9,5	0,354
Função social	89,8	73,8	15,9	0,140
Fadiga	11,1	19,8	-8,7	0,202
Dor	19,2	20,2	-1,0	0,935
Dispneia	5,1	7,1	-2,0	0,754
EORTC QLQ-C30	Wexner<10	Wexner ≥10	Diferença Média	p
Insônia	15,4	11,9	3,5	0,677
Perda de Apetite	2,6	5,1	-2,6	0,558
Náusea	1,3	4,8	-3,5	0,395
Constipação	15,4	14,3	1,1	0,906
Diarreia	15,4	52,4	-37,0	0,006
Dificuldades financeiras	25,6	28,6	-2,9	0,851
Estado de Saúde Global	84,6	70,8	13,8	0,077
C30SumScale	88,0	80,1	8,0	0,201
EORTC CR38	Wexner<10	Wexner ≥10	Diferença Média	p
Problemas Miccionais	25,6	38,9	-13,3	0,080
Problemas Gastrointestinais	15,9	27,1	-11,3	0,109
Perda de Peso	2,6	15,4	-12,8	0,105
Efeitos colaterais da QT	11,1	21,4	-10,3	0,187
Problemas de defecação	14,7	31,5	-16,9	0,004
Problemas sexuais masc.	46,7	50,0	-3,3	0,868
Problemas sexuais fem.	38,9	50,0	-11,1	0,874
Problemas com estoma	ND	NA	NA	NA
Imagem corporal	22,2	25,4	-3,2	0,779
Perspectivas futuras	50,0	59,5	-9,5	0,556
Funcionamento sexual	18,0	32,2	-14,2	0,179
Satisfação sexual	33,3	46,7	-13,3	0,524

QT: Quimioterapia. C30SumScale: Escore sumário de C30. Os valores estatísticos significantes foram exibidos em negrito, assim como diferenças ≥ 10 pontos nas médias dos escores.

6 DISCUSSÃO

6.1 RESPOSTA CLÍNICA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE

O tratamento do Câncer de Reto vem evoluindo, sobretudo nas duas últimas décadas, com incorporação de novas modalidades de tratamento e com a melhora do estadiamento utilizando exames de imagem. Dentre os objetivos que motivam interesse para investigação de novas modalidades podemos citar redução da toxicidade, comodidade de administração da quimioterapia, aumento da taxa de resposta, preservação esfinteriana, melhora da qualidade de vida, e redução das recorrências sistêmicas. Nesse contexto, o estudo INCAGI004 teve como objetivo principal avaliar se a capecitabina em substituição ao 5-Fu/Lv em *bolus* poderia aumentar a taxa de resposta clínica ao tratamento neoadjuvante.

Em relação ao objetivo primário deste estudo, observamos mais regressão da invasão da parede retal no grupo da capecitabina (35,4% vs 13,3%, $p = 0,042$), mas não diferença na regressão do estágio clínico (70,0% vs 53,3%, $p = 0,288$) provavelmente devido à falta de diferença na regressão da categoria N (acometimento linfonodal). Embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa, a diferença absoluta na taxa de resposta do grupo 1 foi 16,7% maior que do no grupo 2. A taxa de pRC comparando capecitabina com 5-Fu/Lv foi de 23,3% vs 10,0%, $p = 0,165$, mas não atingiu diferença estatística devido ao pequeno número de eventos, com uma diferença absoluta de 13,3%.

Um estudo retrospectivo coreano publicado em 2006 (KIM *et al.*, 2006) comparando os mesmos regimes que usamos no presente estudo sugeriu uma superioridade da capecitabina em termos de regressão do estágio clínico (86,7% vs 70,5%, $p = 0,007$), regressão do estágio T (61,1 vs 39,0% $p = 0,002$), regressão do número de LN suspeitos (87,5% vs 68,7%, $p = 0,005$), pCR (22,2% vs 11,4%, $p = 0,042$) e preservação esfinteriana (66,7% vs 42,1%, $p = 0,021$), neste caso considerando apenas pacientes com tumores a 5cm ou menos da MA estadiados por tomografia computadorizada.

Quando comparamos taxa de preservação esfinteriana do presente estudo com o estudo de Kim e colaboradores (2006), obtivemos resultado semelhante no grupo da capecitabina, 64,2% comparado a 66,7% no estudo coreano enquanto no braço do 5-Fu/Lv foi de 68,7% contra 42,1%.

Uma revisão retrospectiva publicada em 2008 combinou dados de estudos de fase I e II que incluíram resultados de 542 pacientes submetidos a QRTneo e encontrou maior taxa de pRC em pacientes tratados com capecitabina do que com 5-Fu/Lv (23% vs 13%, $p = 0,005$). A síndrome mão/pé foi mais frequente com a capecitabina e a diarreia grau III foi mais frequente durante o tratamento com 5-Fu (SAIF *et al.*, 2008) (nessa ocasião não haviam sido publicados resultados de ensaios clínicos randomizados). O primeiro estudo de fase III publicado comparando os dois regimes foi publicado em 2012, da Alemanha (HOFHEINZ *et al.*, 2012), e foi concebido para testar hipótese de não inferioridade em SG aos 5 anos no grupo da capecitabina versus 5-Fu/Lv. Um total de 401 pacientes foram incluídos de 2002 a 2007 em 35 instituições, mas alguns deles receberam terapia adjuvante (pós-operatória) em vez de tratamento neoadjuvante. Considerando apenas os 148 pacientes da coorte neoadjuvante, a taxa de pRC foi de 14% no grupo da capecitabina e 5% no grupo 5-Fu/Lv ($p = 0,09$). Como os grupos foram bem equilibrados na fase de pré-tratamento, o achado de mais tumores ypT0-T2 sugere uma maior regressão no estágio T no grupo da capecitabina ($p = 0,03$), e houve também uma tendência de regressão do estágio N ($p = 0,08$). A análise *post-hoc* foi capaz de demonstrar melhor SG e SLD em pacientes tratados com capecitabina, mas esse benefício poderia ser explicado pelo uso adicional de capecitabina na terapia adjuvante. Um segundo grande estudo randomizado, conduzido na América do Norte (NSABPR-04) (O'CONNELL *et al.*, 2014), incluiu pacientes com CR estágio II e III a menos de 12 cm da MA randomizados para receber QRTneo usando capecitabina (825 mg / m² 2x ao dia) ou 5-Fu infusional (1225 mg/m²). Uma alteração subsequente no protocolo criou mais dois grupos para a randomização, adicionando oxaliplatina à capecitabina e ao 5-Fu no regime neoadjuvante, criando no total quatro grupos de tratamento diferentes para comparação. Excluindo os dois grupos que usaram oxaliplatina, houve 474 pacientes tratados com 5-Fu e 466 com capecitabina. A adição de oxaliplatina não foi benéfica em relação à taxa de pRC (19,5% vs 17,8, $p = 0,42$) ou preservação do esfíncter (57,8% vs 61,0%, $p = 0,24$), e aumentou a toxicidade (diarreia grau 3 16,5% vs 6,9%, $p < 0,001$). Este estudo, entretanto, foi desenhado primariamente para avaliar os efeitos da adição de oxaliplatina ao tratamento neoadjuvante e não para comparar a eficácia da capecitabina isolada versus 5-Fu/Lv.

Uma metanálise recente abrangendo cinco estudos retrospectivos, três estudos prospectivos e dois estudos randomizados controlados, compilou dados de

757 pacientes tratados com 5-Fu/Lv neoadjuvante e 719 pacientes que utilizaram capecitabina na terapia neoadjuvante (ZOU; WANG; ZHANG, 2017). Esta análise não encontrou diferença na taxa de *downstaging* clínico (OR, 0,88; IC, 0,65-1,20; p = 0,416) ou resposta patológica completa (OR, 0,80; IC, 0,52-1,23; p = 0,304) para a capecitabina, considerando apenas ensaios prospectivos. A maioria dos estudos utilizou 5-Fu infusional, enquanto em nosso estudo usamos o regime de *bolus* por razões logísticas (dispensa cateteres de longa permanência), sendo que o esquema com infusão contínua de 5-Fu se mostrou mais eficaz que o 5-Fu em *bolus* como terapia adjuvante considerando SG e SLD no estudo Intergroup 0144 (KROOK *et al.*, 1991). Apesar disso, no cenário neoadjuvante, a utilização de 5-Fu/Lv em *bolus* é uma alternativa aceitável à infusão contínua e com resultados semelhantes, tendo sido preferida em países em desenvolvimento. Por exemplo, um estudo retrospectivo publicado em 2016 na Índia comparou 30 pacientes usando capecitabina versus 30 pacientes com 5-Fu/Lv em *bolus* (KUNHERI *et al.*, 2016). O plano de tratamento foi semelhante ao nosso, exceto pela dose de 5-Fu que foi maior, de 425 mg / m² enquanto utilizamos 350mg/ m², e a dose de RT variou de 46Gy a 50Gy. A taxa global de *downstaging* foi de 69% no grupo da capecitabina e 76% no grupo 5-Fu/Lv (P = 0,5), e a resposta patológica completa (pCR) foi de 24% no grupo da capecitabina e 20% no grupo 5-Fu/Lv (p = 0,7). Outro estudo retrospectivo recente da Arábia Saudita em 2018 comparou 35 pacientes tratados com capecitabina a 25 pacientes com 5-Fu/Lv de 2008 a 2011 (YONEY; ISIKLI, 2014). Eles não encontraram diferença na taxa de pRC entre os grupos, mas encontraram mais *downstaging* no estágio T com 5-Fu/Lv (60,0% versus 37,1%, p = 0,026), contrariamente à literatura que vinha demonstrando alguma superioridade com a capecitabina. Amostra pequena, ausência de randomização e variabilidade étnica podem justificar esses resultados conflitantes.

Uma informação relevante é que parte desses estudos foi realizada antes do estadiamento mais detalhado fornecido pela ressonância magnética, como evidenciado de forma convincente no estudo Mercury (TAYLOR *et al.*, 2008). No estudo INCAGI004, todos os pacientes foram submetidos à RM pré e pós-tratamento com técnica padronizada e revisados por dois radiologistas especialistas, o que garantiu uma avaliação mais precisa do estágio clínico.

Considerando todos os estudos clínicos citados, incluindo o nosso, há evidências suficientes para afirmar que a capecitabina é uma alternativa adequada

ao 5-Fu/Lv durante a QRTneo para CR; entretanto, não há comprovação de superioridade em relação ao *downstaging* clínico ou patológico.

Em relação à sobrevida, ao final de 60 meses de *follow-up* a SLD de nossos pacientes foi de 67%, sendo de 68% no grupo da capecitabina e de 67% com 5-Fu/Lv em bolus, sem diferença entre os grupos. Esta taxa de SLD foi semelhante aos três estudos randomizados mais importantes utilizando tratamento neoadjuvante em câncer de reto com radioterapia associada a fluoropirimidinas: o estudo alemão CAO/ARO/AIO-04 encontrou SLD de 68% utilizando 5-Fu/Lv infusional; o NSABP R-04 encontrou 66% de SLD para o grupo de 5-Fu/Lv e de 68% com capecitabina. O estudo CAO/ARO/AIO-04 encontrou 71% de SLD utilizando 5-Fu/Lv e 76% com a adição de oxaliplatina. Já um outro estudo alemão de Hofheinz e colaboradores publicado em 2012 comparando 5-Fu/Lv neoadjuvante e adjuvante à capecitabina apenas apresentou resultado de SLD em 3 anos, que foi de 67% com 5-Fu/Lv e de 75% com a capecitabina. Nenhum desses estudos, incluindo este, demonstrou diferença significativa entre as duas drogas. A tabela 6.1 compara os resultados de resposta clínica e patológica e de sobrevida entre o presente estudo e os estudos mais relevantes da literatura.

A SG em 5 anos no nosso estudo foi de 77%, sendo de 83% no grupo da capecitabina e de 70% no grupo do 5-Fu ($p=0,20$). Esse achado também está em concordância com os estudos acima citados. O estudo de Hofheinz encontrou SG de 76% com capecitabina e 67% com 5-Fu/Lv. Já o estudo de CAO/ARO/AIO-04, encontrou SG em 5 anos de 76% com 5-Fu/Lv. No NSABP R04 a SG foi de 79% para 5-Fu/Lv e de 80% para capecitabina, e no CAO/ARO/AIO-04 a sobrevida foi calculada para o intervalo de três anos (88% utilizando 5-Fu/Lv e 89% com adição de oxaliplatina ao esquema neoadjuvante). Diferenças entre as taxas de sobrevida podem ainda ter sofrido interferências do tratamento adjuvante, que não foi o mesmo nos diferentes desenhos. No estudo INCAGI004 foi utilizado o esquema Quasar adjuvante com 5-Fu/Lv em pacientes com boa resposta ao tratamento neoadjuvante (ypT0-2 e ypN0) e tratamento adjuvante com adição de oxaliplatina (mFolfox) para os pacientes com tumores residuais $T \geq 3$ ou $N \geq 1$. No estudo CAO/ARO/AIO-04 foram utilizados 4 ciclos de 5-Fu em bolus adjuvante. No estudo de Hofheinz, um grupo recebeu capecitabina adjuvante e o outro recebeu 5-Fu/Lv de acordo com a randomização pré-tratamento, independente do estágio patológico. E no estudo NSABP R04 não teve uma padronização da adjuvância, o que é citado na publicação.

Tabela 6.1: Comparação de resultados entre estudos prospectivos: capecitabina vs 5-Fu neoadjuvantes

Autor/ Origem	Ano	Droga	N	Downstaging	pRC	Preservação esfíncter	MRC	SLD 5 anos	SG 5 anos
Kim D (Coréia)	2007	5-Fu/LV(b) Cap	145 133	68% 68%	12% 17%	79% 89%	N.R.	N.R.	N.R.
Yoney A (Turquia)	2014	5-Fu/Lv(b) Cap	25 35	60% 37%	8% 9%	86% 80%	N.R.	59% 74%	64% 75%
Hofheinz R (Alemanha)	2012	5-Fu/LV (i) Cap	80 81	N.R.	5% 14%	73% 78%	8% 4%	63% 71%	67%* 76%*
CAO/ARO/AIO-04	2015	5-Fu/Lv (i)	623	N.R.	13%	76%	5%	71% [#]	88% [#]
NSABP R-04	2015	5-Fu/LV (i) Cap	477 472	21% 21%	18% 21%	73% 74%	N.R.	68% 66%	80% 81%
Araujo R (INCA)	2019	5-Fu/LV(b) Cap	30 31	53% 70%	10% 23%	84% 83%	20% 5%	67% 68%	70% 83%

Legenda: N: número de pacientes avaliados; pCR: resposta patológica completa; MRC: margem radial comprometida; SLD: sobrevida livre de doença; SG: Sobrevida Global. *. Sobrevida em 3 anos; (b): *bolus*; (i): infusional. Em destaque amarelo, estudos prospectivos randomizados.

6.2 PRESERVAÇÃO ESFINCTERIANA

A preservação do esfíncter anal e da continência fecal são objetivos importantes no tratamento do CR, mas estes resultados funcionais sempre foram limitados pela necessidade do controle local da doença, desde as primeiras descrições de técnica cirúrgica por Miles. No atual estudo, a taxa de preservação esfíncteriana foi semelhante nos dois grupos, sendo de 81,6% em todos os pacientes, e de 66,6% considerando-se apenas pacientes portadores de tumor localizado no reto inferior.

Shihab e colaboradores (2011) propuseram uma classificação da localização tumoral em três níveis no complexo esfíncteriano, utilizando como referência os músculos levantadores do ânus e músculo puborretal: supra elevatório (acima da inserção dos elevadores), intra elevatório (entre inserção dos elevadores e o músculo puborretal) e infra elevatório (distal ao músculo puborretal). Segundo o autor, os tumores localizados na região supra elevatória não necessitam de ressecção do esfíncter, os tumores em nível intra-elevatório requerem de ressecção do músculo elevadores se uma margem radial livre mínima de 1mm não possa ser garantida entre o tumor e os músculos elevadores, e os candidatos à preservação

esfincteriana seriam aqueles em que não houvesse invasão músculo esfíncter interno, exigindo, neste caso, ressecção interesfincteriana e anastomose coloanal.

No estudo INCAGI004, foi utilizada uma classificação adaptada de Shihab para orientar a ressecção cirúrgica: o grau 0 era equivalente ao nível supra elevatório. O grau 1 foi o envolvimento do esfíncter interno; o Grau 2 apresenta o plano interesfincteriano envolvido com pelo menos 1mm de margem circunferencial livre para o esfíncter externo (2A) ou <1mm (2B); e o Grau 3 possui evidência de invasão do esfíncter externo ou do músculo elevador. A MRC positiva é definida como inferior a 1 mm e está associada a uma alta taxa de recidiva local em comparação com aqueles com MRC negativa (≥ 1 mm) após a excisão retal (QUIRQUE *et al.*, 1986), sendo necessária uma margem radial mínima de 1mm para os músculos elevadores ou para o esfíncter externo em uma ressecção interesfincteriana. Dessa maneira, foram combinados os níveis intra-elevatórios e infra elevatórios no mesmo tipo de tratamento, reservando a amputação abdominoperineal apenas quando há margem próximas (<1mm) ou invasão evidente dos músculos elevadores ou esfíncter externo.

No presente estudo o planejamento cirúrgico foi determinado 6-8 semanas após a QRTneo e a regressão da invasão esfincteriana após o tratamento permitiu a preservação esfincteriana em pacientes com boa resposta clínica, alguns deles que anteriormente não eram candidatos. Com esta classificação de acometimento esfincteriano também pudemos estimar a possibilidade de preservação esfincteriana pela ressonância magnética basal, que pode ajudar a preparar as expectativas dos pacientes. Em nossa série, pacientes com Grau 0, 1 e 2a pré-tratamento tiveram quase 100% de preservação esfincteriana, pacientes Grau 2b tiveram 37,5% e os Grau 3 tiveram 16% de probabilidade de cirurgia preservadora de esfíncter após o tratamento com QRTneo, e nenhuma recidiva local foi observada naqueles bons respondedores submetidos à preservação esfincteriana.

6.3 AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES

Neste estudo foram encontrados altos valores H-Score na avaliação de imuno-histoquímica, o que elevou o ponto de corte para os biomarcadores escolhidos. Por exemplo, o CDX2 apresentou valores no quartil mais alto do H-Score (300 a 400) em 96,4% das amostras analisadas. Este resultado não é

surpreendente, pois já é sabido que o CDX2 é um marcador de IHQ muito sensível e específico para tumores colorretais, sendo utilizado na prática clínica para o diagnóstico diferencial com tumores originados de outros tecidos. Entretanto, tem havido interesse quanto ao seu valor prognóstico, principalmente quando são incluídos tumores de cólon proximal. No estudo de Rozek e colaboradores, a expressão de CDX2 foi menor em tumores do cólon direito, em pacientes com instabilidade de microssatélites, e em pacientes com história familiar (ROZEK *et al.*, 2020). Um estudo avaliando especificamente 55 biópsias de adenocarcinoma de reto identificou positividade ($\geq 50\%$ das células) em 96,3% das amostras em comparação com nenhum caso de adenocarcinoma de pâncreas ou colangiocarcinoma (SAAD *et al.*, 2009). Um outro estudo publicado em 2020 não encontrou nenhum caso negativo para expressão de CDX2 utilizando IHQ em amostras de 60 pacientes portadores de adenocarcinoma de reto tratados com terapia neoadjuvante. Devido à ausência de casos negativos não foi possível avaliação estatística para associação com prognóstico (SHAHNAM *et al.*, 2020). Neste estudo os pacientes tinham idade mediana de 65 anos comparada a 58 anos no nosso estudo, e 83% de tumores eram T3 ou T4 enquanto no nosso estudo 95% eram estágio II ou III. Considerando o ponto de corte da mediana do valor de H-Score, não foi encontrada associação da expressão do CDX2 com taxa de resposta, ou com risco de recidiva e de óbito. Dessa maneira, podemos considerar que o CDX2 sendo altamente positivo em pacientes portadores de adenocarcinoma de reto localmente avançado é muito útil quando utilizado para diagnóstico diferencial devido à alta sensibilidade (96,3%), mas não teve utilidade como marcador prognóstico.

Dentre os quatro marcadores de genes de reparo de DNA (*mismatch repair genes* ou MMRs) utilizados, o PMS1 foi o que teve menor taxa de positividade, com 76,7% das amostras com valores no quartil superior do H-Score e 12,5% no quartil inferior, seguido do MSH6 (85,4%). Isso está de acordo com a literatura, pois o PSM2 é o gene de reparo que mais frequentemente apresenta variação patológica na população geral (0,14% ou 1:714 casos), seguido do MSH6 (0,13% ou 1:714 casos) (WIN *et al.*, 2017). Avaliação por IHQ não permite diferenciar pacientes com inativação ou silenciamento dos genes de reparo daqueles com mutação somática hereditária, o que só é possível com sequenciamento. Entretanto, a avaliação de hipermetilação de MLH1 ou pesquisa da mutação V600 do gene BRAF podem identificar cerca de 70% dos casos cujo silenciamento da expressão de MLH1 são

decorrentes de inativação, excluindo a síndrome de Lynch (PALOMAKI *et al.*, 2009). Entretanto, o presente estudo não teve pretensão de identificar portadores de Síndrome de Lynch, mas sim de identificar marcadores prognósticos em câncer de reto capazes de prever resposta ao tratamento neoadjuvante, recidiva ou óbito. Não houve associação da expressão dos marcadores de genes de reparo (MMR) com resposta clínica ao tratamento (*downstaging*). E assim como em relação ao gene CDX2, a expressão de nenhum dos quatro genes de reparo estudados teve associação com risco de recidiva ou risco de óbito. Um estudo recente utilizando dados de 5086 pacientes portadores de câncer de reto do registro norte-americano *National Cancer Database* identificou menor taxa de resposta completa em pacientes com instabilidade de microssatélites comparado a pacientes com estabilidade (5,9% vs 8,9%, $p=0,01$), tendo sido ainda uma variável independente para resposta completa na análise multivariada (OR=0,65; IC%=0,43-0,96) (HASAN *et al.*, 2020). No atual estudo, de 17 pacientes com expressão de marcadores de genes de reparo fraca ou intermediária, apenas 01 (5,9%) teve pRC versus 7 de 37 (18,9%) dos pacientes com marcação intensa em todos os 4 marcadores, sem associação significativa ($p=0,205$). Finalmente, uma metanálise de 2020 compilou resultados de nove estudos em câncer de reto estudando possível associação entre taxa de resposta patológica completa após QRTneo e instabilidade de microssatélites detectada por técnica de IHQ ou por *polymerase chain reaction* (O'CONNELL *et al.*, 2020). Não foi encontrada associação entre estabilidade de microssatélites e pCR; nos 5877 pacientes incluídos na análise, a taxa de pRC em pacientes com instabilidade (MSI) foi de 10,1% vs 6,6% ($p=0,35$) nos pacientes com estabilidade (MSS). Também não foi identificada associação de taxa de resposta clínica e estabilidade de microssatélites ($p=0,23$). Dentre as dificuldades encontradas os autores citaram o baixo número de pacientes com MSI em cada amostra, a falta de uma definição homogênea de resposta clínica, e a variação dos métodos de detecção de MSI e proteínas de reparo nos diferentes estudos; entretanto conclui que a estabilidade de microssatélites não deve ser usada como marcador de resposta ao tratamento neoadjuvante em câncer de reto.

Dentre os potenciais biomarcadores avaliados no estudo INCAGI004, o EphA4 se apresenta como o mais promissor. Em um estudo com linhagem de células tumorais de CCR da linhagem HT-29 submetidas a radioterapia, a expressão do marcador EphA4 conferiu fenótipo mais agressivo, promovendo a internalização do complexo E-caderina-EphA4, ruptura da adesão célula-célula e capacidade de

migração regulada pela via de AKT e ERK1/2, sendo a ativação de ERK1/2 dependentes de EphA4 (De MARCONDES *et al.*, 2016). Em uma publicação subsequente do mesmo grupo, também é explorada a importância do receptor EphA4 no processo de transição epitélio-mesenquimal em células cancerígenas irradiadas, processo no qual as células irradiadas perdem características epiteliais tais como a adesão célula-célula e expressão de E-caderina, e adquirem propriedades de células mesenquimais como a migração, invasão e produção de metaloproteases (De MARCONDES; MORGADO-DÍAZ, 2017). No nosso estudo, utilizamos os marcadores EphA4 na sua forma convencional e fosforilada. A marcação pela IHQ de ambos os marcadores foi citoplasmática e de membrana nas células tumorais, e surpreendentemente, sua expressão foi associada com risco reduzido de recidiva (HR=0,251; IC:0,082-0,772) e de óbito (HR=0,274; IC:0,089-0,837) na análise univariada. Este achado contradiz os resultados publicados pelo grupo de Lin e colaboradores em 2017 (LIN *et al.*, 2017). Neste estudo foram avaliados por IHQ 172 amostras de adenocarcinoma de reto não metastáticos submetidos a QRTneo entre 1998 e 2004 em Taiwan. Os autores calcularam o H-Score das amostras e utilizaram a mediana no valor de 220 como ponto de corte (105-325). Pacientes com valor de expressão de H-Score acima do ponto de corte apresentaram maior positividade linfonodal pré-tratamento ($p=0,004$), maior grau de invasão da parede retal ($p=0,006$), maior taxa de linfonodo positivo na peça cirúrgica ($p=0,011$), presença de invasão vascular ($p=0,015$), e menor regressão tumoral pela escala de Dworak ($p=0,031$). Em relação à sobrevida, encontraram associação da expressão de EphA4 com sobrevida global doença específica na análise multivariada (HR=2,528; IC:1,131-5,651). Entretanto, chama a atenção a taxa de recidiva local reportada pelos autores neste grupo, de 15,6%, enquanto pelos padrões atuais se espera valores próximos a 5% utilizando a técnica de excisão total do mesorreto. No presente estudo, a expressão do EphA4 pré-tratamento foi associada a menor ocorrência de recidiva e de óbito. Embora seja menor a amostra, os pacientes no estudo INCAGI004 tiveram tratamento uniforme e follow-up regular por participarem de protocolo randomizado, e a taxa de recidiva local isolada foi de 4,9%. Devido aos resultados antagônicos, o papel da expressão do EphA4 como preditor de resposta ao tratamento neoadjuvante e como marcador prognóstico em adenocarcinoma de reto deve ser estudado em uma terceira casuística.

6.4 FATORES PROGNÓSTICOS

Neste estudo dividimos as variáveis analisadas em clínicas e demográficas, variáveis do tratamento, variáveis histopatológicas e variáveis de IHQ. As variáveis clínicas e demográficas têm o potencial de permitir uma decisão terapêutica anterior ao início do tratamento, como por exemplo o estágio clínico, idade ou valor do CEA, por exemplo. As variáveis do tratamento nos permitem avaliar o impacto do tipo de terapia empregada, comparar diferentes tratamentos ou técnicas. As variáveis histopatológicas são consideradas padrão ouro no estadiamento e tendem a ter impacto prognóstico; entretanto o tratamento neoadjuvante pode interferir nesta avaliação, sendo o grau de resposta ao tratamento muitas vezes mais relevante que o estágio final propriamente dito. E por fim, a busca por variáveis de IHQ tenta identificar marcadores moleculares capazes de prever um padrão de resposta, selecionar algum tipo de terapia específico, ou puramente definir prognóstico.

Neste estudo ocorreu a limitação pela amostra reduzida, que ao reduzir o poder estatístico pode ter reduzido a capacidade de conclusão. Não obstante, foi realizada a análise multivariada pelo método de Cox dos fatores que tiveram significância estatística, separadamente para SLD (risco de recorrência) e SG (risco de óbito).

Para SLD foram encontradas como únicas variáveis independente associadas ao risco de recorrência a invasão venosa extramural e o *downstaging*. A invasão venosa extramural é um marcador prognóstico que vem recebendo atenção crescente, sendo segundo alguns autores mais relevante que o acometimento linfonodal. Em 2008 autores do estudo Mercury identificaram que em 94 pacientes a SLD em 3 anos foi de 35% nos que tinham achado de IVEM 3-4 vs 74% nos com escore de 0-2 ($p < 0,001$) (SMITH *et al.*, 2007). Em um estudo subsequente do mesmo grupo, utilizando dados retrospectivos de 478 pacientes portadores de adenocarcinoma de reto estádios II e III, identificou que apenas a presença de IVEM foi fator determinante para SLD na análise multivariada, sendo mais importante que a presença de linfonodos suspeitos (HR=2,74; IC=1,66-4,52) (CHAND *et al.*, 2014). No estudo prospectivo Greccar 4, em 133 pacientes randomizados, 55,6% dos pacientes apresentava IVEM na RM basal e este achado foi a única variável associada a recorrência (HR=2,25; IC1,11-4,55). Uma metanálise de 2016 incluiu 14 estudos e calculou a prevalência agregada de IVEM que foi de 26% em 7262 pacientes variando de 9% a 61% nos estudos incluídos (CHAND *et al.*, 2016). Nesse

estudo, a sobrevida global em 5 anos foi 39,5% do agregado dos pacientes. No nosso estudo 49,2% apresentaram IVEM, sendo 32,8% com tamanho ≥ 3 mm. A sobrevida livre de doença foi de 40,1 meses para IVEM e 32,6 meses para IVEM ≥ 3 mm, e a SG em 5 anos foi de 51,7 meses e de 48,5 meses para IVEM > 3 mm. Em relação ao risco de metástases, uma metanálise posterior comparou 403 pacientes apresentando imagem de IVEM à RM com 859 pacientes sem IVEM (SIDDQUI *et al.*, 2017). A prevalência de IVEM nesse grupo de pacientes foi de 34,6%, e chance de metástase foi mais de cinco vezes maior no grupo que apresentava imagem de IVEM (OR=5,68; IC 3,75-8,61). Um estudo mais recente estudou comparativamente o impacto prognóstico do achado de IVEM, de depósitos tumorais extranodais no mesorreto e de linfonodos suspeitos na RM pré-tratamento (LORD *et al.*, 2020). Para os 233 pacientes incluídos no estudo, a associação de depósitos tumorais com IVEM foi a única variável associada com sobrevida global e sobrevida livre de metástase na análise multivariada. O risco proporcional de recorrência (*Hazard ratio*) em pacientes com IVEM associada a depósitos tumorais foi de 6,53, (IC2,52-16,61). A presença de linfonodos suspeitos à RM isoladamente não teve impacto prognóstico, assim como a variável T, que levou os autores a questionar o papel prognóstico dessas variáveis tradicionais do TNM/AJCC. No nosso estudo utilizamos dois critérios para definição de IVEM: pacientes com IVEM graus 3 e 4 foram considerados IVEM positivos; entretanto utilizamos ainda uma segunda variável considerando apenas as imagens de IVEM em vasos com calibre ≥ 3 mm. Apenas este último grupo teve impacto como variável independente. Um outro achado relevante é que a presença de IVEM ≥ 3 mm foi única variável associada com resposta patológica completa. Essa categorização da IVEM por tamanho do vaso é pouco explorada na literatura. Apenas uma publicação anterior explorou o impacto prognóstico do tamanho do vaso acometido por IVEM utilizando o ponto de corte em 3 mm. No estudo de Sohn e colaboradores de 2015, a presença de IVEM ≥ 3 mm teve um *Odds Ratio* de 5,27 comparado a IVEM < 3 mm (SOHN *et al.*, 2015). Conforme os resultados do presente estudo apontam, o tamanho do vaso acometido pela IVEM deve ser considerado relevante como fator prognóstico e mencionado em futuras publicações.

Resposta clínica ao tratamento tem sido vista como um dos maiores fatores prognósticos em câncer de reto. No estudo INCAGI004, a regressão do estágio clínico ou *downstaging* demonstrou ser a variável mais importante, estando presente como variável independente para redução do risco de recidiva (HR ajustado de

0,086, IC 0,027 a 0,0275) e do risco de óbito (HR ajustado de 0,223, IC 0,057-0,874). Diferentemente de outros estudos, não obtivemos associação com resposta patológica completa ou quase completa (Mandard 1 ou 2) com recidiva ou óbito, assim como do grau de regressão tumoral (GRT) pela RM. Uma revisão sistemática concluiu que para correlacionar a avaliação de resposta por RM com prognóstico, o melhor seria combinar as categorias GRT 1 a 3 como bons respondedores versus 4 e 5 como maus respondedores, e para boa resposta patológica a melhor correlação seria obtida agrupando-se os graus de Mandard 1 e 2 na categoria de bons respondedores (SIDDIQUI *et al.*, 2016). No atual estudo, nem GRT por RM nem a resposta patológica por Mandard correlacionaram-se com risco de recidiva ou de óbito. Apenas a regressão de estádio, que foi o objetivo primário no desenho do protocolo, foi variável independente para SG e SLD. Comparamos o estádio clínico por RM antes e depois do tratamento neoadjuvante com padronização da técnica e intervalo entre 6 e 8 semanas do tratamento. Embora a regressão do estádio clínico tenha sido usada no presente estudo como variável prognóstica e foi uma variável prognóstica significativa, nos ensaios clínicos subsequentes do grupo de Pesquisa Clínica do INCA o GRT por RM foi escolhido como *endpoint* pois possui mais evidência na literatura facilitando a comparação de resultados.

Para risco de óbito, também a idade foi variável independente, com HR ajustada de 4,09 (IC 1,208-13,674). Em um estudo de base de dados com 1688 pacientes operados entre 2007 e 2017 na *Cleveland Clinic*, EUA, a idade foi um dos quatro fatores determinantes para SLD e SG no modelo de Cox junto com estádio patológico, GRT, depósitos tumorais e margens comprometidas (JARRAR *et al.*, 2020). Nesse estudo, pacientes com idade > 70 anos tiveram HR de 1,86 (IC 1,31-2,56) para recidiva e de 2,95 (IC 1,95-4,45) para óbito. Entretanto foram incluídos nesta análise pacientes de todos os estádios e apenas 31% receberam tratamento neoadjuvante. Em um outro estudo retrospectivo recente, em 374 pacientes operados por câncer de reto, encontrou redução da sobrevida global em pacientes idosos, sobretudo nos pacientes acima de 80 anos, com redução significativa da sobrevida em 1 ano e em 5 anos (AL-ABED *et al.*, 2019). Utilizando como referência pacientes com idade <50 anos, os pacientes com idade > 80 anos tiveram HR para óbito 4,79 (IC 1,44-15,92), chegando a 8,41 (IC 1,71-41,22) quando ajustado por outras variáveis. Entretanto, um outro estudo de base de dados do SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) norte-americano, a radioterapia neoadjuvante teve benefício em aumento de sobrevida em pacientes acima de 50

anos, efeito que não foi verificado no grupo de pacientes com idade inferior a 50 anos nos estádios clínicos II e III (WU *et al.*, 2017). No estudo INCAGI004 os pacientes acima de 65 anos tiveram sobrevida global inferior ao grupo mais jovem mesmo recebendo o mesmo protocolo de tratamento. Embora não exista consenso sobre mudança de estratégia terapêutica focada em pacientes idosos portadores de câncer de reto, a literatura mostra que este é um grupo de prognóstico menos favorável, e estratégias para reduzir a mortalidade por câncer neste grupo devem ser priorizadas.

A terceira variável a ter associação independente com risco de óbito foi a presença margem radial comprometida. No presente estudo consideramos margem radial inferior a 1mm como comprometida, e 14 pacientes (23,3%) apresentaram esse fator adverso na peça cirúrgica, com taxa de mortalidade de 55% e HR ajustada de 3,41 (IC 1,060-10,995). Entretanto, 26 (51%) dos pacientes deste estudo já apresentavam MRC à RM pré-tratamento, e destes, nove (34,6%) tiveram MRC à patologia enquanto nenhum dos 25 pacientes que tinham margem circunferencial livre à RM apresentou margem radial comprometida na peça cirúrgica ($p=0,005$). No estudo Mercury, de 111 pacientes avaliados, 47(42,3%) tinham MRC comprometida à RM basal e desses apenas 10 (21,2%) tiveram suas margens clareadas na RM pós tratamento (PATEL *et al.*, 2011). Nesse estudo, a taxa de MRC à patologia foi de 20,7%, e na análise multivariada este achado esteve associado a risco de recidiva (HR=2,17; IC 1,14-4,13) e risco de óbito (HR=2,99; IC 1,64-5,47). Em um estudo da base de dados norte-americana SEER, identificou que a margem radial $\leq 1\text{mm}$ teve associação independente com mortalidade por câncer (HR=1,99; IC1,61-2,54) (LIU *et al.*, 2018). Margens radiais $<2\text{mm}$ ou $<0,5\text{ mm}$ não apresentaram impacto prognóstico. O estudo INCAGI004 confirma o papel prognóstico da MRC à patologia, estando ela também associada ao achado de MRC à RM basal. Para este grupo de pacientes, estratégias de intensificação do tratamento neoadjuvante com intuito de clarear a margem circunferencial já têm sido consideradas em desenhos de estudos mais recentes.

6.5 QUALIDADE DE VIDA

O tratamento contemporâneo para o CR localmente avançado proporciona sobrevida a longo prazo para a maioria dos pacientes, mas as sequelas agudas e

tardias são grandes limitações e comprometem o resultado das intervenções médicas. A investigação sobre novas estratégias de tratamento deve manter o foco na busca pela cura, mas também otimizando a qualidade de vida. Dentro desta perspectiva, nosso estudo randomizado foi projetado para comparar a resposta clínica entre capecitabina e 5-Fu/Lv combinado à radioterapia no cenário neoadjuvante, mas também incluiu uma avaliação seriada de QOL. No presente estudo foi testada a hipótese de que os escores de QOL da EORTC refletiriam diferenças clínicas nas respostas e toxicidades da doença de acordo com os resultados do grupo de tratamento. Comparando os resultados de QV, não houve diferença nos dois braços de tratamento em nenhum dos cinco momentos de avaliação. Isso está de acordo com nossa resposta clínica, que foi equivalente nos dois grupos (70,0% no Grupo 1 vs 53,3% no Grupo 2, $p=0,233$), e apenas um paciente sofreu toxicidade grau 3 na fase neoadjuvante.

Nenhuma publicação anterior referente à QV comparou esses dois esquemas farmacológicos no contexto neoadjuvante, mas alguns relatos já compararam esses dois fármacos em contextos adjuvantes ou paliativos. Um estudo de Taiwan não randomizado publicado em 2015 avaliou 123 pacientes idosos em estágio III após QT adjuvante e comparou a QV e custos de tratamento da capecitabina versus 5-Fu/Lv, associados ou não à oxaliplatina (LIN; TAN; YANG, 2015). Após ajuste por variáveis de confundimento e características basais, eles concluíram que a QV usando capecitabina não foi inferior a 5-Fu/Lv mas reduziu os custos do tratamento. Em concordância, dois estudos anteriores compararam o tratamento paliativo em câncer colorretal metastático utilizando capecitabina ou 5-Fu/Lv em combinação com oxaliplatina, e não mostraram diferença na qualidade de vida entre os grupos de tratamento (CONROY *et al.*, 2010; SEYMOUR *et al.*, 2011). No entanto, ao comparar os momentos antes e depois da QRTneo no atual estudo, eliminamos a interferência da ressecção cirúrgica e de outras drogas tais como a oxaliplatina, permitindo uma comparação direta do impacto das duas drogas em combinação com a radioterapia sobre a QV.

Foram investigados os resultados funcionais após a preservação do esfíncter, que foi um *endpoint* importante no presente estudo. Combinando imagens pré-operatórias de alta exatidão (RM e EUS) com técnicas cirúrgicas modernas, a taxa de preservação do esfíncter foi de 81,6%, considerando todos os pacientes. Observamos que bons respondentes clínicos com câncer retal baixo próximo ao complexo esfíncter puderam ter sua continuidade intestinal restabelecida usando

anastomose coloanal e/ou ressecção interesfincteriana, embora os resultados funcionais fossem muitas vezes subótimos (escore médio de Wexner de 9,2). Muitas adaptações no cotidiano são necessárias, e a vida social fica comprometida nestes pacientes de maneira relevante.

Ao realizar a análise comparativa dos escores de QV em sucessivas fases do tratamento, conclui-se que ambos os esquemas neoadjuvantes foram muito eficazes na melhora dos sintomas gerais do câncer e condição geral dos pacientes, o que ficou expresso na significativa melhora em 10 das 13 escalas do QLQ C30, sem piora de qualquer domínio dos questionários QLQ C30 e CR38. Por outro lado, foram evidentes os efeitos adversos da ressecção retal: quatro escalas do questionário C30 e cinco escalas do CR38 apresentaram piores escores após a ressecção de reto, comparando T1 a T2. Previsivelmente, os pacientes tiveram melhora significativa em alguns escores de QV dez meses após a ressecção retal, apesar de receberem muitos ciclos de quimioterapia adjuvante no intervalo entre as avaliações T2 e T3: melhora das funções de rotina, melhora no apetite e da perda de peso, e melhora da função sexual, associada a uma piora nas perspectivas futuras. Esse intervalo de dez meses permitiu recuperação parcial da morbidade cirúrgica e melhora na percepção dos pacientes sobre sua qualidade de vida.

Também foi incluída a avaliação da continência fecal tardia um ano após a reversão do estoma utilizando o escore de Wexner, que foi recentemente traduzido e validado em português (FONSECA *et al.*, 2016). Encontramos um alto escore médio de incontinência fecal que não se correlacionou com o nível de anastomose, mas correlacionou-se com os escores de diarreia e problemas de defecação. Embora nossa taxa de preservação do esfíncter tenha ficado próxima a 80%, os pacientes tiveram que lidar com estomas temporários por pelo menos seis meses.

Os participantes do estudo não se recuperaram totalmente dos efeitos do tratamento mesmo na avaliação tardia após um intervalo de tempo médio de 49 meses. Embora os escores funcionais médios tenham se saído geralmente melhores em T4 do que os escores basais, algumas escalas de sintomas específicos do CR38 foram significativamente piores: efeitos colaterais da quimioterapia, problemas sexuais masculinos e perspectivas futuras. Uma metanálise publicada em 2015, incluindo 13 estudos de 2001 a 2015, incluiu dados de 1805 pacientes usando QLQ C30 e CR38 (MASLYANKOV *et al.*, 2015). Seu principal objetivo foi comparar a qualidade de vida em pacientes submetidos a RAP vs RAP, e questionários de qualidade de vida foram aplicados após 12 meses de cirurgia. Pacientes com

preservação esfinteriana tiveram melhor função social, melhor imagem corporal, porém mais sintomas de constipação. O CR38 é comumente usado em associação ao C30 para medir domínios específicos de qualidade de vida em pacientes com câncer colorretal. CR29 surgiu mais tarde e estava em validação quando começamos nosso estudo (WHISTANCE *et al.*, 2009). Uma crítica ao questionário CR38 é que algumas questões relativas à sexualidade muitas vezes não são respondidas; essas questões foram abolidas ou revisadas na versão CR29. De fato, no atual estudo, poucos pacientes responderam perguntas sobre problemas sexuais (apenas 4 disponíveis para comparar T0 e T1) e satisfação sexual (apenas 19 de 61 estavam disponíveis).

O EORTC QLQ C30 é a ferramenta mais utilizada para avaliar a qualidade de vida, mas sua interpretação é desafiadora porque apresenta 15 escalas que podem levar a erros do tipo I associados a múltiplos testes. Uma estratégia é usar uma pontuação resumida, mas o escore original de dois itens de Qualidade de Vida Global (Global QOL) revelou-se pouco abrangente para detectar mudanças entre grupos de pacientes ou mudanças ao longo do tempo, porque ignora as outras 28 perguntas e pode estar sujeito a um fenômeno de mudança repentina (chamado de “otimismo de disposição”). Foi demonstrado que a escala Global QOL não conseguiu detectar a deterioração da qualidade de vida em pacientes com doença progressiva e terminal (PHILLIPS *et al.*, 2015). Diferentes quesitos podem mudar em direções opostas ao longo do tempo, e uma pontuação agregada é desejável para avaliar e comparar *endpoints* específicos.

Frente a esta limitação, um grupo de autores recentemente propuseram um escore resumido de ordem superior (*higher order*), calculado pela média de todas as escalas do C30, com exceção da Escala de Problemas Financeiros e da Escala Global de QV. Esta escala “resumo” teve o melhor desempenho em um modelo empírico dentre as escalas avaliadas (GIESINGER *et al.*, 2016). O C30SumScore foi testado em um estudo de câncer de pulmão de não pequenas-células, incluindo 326 pacientes três meses após a ressecção pulmonar, e demonstrou melhor sensibilidade para detectar alterações pós-operatórias em comparação com o escore Global QOL (POMPILI *et al.*, 2018). Um estudo de câncer retal de fase 3 randomizado analisou a QV ao longo do tempo usando C30SumScore e comparou capecitabina adjuvante versus observação após a QRTneo e ressecção retal em dois momentos (T3 e T4). Logo após a QT adjuvante com capecitabina (6 meses após a ressecção retal, T3) os pacientes relataram pior funcionamento físico com

mais sintomas de fadiga e dispneia, e o *C30SumScore* detectou uma diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que receberam capecitabina adjuvante versus observação, mas não clinicamente significativa (média 82,3 vs 86,9 $p = 0,006$). Todas as diferenças foram resolvidas no momento T4 (12 meses após a cirurgia).

O presente estudo foi o primeiro a usar o *C30SumScore* para comparar os resultados da QV ao longo do tempo em cinco momentos, começando nos níveis pré-tratamento, e detectou diferenças clínicas significativas na QV após a QRTneo e a ressecção retal. Após QRTneo pacientes relataram um aumento de 7,5 pontos no *C30SumScore* ($p < 0,0001$), e após a ressecção retal uma diminuição de 7,6 pontos em escores médios ($p < 0,0001$). Embora seja comum considerar que uma diferença clinicamente significativa tenha um mínimo de 10 pontos de diferença nas pontuações médias, em um modelo de ordem superior que combina as informações de 13 escalas, incluindo escalas de itens múltiplos, é discutível se uma diferença entre 5 e 10 pontos seja clinicamente significativa.

Infelizmente, o atual estudo deixa sem resposta o antigo dilema referente à melhor seleção de pacientes para preservação de esfíncter após baixa ressecção do câncer retal. Um estudo da Espanha avaliou a QV em relação ao RAP vs RAR em 84 pacientes após QRTneo e cirurgia (ARRARAS *et al.*, 2013). Após um acompanhamento médio de 48,7 meses, nenhuma diferença nos escores C30 foi detectada. Usando o questionário CR29, apenas o escore de frequência de evacuações foi aumentado em pacientes com RAR (33,3 vs 14,3, $p = 0,001$). Outro estudo comparou QV e resultados funcionais usando o escore de Wexner em 14 pacientes submetidos a RIE versus 22 pacientes submetidos a RAP e colostomia perineal (DUMONT *et al.*, 2013). Os pacientes com RIE tiveram pior funcionamento físico (84,1 vs 100,0, $p = 0,044$), mas menos problemas de defecação em comparação com a colostomia perineal 57,1 vs 90,5, $p < 0,001$). A pontuação no escore de Wexner foi semelhante entre os dois grupos (mediana 11 na RIS contra 10 no RAP), que também foi semelhante aos nossos resultados de RIE (mediana não escore de Wexner igual a 10). Uma análise combinada realizada em Heidelberg, Alemanha, comparou os resultados de QV de RAR, RIR e RAP em 131 pacientes de um banco de dados prospectivo (KONANZ *et al.*, 2013). Eles descobriram que a função física foi melhor após RAR e RIE vs RAP (82,2 e 80,2 vs 69,9, $p = 0,028$ e $0,026$, respectivamente), mas constipação e diarreia foram mais frequentes em RAR e RIE comparados com RAP ($p < 0,05$). A RIE apresentou um escore Wexner médio

maior que o RAR (12,9 vs 9,5, $p = 0,0038$), diferença que não foi detectada em nossa série. Um estudo anterior de Illinois, EUA, também encontrou melhor função física após a preservação do esfíncter em um estudo retrospectivo (94,0 vs 87,0, $p = 0,003$), mas também mais constipação (16,0 vs 8,0, $p = 0,018$) e diminuição da função sexual (27,0 vs 76,0, $p < 0,0001$) (KASPAREK *et al.*, 2011).

Estes resultados funcionais preocupantes após a ressecção de tumores de reto inferior submetidos à QRTneo vêm motivando a busca pela preservação de órgão nos pacientes que apresentam boa resposta clínica. Uma alternativa inclui o tratamento não-cirúrgico após resposta clínica completa, o que vem sendo investigado na literatura médica recente, incluindo a experiência da nossa própria instituição (ARAUJO *et al.*, 2015; CHADI *et al.*, 2018).

A avaliação de qualidade de vida teve a limitação do recrutamento incompleto que pode ter limitado o poder estatístico de detectar pequenas diferenças de desfecho entre os dois braços de tratamento, uma vez que apenas 63 dos 96 pacientes foram randomizados em dois anos. Alguns pacientes inicialmente candidatos foram verificados como estágio I e muitos pacientes estágio IV foram posteriormente excluídos após revisão radiológica final. No entanto, foi identificada diferença significativa no QV em diferentes fases de tratamento combinando os dois braços de tratamento. Também não foi incluída avaliação manométrica, que poderia fornecer informações adicionais sobre os candidatos adequados à preservação do esfíncter em casos de câncer retal baixo. Apesar dessa ressalva, a manometria não está amplamente disponível, pois depende de equipamentos e conhecimentos específicos, e muitos estudos de QV após o tratamento do câncer retal não relatam dados de manometria. Os estudos citados da literatura concentram-se nos desfechos relatados pelo paciente, como a escala de Wexner e os questionários EORTC, o que torna resultados deste estudo comparáveis à literatura e aplicáveis na prática clínica.

7 CONCLUSÕES

- O tratamento neoadjuvante com capecitabina concomitante à radioterapia comparado ao tratamento com 5-fluorouracil/leucovorin em *bolus* associado à radioterapia apresentou taxa equivalente de resposta clínica, mensurada como regressão do estágio clínico (*downstaging*). Também foram comparáveis as taxas de preservação esfinteriana, e de sobrevida livre de doença e sobrevida global em 5 anos entre os dois esquemas terapêuticos. O grupo da capecitabina teve maior taxa de regressão do grau de invasão da parede (variável T), que por sua vez teve associação com preservação esfinteriana.

- Dentre as variáveis clínicas avaliadas, apenas a presença de margem radial comprometida (MRC) teve associação com ausência de *downstaging*, e apenas a presença de invasão venosa extramural (IVEM) teve associação com ausência de resposta patológica completa.

- Dentre os biomarcadores estudados por reação imuno-histoquímica, o EphA4 foi o único que teve associação com risco de recorrência e risco de óbito na análise univariada pelo método de Cox. Entretanto, na análise ajustada os fatores que tiveram associação para risco de recorrência foram a presença de IVEM de vasos $\geq 3\text{mm}$ e *downstaging*, enquanto para óbito foram a idade ≥ 65 anos, *downstaging*, e a presença de MRC à patologia.

- O escore de qualidade de vida sumário *C30summary score* conseguiu captar diferença significativa de qualidade de vida, com melhora após o tratamento neoadjuvante e piora após o tratamento cirúrgico. Pacientes com preservação esfinteriana apresentaram alto escore mediano na escala de incontinência de Wexner, sem diferença entre os pacientes que foram submetidos a ressecção anterior de reto ou ressecção interesfinteriana.

8 PERSPECTIVAS

O tratamento neoadjuvante associado a excisão mesorretal total é capaz de proporcionar controle local do adenocarcinoma de reto localmente avançado com taxas de recidiva local na ordem de 5%. Entretanto, a recidiva sistêmica ainda ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes tratados. A quimioterapia adjuvante foi uma intervenção adotada para reduzir ou adiar essa possibilidade de metástase, mas na prática uma parcela significativa não completa o tratamento adjuvante pós-operatório por toxicidade, baixa adesão ou sequelas da cirurgia. No nosso estudo, 16% dos pacientes não completaram o tratamento adjuvante com quimioterapia, mas outros estudos apontam que essa taxa pode chegar a 50% (EORTC 22921). A antecipação da quimioterapia sistêmica para antes do tratamento cirúrgico é uma estratégia promissora que vem sendo alvo de publicações recentes com resultados favoráveis, recebendo as denominações de neoadjuvância total (todo tratamento com radioterapia e quimioterapia é realizado antes da cirurgia), quimioterapia de indução (quimioterapia sistêmica antes da QRTneo) ou quimioterapia de consolidação (quimioterapia no período após a QRTneo e antes da cirurgia). A preservação de órgão também é uma possibilidade que vem recebendo atenção crescente sendo foco de atenção também pelo nosso grupo (ARAUJO *et al.*, 2015).

Dois protocolos recentes foram aprovados na nossa instituição com o objetivo de investigar a eficácia do tratamento neoadjuvante total em câncer de reto localmente avançado com fatores de risco aumentados para recidiva (margem circunferencial positiva, IVEM, invasão do esfíncter, linfonodos suspeitos), fatores estes que foram bem investigados e validados no estudo INCAGI004, foco desta tese. O primeiro destes dois estudos, o ICAR (NCT03170115) foi interrompido na análise interina por não obter a taxa de resposta clínica prevista para continuar com o recrutamento na segunda etapa, tendo recrutado apenas 27 pacientes. O estudo sucessor, Short-ICAR, que utiliza quimioterapia de indução e consolidação associada a radioterapia hipofracionada (*Short Course*), encontra-se na fase inicial de recrutamento com previsão de incluir 54 pacientes. Dentre seus objetivos, destacam-se obter taxa de resposta clínica (TRG 1 e 2) em pelo menos 25% dos pacientes, e a possibilidade de preservação de órgão (*Watch and Wait*) naqueles com evidência de resposta clínica completa.

REFERÊNCIAS

AARONSON, N.K., *et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, [S.l.], v. 85, n. 5, p. 365-376, 1993.

ADAM, I.J., *et al.* Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet*, [S.l.], v. 344, n. 8924, p. 707-711, 1994.

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*, [S.l.], v. 184, p. 531-538, 2005.

AL-ABED, Y., *et al.* Survival following rectal cancer surgery: does the age matter? *Acta chirurgica Belgica*, [S.l.], v. 119, n. 5, p. 282–288, out. 2019.

ALLEN, S., *et al.* Rectal carcinoma: MRI with histologic correlation before and after chemoradiation therapy. *AJR Am J Rountgenol*, [S.l.], v. 188, p. 442-451, 2007.

AMERICAN CANCER SOCIETY. *Cancer Facts & Figures 2019*. Atlanta: American Cancer Society; 2019. Disponível em: <<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2019.html>>. Acesso em: 01 jul. 2020.

ANSA, B.E., *et al.* Evaluation of Colorectal Cancer Incidence Trends in the United States (2000-2014). *J Clin Med*, [S.l.], v. 7, n. 2, pii: E22, 2018.

ARAGHI, M., *et al.* Changes in colorectal cancer incidence in seven high-income countries: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, [S.l.], v. 4, n. 7, p. 511-518, 2019.

ARAUJO, R.O.C., *et al.* Nonoperative management of rectal cancer after chemoradiation opposed to resection after complete clinical response. A comparative study. *Eur J Surg Oncol.*, [S.I.], v. 41, n. 11, 2015.

ARRARAS, J.I., *et al.* Quality of life assessment by applying EORTC questionnaires to rectal cancer patients after surgery and neoadjuvant and adjuvant treatment. *Rev Esp enfermedades Dig organo Of la Soc Esp Patol Dig.*, [S.I.], v. 105, n. 5, p. 255-61, 2013.

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*, [S.I.], v. 29, n. 20, p. 2773-2780, 2011.

BABA, Y., *et al.* Relationship of CDX2 loss with molecular features and prognosis in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, [S.I.], v. 15, p. 4665-73, 2009.

BAE, J.M., *et al.* Loss of CDX2 expression is associated with poor prognosis in colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol*, [S.I.], v. 21, p. 1457-67, 2015.

BALDUS, S.E., *et al.* Prevalence and heterogeneity of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in primary colorectal adenocarcinomas and their corresponding metastases. *Clin Cancer Res*, [S.I.], v. 16, p. 790-9, 2010.

BAMIA, C., *et al.* Mediterranean diet and colorectal cancer risk: results from a European cohort. *Eur J Epidemiol*, [S.I.], v. 28, n. 4, p. 317-328, 2013.

BATTERSBY, N.J., *et al.* Validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model: The MERCURY II Study. *Ann Surg*, [S.I.], v. 263, n. 4, p. 751-60, 2016.

BAUMEL, H., *et al.* Medicosocial consequences of permanent digestive stomas. A national multicenter retrospective study. *Presse Med*, [S.I.], v. 23, p. 1849-1853, 1994.

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*, [S.I.], v. 181, p. 225-236, 1995.

BEDDY, D., *et al.* A simplified tumor regression grade correlates with survival in locally advanced rectal carcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol*, [S.I.], v. 15, n. 12, p. 3471-3477, 2008.

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

BENVENUTI, S., *et al.* PIK3CA cancer mutations display gender and tissue specificity patterns. *Hum Mutat*, [S.I.], v. 29, p. 284-8, 2008.

BENSON, A.B., *et al.* National Comprehensive Cancer Network. Colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, [S.I.], v. 9, n. 11, p. 1238-1290, 2011.

BERENDS, F.J., *et al.* Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy. *Lancet*, [S.I.], v. 344, p. 58, 1994.

BERHO, M., *et al.* The correlation between tumour regression grade and lymph node status after chemoradiation in rectal cancer. *Colorectal Dis*, [S.I.], v. 11, n. 3, p. 254-258, 2009.

BESSA, X., *et al.* A prospective, multicenter, population based study of BRAF mutational analysis for Lynch syndrome screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*, [S.I.], v. 6, p. 206-14, 2008.

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*, [S.l.], v. 361, n. 9368, p. 1496-1501, 2003.

BIRBECK, K.F., *et al.* Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg*, [S.l.], v. 235, p. 449-457, 2002.

BLAKER, H., *et al.* The Association Between Mutations in BRAF and Colorectal Cancer-Specific Survival Depends on Microsatellite Status and Tumor Stage. *Clin Gastroenterol Hepatol*, [S.l.], v. 17, p. 455-462, 2019.

BOLAND, C.R., *et al.* A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*, [S.l.], v. 58, p. 5248-57, 1998.

BOLOGNANI, F., *et al.* Effect of lactobacilli, bifidobacteria and inulin on the formation of aberrant crypt foci in rats. *Eur J Nutr.*, [S.l.], v. 40, n. 6, p. 293-300, 2001.

BOSSET, J.F., *et al.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*, [S.l.], v. 355, p. 1114-1123, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Estimativa 2008: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/rbc/n_64/v01/pdf/15-resenha-estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM, 2018*. Disponível em: <<https://bit.ly/2A9R9Hf>>. Acesso em: 01 jul. 2018.

BRAY, F., *et al.* Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, [S.l.], v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

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*, [S.l.], v. 19, n. 3, p. 801-808, 2012.

BUJKO, K., *et al.* Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*, [S.l.], v. 93, n. 10, p. 1215-23, 2006.

BULTMAN, S.J. The microbiome and its potential as a cancer preventive intervention. *Semin Oncol.*, [S.l.], v. 43, n. 1, p. 97-106, 2016.

BURT, R.W., *et al.* Genetics of colon cancer; impact of inheritance colon cancer risk. *Ann Rev Med*, [S.l.], v. 46, p. 371-379, 1995.

BUTTERWORTH, A.S.; HIGGINS, J.P.; PHAROAH, P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer*, [S.l.], v. 42, p. 216-227, 2006.

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

CANCER GENOME ATLAS NETWORK, *et al.* Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*, [S.I.], v. 487, n. 7407, p. 330-7, 2012.

CARETHERS, J.M., *et al.* Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Gastroenterology*, [S.I.], v. 126, p. 394-401, 2004.

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*, [S.I.], v. 13, p. 566-575, 2002.

CAWTHORN, S.J., *et al.* Extent of mesorectal spread and involvement of lateral resection margin as prognostic factors after surgery for rectal cancer. *Lancet*, [S.I.], v. 335, n. 8697, p. 1055-1059, 1990.

CELLA, D.F., *et al.* The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *Journal of Clinical Oncology*, [S.I.], v. 11, n. 3, p. 570-579, 1 mar. 1993.

CERA, S., *et al.* Minimally invasive treatment of colon cancer. *Cancer J*, [S.I.], v. 11, p. 26-35, 2005.

CESAR, D., *et al.* Surgical and oncological short-term outcomes of prone extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Coloproctology*, Rio de Janeiro, v. 38, n. 2, 124-131, 2018.

CHADI, S.A., *et al.* Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.*, [S.I.], v. 3, n. 12, p. 825-836, 2018.

CHAND, M., *et al.* EMVI-positive stage II rectal cancer has similar clinical outcomes as stage III disease following pre-operative chemoradiotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.*, [S.I.], v. 25, n. 4, p. 858-63, 2014.

CHAND, M., *et al.* Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer. *World J Gastroenterol*, [S.I.], v. 22, n. 4, p. 1721- 6, 2016.

CHAPMAN, A.E., *et al.* Laparoscopic assisted resection of colorectal malignancies: a systematic review. *Ann Surg*, [S.I.], v. 234, p. 590-606, 2001.

CHING-YIH, L., *et al.* High Expression of EphA4 Predicted Lesser Degree of Tumor Regression after Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal Cancer. *J Cancer*, [S.I.], v. 8, n. 6, p. 1089-1096, 2017.

CHO, E., *et al.* Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst*, [S.I.], v. 96, n. 13, p. 1015-1022, 2004.

CHU, E., *et al.* Efficacy and safety of capecitabine for colorectal cancer. *Am J Oncol Rev*, [S.I.], v. 2, n. Suppl 3, p. 1-28, 2002.

CHUNG, D.C.; RUSTGI, A.K. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med*, [S.I.], v. 138, n. 7, p. 560-570, 2003.

CIPE, G., *et al.* Routine use of positron-emission tomography/computed tomography for staging of primary colorectal cancer: does it affect clinical management? *World J Surg Oncol*, [S.I.], v. 11, p. 49, 2013.

CLINICAL OUTCOMES OF SURGICAL THERAPY STUDY GROUP (COST). A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Eng J Med*, [S.I.], v. 350, p. 2050-2059, 2004.

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*, [S.I.], v. 23, p. 268s, 2005.

COLLARD, M.; LEFEVRE, J.H. Ultimate Functional Preservation With Intersphincteric Resection for Rectal Cancer. *Front Oncol*, [S.I.], v. 10, p. 297, 2020.

CONROY, T., *et al.* Quality-of-life findings from a randomised phase-III study of XELOX vs FOLFOX-6 in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*, [S.I.], v. 102, n. 1, p. 59-67, 2010.

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*, [S.I.], v. 229, p. 493-497, 1999.

DALERBA, P., *et al.* CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*, [S.I.], v. 374, n. 3, p. 211-22, 2016.

DE MARCONDES, P.G., *et al.* EphA4-mediated signaling regulates the aggressive phenotype of irradiation survivor colorectal cancer cells. *Tumour Biol*, [S.I.], v. 37, n. 9, p. 12411-12422, 2016.

DE MARCONDES, P.G.; MORGADO-DÍAZ, J.A. The Role of EphA4 Signaling in Radiation-Induced EMT-Like Phenotype in Colorectal Cancer Cells. *J Cell Biochem*, [S.I.], v. 118, n. 3, p. 442-5, 2017.

DE ROSA, N., *et al.* DNA Mismatch Repair Deficiency in Rectal Cancer: Benchmarking Its Impact on Prognosis, Neoadjuvant Response Prediction, and Clinical Cancer Genetics. *J Clin Oncol*, [S.I.], v. 34, n. 25, p. 3039-46, 2016.

DEVITA, V.T., *et al.* *Cancer - Principles and Practice of Oncology*. 11^a ed. Wolters Kluwer, 2019.

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*, [S.I.], v. 47, n. 8, p. 1138-1145, 2011.

DIETMAIER, W., *et al.* Diagnostic microsatellite instability: definition and correlation with mismatch repair protein expression. *Cancer Res*, [S.I.], v. 57, p. 4749-56, 1997.

DONOHOE, D.R., *et al.* A gnotobiotic mouse model demonstrates that dietary fiber protects against colorectal tumorigenesis in a microbiota- and butyrate-dependent manner. *Cancer Discov.*, [S.I.], v. 4, n. 12, p. 1387-97, 2014.

DONOHOE, D.R., *et al.* The Warburg effect dictates the mechanism of butyrate-mediated histone acetylation and cell proliferation. *Mol Cell*, [S.I.], v. 48, n. 4, p. 612-26, 2012.

DRONAMRAJU, S.S., *et al.* Cell kinetics and gene expression changes in colorectal cancer patients given resistant starch: a randomised controlled trial. *Gut*, [S.I.], v. 58, n. 3, p. 413-20, 2009.

DULAI, P.S., *et al.* Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, [S.I.], v. 355, 2016.

DUMONT F., *et al.* Comparison of fecal continence and quality of life between intersphincteric resection and abdominoperineal resection plus perineal colostomy for ultra-low rectal cancer. *J Surg Oncol.*, [S.I.], v. 108, n. 4, p. 225-9, 2013.

DUNST, J., *et al.* Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol*, [S.I.], v. 20, p. 983-3991, 2002.

DWORAK, O., *et al.* Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*, [S.I.], v. 12, p. 19-23, 1997.

EDDY, D.M. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med*, [S.I.], v. 113, p. 373, 1990.

EKBOM, A., *et al.* Ulcerative colitis and colorectal cancer. *N Engl J Med*, [S.I.], v. 323, v. 18, p. 1228-33, 1990.

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

ENKER, W.E. Total mesorectal excision the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med*, [S.I.], v. 29, p. 127-133, 1997.

ERIKEN, M.T., *et al.* Inadvertent perforation during rectal cancer resection in Norway. *Br J Surg*, [S.I.], v. 91, p. 210-216, 2004.

ERLANDSSON, J., *et al.* Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.*, [S.I.], v. 18, n. 3, p. 336-346, 2017.

FEARON, E.R., VOGELSTEIN, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, [S.I.], v. 61, p. 759-67, 1990.

FILIBERTI, A., *et al.* Prevalence of sexual dysfunction in male cancer patients treated with rectal excision and coloanal anastomosis. *Eur J Surg Oncol*, [S.I.], v. 20, p. 43-46, 1994.

FLESHMAN, J., *et al.* Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *JAMA*, [S.I.], v. 314, n. 13, p. 1346-55, 2015.

FLOSSMANN, E.; ROTHWELL, P.M. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*, [S.I.], v. 369, n. 9573, p. 1603-1613, 2007.

FONSECA AM, *et al.* Cultural adaptation and validation of the wexner scale in patients with anal incontinence in a brazilian population. *Int Urogynecol J*, [S.I.], v. 27, n. 6, p. 959-63, 2016.

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*, [S.I.], v. 36, p. 564-572, 1993.

FUKAI, J., *et al.* EphA4 promotes cell proliferation and migration through a novel EphA4-FGFR1 signaling pathway in the human glioma U251 cell line. *Mol Cancer Ther*, [S.I.], v. 7, p. 2768-78, 2008.

GALAS, A., AUGUSTYNIAK, M., SOCHACKA-TATARA, E. Does dietary calcium interact with dietary fiber against colorectal cancer? A case-control study in central europe. *Nutr J*, [S.I.], v. 12, p. 134, 2013.

GEORGE, S.M., *et al.* Fruit and vegetable intake and risk of cancer: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*, [S.I.], v. 89, n. 1, p. 347-353, 2009.

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*, [S.I.], v. 28, p. 1638-1644, 2010.

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*, [S.I.], v. 24, n. 28, p. 4620-4625, 2006.

GIANNAKIS, M., *et al.* RNF43 is frequently mutated in colorectal and endometrial cancers. *Nat Genet*, [S.I.], v. 46, p. 1264-6, 2014.

GIESINGER, J.M., *et al.* Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score for the EORTC QLQ-C30 is robust. *J Clin Epidemiol.*, [S.I.], v. 69, p. 79-88, 2016.

GIOVANNUCCI, E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, [S.I.], v. 10, n. 7, p. 725-731, 2001.

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

GRAFF, R.E., *et al.* Familial risk and heritability of colorectal cancer in the nordic twin study of cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, [S.I.], v. 15, p. 1256-1264, 2017.

GRIFFEN, F.D., *et al.* The double stapling technique for low anterior resection. Results, modifications, and observations. *Ann Surg*, [S.I.], v. 211, n. 6, p. 745-752, 1990.

GRINNELL, R.S. Difusão intramural distal de carcinoma do reto e retossigmoide. *Surg Gynecol Obstet*, [S.I.], v. 99, n. 4, p. 421-30, 1954.

GRUMANN, M.M., *et al.* Comparison of quality of life in patients undergoing abdominoperineal extirpation or anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg*, [S.I.], v. 233, p. 149-156, 2001.

GUILLEM, J.G., *et al.* Uma análise prospectiva patológica usando seções de montagem total de câncer retal após a terapia pré-operatória modalidade combinada: implicações para a preservação do esfíncter. *Ann Surg*, [S.l.], v. 245, n. 1, p. 88-93, 2007.

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*, [S.l.], v. 365, p. 1718-1726, 2005.

GUINNEY, J., *et al.* The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*, [S.l.], v. 21, p. 1350-6, 2015.

HAIDER, M.A., *et al.* Multi-detector row helical CT in preoperative assessment of small (< or = 1.5 cm) liver metastases: is thinner collimation better? *Radiol.*, [S.l.], v. 225, n. 1, p. 137-142, 2002.

HAMER, H.M., *et al.* Review article: the role of butyrate on colonic function. *Review Aliment Pharmacol Ther*, [S.l.], v. 27, n. 2, p. 104-19, 2008.

HALEFOGLU, A.M., *et al.* Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer. *World J Gastroenterol*, [S.l.], v. 14, n. 22, p. 3504-3510, 2008.

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*, [S.l.], v. 11, n. 6, p. 547-563, 2009.

HARTMANN, H. *30th Congress Francais de Chirurgie-Process, Verheaux, Memoires, et Discussions*, [S.l.], v. 30, p. 411, 1921.

HASAN, S., *et al.* Microsatellite Instability (MSI) as an Independent Predictor of Pathologic Complete Response (PCR) in Locally Advanced Rectal Cancer: A National Cancer Database (NCDB) Analysis. *Ann Surg*, [S.I.], 271, n. 4, p. 716-23, 2020.

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*, [S.I.], v. 182, p. 495-502, 1996.

HEALD, R.J. The "holy plane" of rectal surgery. *J R Soc Med*, [S.I.], v. 81, n. 9, p. 503-508, 1988.

HEALD, R.J., *et al.* Rectal cancer: the basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg*, [S.I.], v. 133, n. 8, p. 894-899, 1998.

HEALD, R.J.; RYALL, R. Recurrent cancer after restorative resection of the rectum. *Br Med J (Clin Res Ed)*, [S.I.], v. 284, n. 6318, p. 826-7, 1982.

HOFFMAN, G.C., *et al.* Laparoscopic-assisted colectomy: initial experience. *Ann Surg*, [S.I.], v. 219, p. 732-740, 1994.

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*, [S.I.], v. 13, n. 6, p. 579-588, 2012.

HOJO, K.; SAWADA, T.; MORIYA, Y. An analysis of survival and voiding, sexual function after wide ilio pelvic lymphadenectomy in patients with carcinoma of the rectum, compared with conventional lymphadenectomy. *Dis Colon Rectum*, [S.I.], v. 32, p. 128-133, 1989.

HOLM, T., *et al.* Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg*, [S.l.], v. 94, p. 232-238, 2007.

HOSPERS, G., *et al.* Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *J Clin Oncol*, [S.l.], v. 38, n. Suppl. 15, 2020.

HUEBNER, R.H., *et al.* A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med*, [S.l.], v. 41, n. 7, p. 1177-89, 2000.

HUNTER, D.J. In: *Environmental Mutagen Society Colon Cancer Conference*. 2003, Miami Florida. May 14-16; Miami Florida; 2003.

IIIZUMI, M., *et al.* EphA4 receptor, overexpressed in pancreatic ductal adenocarcinoma, promotes cancer cell growth. *Cancer Sci*, [S.l.], v. 97, p. 1211-6, 2006.

IMPERIALE, T.F., *et al.* Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*, [S.l.], v. 370, p. 1287-97, 2014.

INCA. *Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva*. Rio de Janeiro: INCA, 2017. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/>>. Acesso em: 01 jul. 2020.

INCA. *Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva*. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/>>. Acesso em: 01 jul. 2020.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *Globocan 2018: Cancer Fact Sheets - Colorectal Cancer*. 2018. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf>. Acesso em: 01 jul. 2020.

ISHIKAWA, T., *et al.* Tumor selective delivery of 5-fluorouracil by capecitabine, a new oral fluoropyrimidine carbamate, in human cancer xenografts. *Biochem Pharmacol*, [S.l.], v. 55, p. 1091-1097, 1998.

JARRAR, A., *et al.* An up-to-date predictive model for rectal cancer survivorship reflecting tumor biology and clinical factors. *American Journal of Surgery*, [S.l.], v. 219, n. 3, p. 515-520, mar. 2020.

JASPERSON, K.W., *et al.* Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterol*, [S.l.], v. 138, n. 6, p. 2044-58, 2010.

JAYNE, D., *et al.* Effect of Robotic-Assisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial. *JAMA*, [S.l.], v. 318, n. 16, p. 1569-1580, 2017.

JENKINS, M.A., *et al.* Colon Cancer Family Registry Cohort Investigators. Cohort Profile: The Colon Cancer Family Registry Cohort (CCFRC). *Int J Epidemiol*, [S.l.], v. 47, n. 2, p. 387-388i, 2018.

JEONG, S.Y., *et al.* Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (corean trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, [S.l.], v. 15, n. 7, p. 767-74, 2014.

JESUS, J.P., *et al.* The circumferential resection margins status: A comparison of roboti, laparoscopic and open total mesorectal excision for mid and low rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*, [S.I.], v. 42, p. 808-812, 2016.

JIN, J., *et al.* The Updated Results for the Phase 3 Study of 5x5 Gy Followed By Chemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR trial). *International Journal of Radiation Oncology*, [S.I.], v. 99, n. 2, p. E157, 2017.

KAIMAKTCHIEV, V., *et al.* The homeobox intestinal differentiation factor CDX2 is selectively expressed in gastrointestinal adenocarcinomas. *Mod Pathol*, [S.I.], v. 17, p. 1392-9, 2004.

KAMBARA, T., *et al.* BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. *Gut*, [S.I.], v. 53, p. 1137-44, 2004.

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*, [S.I.], v. 165, n. 5, p. 410-420, 1999.

KASPAREK, M.S., *et al.* Quality of life after coloanal anastomosis and abdominoperineal resection for distal rectal cancers: sphincter preservation vs quality of life. *Color Dis Off J Assoc Coloproctology Gt Britain Irel*, [S.I.], v. 13, n. 8, p. 872-7, 2011.

KATO, S., *et al.* PIK3CA mutation is predictive of poor survival in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer*, [S.I.], v. 121, p. 1771-8, 2007.

KAYANO, H., *et al.* Evaluation of the learning curve in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer. *Surg Endosc*, [S.I.], v. 9, n. 25, p. 2972-2979, 2011.

KEANE, C., *et al.* Defining low anterior resection syndrome: a systematic review of the literature. *Colorectal Dis*, [S.I.], v. 19, n. 8, p. 713-722, 2017.

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*, [S.I.], v. 21, n. 1, p. 52-57, 2006.

KIM, Y.W., *et al.* Factors associated with anastomotic recurrence after total mesorectal excision in rectal cancer patients. *J Surg Oncol*, [S.I.], v. 99, n. 1, p. 58-64, 2009.

KLOSE, J., *et al.* Sphincter-Preserving Surgery for Low Rectal Cancer: Do We Overshoot the Mark? *J Gastrointest Surg*, [S.I.], v. 21, n. 5, p. 885-891, 2017.

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

KONANZ, J., *et al.* Quality of life of patients after low anterior, intersphincteric, and abdominoperineal resection for rectal cancer - a matched-pair analysis. *Int J Colorectal Dis.*, [S.I.], v. 28, n. 5, p. 679-88, 2013.

KOPETZ, S., *et al.* Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, [S.I.], v. 33, p. 4032-8, 2015.

KROOK, J.E., *et al.* Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.*, [S.I.], v. 324, n. 11, p. 709-15, 1991.

KUNE, G.A.; KUNE, S.; WATSON, L.F. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the melbourne colorectal cancer study1. *Cancer Research*, [S.I.], v. 48, p. 4399-4404, 1988.

KUNHERI, B., *et al.* Preoperative long-course chemoradiation for localized rectal cancer: A retrospective comparison of response and outcome between 5-fluorouracil/leucovorin versus capecitabine. *Indian J Cancer*, [S.I.], v. 53, n. 4, p. 518-23, 2006.

LAPINSKY, E.; MAN, L.C.; MACKENZIE, A.R. Health-Related Quality of Life in Older Adults with Colorectal Cancer., *Current oncology reports*, [S.I.], v. 21, n. 9, p. 81, 2019.

LAURENT-PUIG, P., *et al.* Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol*, [S.I.], v. 27, p. 5924-30, 2009.

LE, D.T., *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, [S.I.], v. 357, p. 409-413, 2017.

LE LEU, R.K., *et al.* Effect of resistant starch on genotoxin-induced apoptosis, colonic epithelium, and luminal contents in rats. *Carcinogenesis*, [S.I.], v. 24, n. 8, p. 1347-52, 2003.

LENNON, A.M.; PENMAN, I.D. Endoscopic ultrasound in cancer staging. *Br Med Bull*, [S.I.], v. 84, p. 81-98, 2007.

LI, X.M., *et al.* The safety and effectiveness of robot-assisted versus laparoscopic TME in patients with rectal cancer. A meta-analysis and systematic review. *Medicine*, [S.I.], v. 96, n. 29, p. e7585, 2017.

LIAO X, *et al.* Prognostic role of PIK3CA mutation in colorectal cancer: cohort study and literature review. *Clin Cancer Res*, [S.I.], v. 18, p. 2257-68, 2012.

LIEVRE, A., *et al.* KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res*, [S.I.], v. 66, p. 3992-5, 2006.

LIN, C.Y., et al. High Expression of EphA4 Predicted Lesser Degree of Tumor Regression after Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal Cancer. *J Cancer*, [S.I.], v. 8, n. 6, p. 1089-96, 2014.

LIN, J.K.; TAN, E.C.H; YANG, M.C. Comparing the effectiveness of capecitabine versus 5-fluorouracil/leucovorin therapy for elderly Taiwanese stage III colorectal cancer patients based on quality-of-life measures (QLQ-C30 and QLQ-CR38) and a new cost assessment tool. *Health Qual Life Outcomes*, [S.I.], v. 13, n. 61, 2015.

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*, [S.I.], v. 11, n. 3, p. 264-269, 2009.

LIU, Q., et al. Circumferential resection margin as a prognostic factor after rectal cancer surgery: A large population-based retrospective study. *Cancer Medicine*, [S.I.], v. 7, n. 8, p. 3673-3681, ago. 2018.

LORD, A.C., et al. MRI-Diagnosed Tumour Deposits and EMVI Status Have Superior Prognostic Accuracy to Current Clinical TNM Staging in Rectal Cancer. *Ann Surg.*, [S.I.], sep. 2020.

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*, [S.I.], v. 21, n. 7, p. 645-651, 2006.

LUGLI, A., et al. Differential diagnostic and functional role of the multi-marker phenotype CDX2/CK20/CK7 in colorectal cancer stratified by mismatch repair status. *Mod Pathol*, [S.I.], v. 21, p. 1403-12, 2008.

LYNCH, H.T., et al. Review of the lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet*, [S.I.], v. 76, p. 1-18, 2009.

MA, H., *et al.* Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathol*, [S.I.], v. 50, n. 1, p. 49-59, 2018.

MANDARD, A., *et al.* Pathological assessment of tumour regression after preoperative chemo/ radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cancer*, [S.I.], v. 73, n. 11, p. 2680-8, 1994.

MARTELLUCCI, J., *et al.* Low anterior resection syndrome: a treatment algorithm. *Dis Colon Rectum*, [S.I.], v. 59, p. 79-82, 2016.

MASLYANKOV, S., *et al.* A Meta-Analysis of Quality of Life, Estimated by Questionnaires of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) after Rectal Cancer Surgery. *Chirurgia*, [S.I.], v. 110, n. 4, p. 356-61, 2015.

MCCARTY, K.S.Jr., *et al.* Estrogen receptor analyses. Correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. *Arch Pathol Lab Med.*, [S.I.], v. 109, n. 8, p. 716-721, 1985.

MENDENHALL, W.M., *et al.* Does preoperative radiation therapy enhance the probability of local control and survival in high-risk distal rectal cancer? *Ann Surg*, [S.I.], v. 215, n. 6, p. 696-705, 1992.

MILLIGAN, E.T.C.; MORGAN, C.N. Surgical anatomy of the anal canal: with special reference to anorectal fistulae. *Lancet*, [S.I.], v. 2, p. 1150-1156, 1934.

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*, [S.I.], v. 27, n. 1, p. 31-40, 2011.

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*, [S.I.], v. 34, p. 1274-1281, 1998.

MERCURY STUDY GROUP. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: Results of the MERCURY study. *Radiology*, [S.I.], v. 243, p. 132-139, 2007.

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

MUNKHOLM, P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, [S.I.], v. 18, n. Suppl 2, p. 1-5, 2003.

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

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

NASH, G.M., *et al.* Close distal margin and rectal cancer recurrence after sphincter-preserving rectal resection. *Dis Rectum C6lon*, [S.I.], v. 53, n. 10, p. 1365-73, 2010.

NETTER, F.H. *Anatomia Humana*, 6^a ed. Saunders, 2015.

NGAN, S.Y., *et al.* A phase I trial of preoperative radiotherapy and capecitabine for locally advanced, potentially resectable rectal cancer. *Br J Cancer*, [S.I.], v. 91, p. 1019-1024, 2004.

NGAN, S.Y., *et al.* Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *J Clin Oncol.*, [S.I.], v. 30, n. 31, p. 3827-33, 2012.

NOONE, A.M., *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute, 2018. Disponível em: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/>.

NOSHO, K., *et al.* PIK3CA mutation in colorectal cancer: relationship with genetic and epigenetic alterations. *Neoplasia*, [S.l.], v. 10, p. 534-41, 2008.

O'CONNELL, M.J., *et al.* Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol*, [S.l.], v. 32, n. 18, p. 1927-1934, 2014.

O'CONNELL, E., *et al.* Microsatellite instability and response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.*, [S.l.], v. 34, p. 57- 62, 2020.

OKI, M. Overexpression of the receptor tyrosine kinase EphA4 in human gastric cancers. *World J Gastroenterol*, [S.l.], v. 14, p. 5650, 2008.

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

OSHIMA, T., *et al.* Overexpression of EphA4 gene and reduced expression of EphB2 gene correlates with liver metastasis in colorectal cancer. *Int J Oncol*, [S.l.], v. 33, n. 3, p. 573-7, 2008.

PALOMAKI, G.E., *et al.* EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med*, [S.l.], v. 11, n. 1, p. 42-65, 2009.

PARK, J.H., *et al.* Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Cancer*, [S.I.], v. 117, n. 16, p. 3703-3712, 2011.

PATEL, U.B., *et al.* Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clinical Oncol*, [S.I.], v. 29, n. 28, p. 3753-3760, out. 2011.

PETERS, U., *et al.* Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet*, [S.I.], v. 361, n. 9368, p. 1491-1495, 2003.

PHILLIPS, R., *et al.* Summary scores captured changes in subjects QoL as measured by the multiple scales of the EORTC QLQ-C30. *J Clin Epidemiol*, [S.I.], v. 68, n. 8, p. 895-902, 2015.

PISCHON, T., *et al.* Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J National Cancer Institute*, [S.I.], v. 98, n. 13, p. 920-931, 2006.

PITOT, H.C. The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer*, [S.I.], v. 72, n. 3 Suppl, p. 962-970, 1993.

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*, [S.I.], v. 32, n. 3, p. 190-199, 2008.

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. p. 373-387.

POMPILI, C., *et al.* EORTC QLQ-C30 summary score reliably detects changes in QoL three months after anatomic lung resection for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Lung Cancer*, [S.I.], v. 123, p. 149-154, 2018.

PRETE, F.P., *et al.* Robotic versus laparoscopic minimally invasive surgery for rectal cancer. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg*, [S.I.], v. 267, p. 1034-1046, 2018.

PRUITT, K.; DER, C.J. Ras and Rho regulation of the cell cycle and oncogenesis. *Cancer Lett*, [S.I.], v. 171, p. 1-10, 2001.

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*, [S.I.], v. 9, p. 402-411, 2007.

QUIRKE, P., *et al.* Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet*, [S.I.], v. 2, n. 8514, p. 996-999, 1986.

RAD, R., *et al.* A genetic progression model of Braf (V600E) - induced intestinal tumorigenesis reveals targets for therapeutic intervention. *Cancer Cell*, [S.I.], v. 24, p. 15-29, 2013.

RAUCH, P., *et al.* Quality of life among disease-free survivors of rectal cancer. *J Clin Oncol*, [S.I.], v. 22, n. 2, p. 354-360, 2004.

RESTIVO, A., *et al.* Aspirin as a neoadjuvant agent during preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Br J Cancer*, [S.I.], v. 113, n. 8, p. 1133-9, 2015.

RIBIC, C.M., *et al.* Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*, [S.I.], v. 349, n. 3, p. 247-257, 2003.

RÖDEL, C., *et al.* Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*, [S.I.], v. 23, n. 34, p. 8688-8696, 2005.

ROZEK, L.S., *et al.* CDX2 Polymorphisms, RNA Expression, and Risk of Colorectal Cancer. *Gruber Cancer Res*, [S.I.], v. 65, n. 13, p. 5488-5492, 2005.

ROZEK, L.S., *et al.* CDX2 polymorphisms, RNA expression, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res*, [S.I.], v. 65, n. 13, p. 5488-92, 2005.

RULLIER, E., *et al.* Low rectal cancer: classification and standardization of surgery. *Dis Colon Rectum*, [S.I.], v. 56, n. 5, p. 560-567, 2013.

RUTKOWSKI, A., *et al.* Acceptance of a 5-mm distal bowel resection margin for rectal cancer: is it safe? *Colorectal Dis*, [S.I.], v. 14, n. 1, p. 71-8, 2012.

RUSAVY, Z.; JANSOVA, M.; KALIS, V. Anal incontinence severity assessment tools used worldwide. *Int J Gynaecol Obstet*, [S.I.], v. 126, n. 2, p. 146-150, 2014.

SAAD, R.S., *et al.* CDX2, cytokeratins 7 and 20 immunoreactivity in rectal adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM*, [S.I.], v. 17, n. 3, p. 196-201, 2009.

SAIF, M.W., *et al.* Capecitabine vs continuous infusion 5-FU in neoadjuvant treatment of rectal cancer. A retrospective review. *Int J Colorretal Dis*, [S.I.], v. 23, n. 2, p. 139-45, 2008.

SAMUELS, Y., *et al.* High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science*, [S.I.], v. 304, p. 554, 2004.

SANTINI, D., *et al.* High concordance of KRAS status between primary colorectal tumors and related metastatic sites: implications for clinical practice. *Oncologist*, [S.I.], v. 13, p. 1270-5, 2008.

SAUER, R., *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, [S.I.], v. 351, p. 1731-1740, 2004.

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*, [S.I.], v. 16, n. 30, p. 1926-1933, 2012.

SAWADA, N., *et al.* X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res*, [S.I.], v. 5, p. 2948-2953, 1999.

SCHAUBE, J., *et al.* The quality of life after extirpation of the rectum for carcinoma. *Dtsch Med Wochenschr*, [S.I.], v. 121, p. 153-158, 1996.

SCHÜLLER, J., *et al.* Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration in colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*, [S.I.], v. 45, p. 291-297, 2000.

SEYMOUR, M.T., *et al.* Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet*, [S.I.], v. 377, n. 9779, p. 1749-59, 2011.

SHAHNAM, A., *et al.* Prognostic Utility of CDX2 and PD-L1 in Rectal Cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, [S.I.], v. 28, n. 6, p. e-53, 2020.

SHIHAB, O.C., *et al.* Can a novel MRI staging system for low rectal cancer aid surgical planning? *Dis Colon Rectum*, [S.I.], v. 54, n. 10, p. 1260-4, 2011.

SHIHAB, O.C., *et al.* Defining the surgical planes on MRI improves surgery for cancer of the low rectum. *Lancet Oncol*, [S.I.], v. 10, n. 12, p. 1207-11, 2009.

SHIN, J.S., *et al.* Histopathological regression grading versus staging of rectal cancer following radiotherapy. *Pathol*, [S.I.], v. 43, n. 1, p. 24-30, 2011.

SHIN, J.S., *et al.* Soon lee radiotherapy response in microsatellite instability related rectal cancer. *Korean J Pathol*, [S.I.], v. 47, n. 1, p. 1-8, 2013.

SIDDIQUI, M.R.S., *et al.* A meta-analysis comparing the risk of metastases in patients with rectal cancer and MRI-detected extramural vascular invasion (mrEMVI) vs mrEMVI-negative cases. *Br J Cancer*, [S.I.], v. 116, n. 12, p. 1513-9, 2017.

SIDDIQUI, M.R.S., *et al.* Defining response to radiotherapy in rectal cancer using magnetic resonance imaging and histopathological scales. *World J Gastroenterol*, [S.I.], v. 22, n. 37, p. 8414-34, 2016.

SINICROPE, F.A., *et al.* Association of DNA Mismatch Repair and Mutations in BRAF and KRAS With Survival After Recurrence in Stage III Colon Cancers: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*, [S.I.], v. 3, p. 472-480, 2017.

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*, [S.I.], v. 24, p. 3542-3547, 2006.

SMITH, N.J., *et al.* Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg*, [S.I.], v. 95, n. 2, p. 229-36, 2007.

SNEAD, D.R., *et al.* Methodology of immunohistological detection of oestrogen receptor in human breast carcinoma in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue: a comparison with frozen section methodology. *Histopathology*, [S.I.], v. 23, n. 3, p. 233-238, 1993.

SNOVER, D.C. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol*, [S.I.], v. 42, p. 1-10, 2011.

SPRANGERS, M.A.; TE VELDE, A.; AARONSON, N.K. 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. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, [S.I.], v. 35, n. 2, p. 238-247, 1999.

SOHN, B., *et al.* MRI-detected extramural vascular invasion is an independent prognostic factor for synchronous metastasis in patients with rectal cancer. *Eur Radiol.*, [S.I.], v. 25, n. 5, p. 1347-55, 2015.

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

SOUTHEY, M.C., *et al.* Use of molecular tumor characteristics to prioritize mismatch repair gene testing in early-onset colorectal cancer. *J Clin Oncol*, [S.I.], v. 23, p. 6524-6532, 2005.

SPRANGERS, M., *et al.* Quality of life in colorectal cancer. Stoma versus nonstoma patients. *Dis Colon Rectum*, [S.I.], v. 38, p. 361-369, 1995.

SPRANGERS, M.; TE VELDE, A.; AARONSON, N. The construction and testing of the EORTC colorectal cancer-specific quality of life questionnaire module (QLQ-CR38). *Eur J Cancer*, [S.I.], v. 35, n. 2, p. 238-247, 1999.

STEVENSON, A.R., *et al.* Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the ALACART randomized clinical trial. *JAMA*, [S.I.], v. 314, n. 13, p. 1356-63, 2015.

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*, [S.I.], v. 10, n. 6, p. 563-568, 2008.

SUGA, T., *et al.* Prevalence of positive FDG-PET findings in patients with high CEA levels. *Ann Nucl Med*, [S.I.], v. 24, n. 6, p. 433-9, 2010.

SUGARBAKER, J.P.; GUNDERSON, L.L.; WITTES, R.E. Colorectal cancer. In: DEVITA, V.T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S.A. *Cancer: Principles and Practices of Oncology*. Philadelphia: J. B. Lippincon, 1985. p. 800-803.

TAYLOR, F.G., *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*, [S.I.], v. 32, n. 1, p. 34-43, 2014.

TEKKIS, P.P., *et al.* Comparison of circumferential margin involvement between restorative and nonrestorative resections for rectal cancer. *Colorectal Dis*, [S.I.], v. 7, p. 369-374, 2005.

THE EUROQOL GROUP. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life". *Health Policy*, [S.I.], v. 16, n. 3, p. 199-208, 1990.

THE SOUTHERN SURGEONS CLUB. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. *N Engl J Med*, [S.I.], v. 324, p. 1073-1078, 1991.

TOMIC, T., *et al.* Non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention of colorectal cancer in people aged 40 or older: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*, [S.I.], v. 58, p. 52-62, 2019.

TREVISAN, M., *et al.* Markers of insulin resistance and colorectal cancer mortality. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, [S.I.], v. 10, n. 9, p. 937-941, 2001.

UMAR, A., *et al.* Testing guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*, [S.I.], v. 4, p. 153-8, 2004.

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 trial. *Lancet Oncol*, [S.I.], v. 12, n. 6, p. 575-582, 2011.

VANDER HEIDEN, M.G.; CANTLEY, L.C.; THOMPSON, C.B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, [S.I.], v. 324, n. 5930, p. 1029-33, 2009.

VELDKAMP, R., *et al.* Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol*, [S.I.], v. 6, n. 7, p. 477-84, 2005.

VIEIRA, A.R., *et al.* Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Annals of Oncology*, [S.I.], v. 28, n. 8, p. 1788-1802, 2017.

VOGELSTEIN, B., *et al.* Cancer genome landscapes. *Science*, [S.I.], v. 339, p. 1546-58, 2013.

WARE, J.E.J., SHERBOURNE, C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection, *Medical care*, [S.l.], v. 30, n. 6, p. 473-483, jun. 1992.

WEINGARTEN, M.A.; ZALMANOVICI, A.; YAPHE, J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database Syst Rev*, [S.l.], v. 1, p. CD003548, 2004.

WEST, N.P., *et al.* Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol*, [S.l.], v. 26, n. 21, p. 3517-3522, 2008.

WHISTANCE, R.N., *et al.* Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ-CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer*, [S.l.], v. 45, n. 17, p. 3017-26. 2009.

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*, [S.l.], v. 47, p. 48-58, 2004.

WIBE, A., *et al.* Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*, [S.l.], v. 89, p. 327-334, 2002.

WIN, A.K., *et al.* Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers*, [S.l.], v. 26, n. 3, p. 404-412, 2017.

WINAWER, S.J., *et al.* Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. *N Engl J Med*, [S.l.], v. 334, n. 2, p. 82-87, 1996.

WU, L., *et al.* Population-based study of effectiveness of neoadjuvant radiotherapy on survival in US rectal cancer patients according to age. *Scientific Reports*, [S.I.], v. 7, n. 1, p. 3471, jun. 2017.

YAMADA, T., *et al.* Liquid Biopsy for the Management of Patients with Colorectal Cancer. *Digestion*, [S.I.], v. 99, p. 39-45, 2019.

YEO, S.G., *et al.* Tumor volume reduction rate measured by magnetic resonance volumetry correlated with pathologic tumor response of preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, [S.I.], v. 78, n. 1, p. 164-71, 2010.

YONEY, A.; ISIKLI, L. Preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a comparison of bolus 5-fluorouracil/leucovorin and capecitabine. *Saudi J Gastroenterol.*, [S.I.], v. 20, n. 2, p. 102-7, 2014.

YORK MASON, A. Local Excision. *Clin Gastroenterol*, [S.I.], v. 4, p. 582-593, 1975.

ZMORA, O.; WEISS, E.G. Trocar site recurrence in laparoscopic surgery for colorectal cancer. Myth or real concern? *Surg Oncol Clin N Am*, [S.I.], v. 10, n. 3, p. 625-38, 2001.

ZLOBEC, I., *et al.* Clinicopathological and protein characterization of BRAF- and K-RAS-mutated colorectal cancer and implications for prognosis. *Int J Cancer*, [S.I.], v. 127, p. 367-80, 2010.

ZOU, X.C.; WANG, Q.W.; ZHANG, J.M. Comparison of 5-FU-based and Capecitabine-based Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients With Rectal Cancer: A Meta-analysis. *Colorrectal Clin Cancer*, [S.I.], v. 16, n. 3, p. e123-e139, 2017.

APÊNDICE A - 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

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.

Randomized Phase II trial of Capecitabine *versus bolus* 5-Fluorouracil/Leucovorin associated to radiotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer: INCAGI004 study.

Investigadores:

Ana Paula Ornellas de Souza Victorino
Carlos Gil Ferreira
Claudia Carrada
Eduardo Linhares Riello de Mello
Fernando Meton de Alencar
Ivanir Martins
José Paulo de Jesus
Rodrigo Otavio de Castro Araujo
Simone Guaraldi da Silva

Instituto Nacional de Câncer

Coordenação de Pesquisa Clínica e Incorporação Tecnológica
Serviço de Oncologia Clínica
Serviço de Patologia
Serviço de Radioterapia
Seção de Cirurgia Abdomino-pélvica
Serviço de Endoscopia Digestiva

Protocolo Original: Versão 5.0 de 23 de agosto de 2010

Emenda I-Versão de 28 de setembro de 2010

Emenda II-Versão de 23 de fevereiro de 2011

Emenda III-Versão 8.0 de 15 de setembro de 2011

Emenda IV - Versão 9.0 de 20 de maio de 2013

Emenda VI – Versão 10.0 de 06 de maio de 2016

Emenda VII – Versão 12.0 de 20 de fevereiro de 2018

Conteúdo

[1.4](#)

1.1.	5	
1.2.	5	
1.3.	6	
1.4.	16	
1.5.	17	
1.6.	20	
1.7.	21	
1.8.	24	
1.9.	26	
1.10.	31	
1.11	36	
1.12		36
2.	37	
2.1.	Erro! Indicador não definido.	
2.2.	37	
2.3.	38	
3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE		38
3.1	38	
3.1.1	39	
3.1.2	39	
3.1.3	40	
3.2	40	
3.2.1	40	
3.2.2	40	
4. DESENHO DO ESTUDO		41
5. PLANO DE ESTUDO		42
5.1	47	

5.2	45	
5.3	47	
	Período de quimiorradioterapia neoadjuvante (apenas para o braço de quimioterapia venosa)	47
5.4	48	
5.5	49	
5.6	49	
5.7	5252	
5.8	Critérios de descontinuação do paciente no estudo	52
5.9	Avaliação de sobrevida	52
5.10	Avaliação de preservação esfinteriana	53
5.11	Análise de Biomarcadores	53
6.	AVALIAÇÃO CLÍNICA, TESTES LABORATORIAIS E SEGUIMENTO	54
6.1.	Sumário de Avaliação de Tratamento Neoadjuvante	54
6.2	60	
6.3.	Coleta de tecido em tanque de nitrogênio líquido	61
7.	CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO	61
7.1.	61	
7.2.	61	
8.	ANÁLISE E PROJETO ESTATÍSTICO	62
9.	Erro! Indicador não definido.	
9.1.	62	
10.	67	
10.1	Monitorização, auditoria e inspeção	67
10.2	Identificação da paciente	67
10.3	Formulário clínico	68
10.4	Arquivo de dados	68

10.5 Seguimento confidencial	68
10.6 Consentimento livre e esclarecido do paciente	69
10.7 Comitê de ética em pesquisa	69
10.8 Declaração de Helsinque	70
10.9 Modificação do protocolo	70
10.10 Uso das informações e publicação	70
11. Erro! Indicador não definido.	
12. 71	
13. 73	
14. Erro! Indicador não definido.	

1. INTRODUÇÃO

1.1. Epidemiologia

O câncer colorretal (CCR) é a quarta neoplasia maligna mais comum nos Estados Unidos da América, sendo estimados para o ano de 2009 aproximadamente 40870 novos casos de câncer de reto (23.580 casos em homens e 17.290 casos em mulheres) e 49.920 mortes por câncer colorretal. Devido à melhora no rastreamento e tratamento há uma tendência à redução da mortalidade por CCR nos últimos 30 anos¹. No Brasil, o risco estimado de CCR para o ano de 2008 foi de 13 novos casos a cada 100 mil homens e 15 novos casos a cada 100 mil mulheres².

A idade é um dos principais fatores de risco para o CCR, havendo aumento significativo da incidência na faixa etária a partir dos 40 aos 50 anos³, predominantemente no sexo masculino. A maioria dos cânceres de reto é esporádica e não familiar. Ao contrário do que ocorre com o câncer de cólon, a história familiar e a atividade física não parecem contribuir para a etiologia de câncer retal⁴.

1.2. Estadiamento

¹ Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2009. CA CancerJ Clin. 2009;59:225-229.

² Instituto Nacional de Câncer / Ministério da Saúde. Estimativa 2008: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. [acesso em 18/08/2009]. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>

³ Eddy DM: Screening for colorectal cancer. Ann Intern Med 1990; 113:373.

⁴ Wei EK, Giovannucci E, Wu K, et al: Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. Int J Cancer 2004; 108:433.

O estadiamento patológico é o fator prognóstico mais importante para câncer retal. O sistema tumor-nodo-metástase (TNM), definido pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) baseia-se em profundidade de invasão local, envolvimento de linfonodo regional e presença de metástase à distância (APÊNDICE A)⁵. Quanto mais avançado o estágio AJCC da doença, pior será a sobrevida global. Assim, do estágio I ao IV há uma queda na sobrevida global em 5 anos de 90% para 10%^{6,7}. É importante que seja realizada colonoscopia completa no estadiamento devido à possibilidade de neoplasias sincrônicas, que podem ocorrer em cerca de 8% dos casos⁸.

A anamnese e o exame físico são os primeiros passos na avaliação de extensão da doença. Tumores localmente avançados podem apresentar sangramento, mudança do calibre das fezes e tenesmo⁹. O exame digital do reto pode determinar fixação, localização do tumor no reto, envolvimento esfinteriano e tamanho tumoral¹⁰.

⁵ Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al (Eds), AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6th Ed., Springer-Verlag, New York, 2002. p 113.

⁶ Greene FL, Stewart AK, Norton HJ: New tumor-node-metastasis staging strategy for node-positive (stage III) rectal cancer: an analysis. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1778-1784.

⁷ O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY: Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96 : 1420-1425.

⁸ Fukatsua H, Katoa J, Nasub J, et al: Clinical characteristics of synchronous colorectal cancer are different according to tumour location. *Dig Liver Dis.* 2007; 39. (1): 40-46.

⁹ Meredith KL, Hoffe SE, Shibata D: The multidisciplinary management of rectal cancer. *Surg Clin North Am.* 2009;89(1):177-215.

¹⁰ Brown G, Davies , Williams GT, et al: Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging?. *Br J Cancer* 91. 2004; (1): 23-29.

1.3. Estadiamento locorregional do câncer de reto

O planejamento da estratégia terapêutica para o câncer de reto 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 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 câncer de reto 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 margem anal, 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 Mason¹¹ estratifica o comprometimento parietal (categoria T) em graus I a IV (Tabela 1). A retossigmoidoscopia 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 sigmóide. Por outro lado, devido ao curto comprimento do aparelho, tem valor limitado no estadiamento. A videocolonosopia deve ser realizada, na falta da retossigmoidoscopia. Além disso, complementa o estudo dos pacientes com tumores não-obstrutivos, permitindo a detecção de lesões sincrônicas nos cólons, sendo preconizada para os mesmos.

Tabela 1: Classificação de Mason¹¹ baseada no toque retal.

Mason I	tumor livremente móvel; invade até a submucosa
Mason II	tumor móvel, 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 Denovillier ou de Wadey
Mason IV	tumor fixo, invade órgãos pélvicos adjacentes

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

A TC abdominal e pélvica é o exame mais utilizado para o estadiamento do câncer de reto, sendo principalmente utilizada para detecção de doença metastática. Embora esteja disponível na maioria das instituições, o estadiamento local pela TC apresenta dificuldade em definir a invasão da camada muscular própria e da gordura perirretal, informações importantes para definir a estratégia terapêutica (ressecção local, neoadjuvância). O grau de exatidão para o estadiamento T varia entre 52% a 74%^{12,13,14,15,16,17,18} e para o estadiamento N, entre 54% e 70%^{3,19}. Por

¹¹ York Mason A. Local Excision. Clin Gastroenterol 1975; 4:582-93.

¹² Butch RJ, Stark DD, Wittenberg J, et al. Staging rectal cancer by MR and CT. Am J Roentgenol 1986; 146:1155-60.

¹³ Rifkin MD, Ehrlich SM, Marks G. Staging of rectal carcinoma: prospective comparison of endorectal US and CT. Radiology 1989;170:319-22.

¹⁴ Goldman S, Arvidsson H, Norming U, Lagerstedt U, Magnusson I, Frisell J. Transrectal ultrasound and computed tomography in preoperative staging of lower rectal adenocarcinoma. Gastrointest Radiol 1991;16:259-63.

este motivo, atualmente não constitui método recomendado para o estadiamento local^{20,21,22}. O desenvolvimento do tomógrafo tipo MDTC (*multi-detector row TC*) não tem apresentado grau de exatidão suficiente para o estadiamento local de forma a competir com a RM e a EE^{23,24}. Desta forma, o papel atual da TC parece estar restrito à detecção de doença à distância, principalmente metástases pulmonares e/ou hepáticas, e inclui exames de tórax e abdome superior.

¹⁵ Cova M, Frezza F, Pozzi-Mucelli RS, et al. Computed tomography and magnetic resonance in the preoperative staging of the spread of rectal cancer. A correlation with the anatomicopathological aspects. *Radiol Med (Torino)* 1994;87:82-9.

¹⁶ Zerhouni EA, Rutter C, Hamilton SR, et al. CT and MR imaging in the staging of colorectal carcinoma: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group II. *Radiology* 1996;200:443-5

¹⁷ Thoeni RF. Colorectal cancer. Radiologic staging. *Radiol Clin North Am* 1997;35:457-85.

¹⁸ Kim NK, Kim MJ, Yun SH, Sohn SK, Min JS. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42:770-5.

¹⁹ Guinet C, Buy JN, Ghossain MA, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the preoperative staging of rectal cancer. *Arch Surg* 1990;125:385-8.

²⁰ ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of rectal cancer, *Annals of Oncology* 16 (2005), pp. 120–121.

²¹ Kulinna C *et al.*, Staging of rectal cancer: diagnostic potential of multiplanar reconstructions with MDCT, *American Journal of Roentgenology* 183 (2004), pp. 421–427.

²² Shank B, Dershaw DD, Caravelli J, Barth J, Enker W. A prospective study of the accuracy of preoperative computed tomographic staging of patients with biopsy-proven rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1990; 33:285-90.

²³ 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 Sep-Oct; 33(5):604-10.

²⁴ Mainenti PP, Cirillo LC, Camera L, et al. Accuracy of single phase contrast enhanced multidetector CT colonography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Radiol* 2006;60:453-9.

A RM vem gradualmente substituindo a TC como método de estadiamento locorregional para o câncer de reto. A utilização inicial de bobinas de torso não obtinha resolução espacial suficiente para diferenciar as camadas da parede retal, atingindo um grau de exatidão para o estadiamento T semelhante ao da TC^{25,2,5,6,9}. O desenvolvimento e a utilização de bobinas endorretais foi um salto qualitativo, atingindo grau de exatidão de 71% a 91% no estadiamento T^{26,27,28,29,30}, semelhante à EE^{31,32,33}.

²⁵ Hodgman CG, MacCarty RL, Wolff BG, et al. Preoperative staging of rectal carcinoma by computed tomography and 0.15T magnetic resonance imaging. Preliminary report. Dis Colon Rectum 1986;29: 446-50.

²⁶ Chan TW, Kressel HY, Milestone B, et al. Rectal carcinoma: staging at MR imaging with endorectal surface coil. Work in progress. Radiology 1991;181: 461-7.

²⁷ Schnall MD, Furth EE, Rosato EF, Kressel HY. Rectal tumor stage: correlation of endorectal MR imaging and pathologic findings. Radiology 1994; 190:709-14.

²⁸ Indinnimeo M, Grasso RF, Cicchini C, et al. Endorectal magnetic resonance imaging in the preoperative staging of rectal tumors. Int Surg 1996;81: 419-22.

²⁹ PegiosW, VoglJ, Mack MG, et al. MRI diagnosis and staging of rectal carcinoma. Abdom Imaging 1996;21: 211-8.

³⁰ Vogl TJ, PegiosW, Hunerbein M, Mack MG, Schlag PM, Felix R. Use and applications of MRI techniques in the diagnosis and staging of rectal lesions. Recent Results Cancer Res 1998;146:35-47.

³¹ Gualdi GF, Casciani E, Guadalaxara A, d'Orta C, Polettini E, Pappalardo G. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. Dis Colon Rectum 2000;43:338-45.

³² Zagoria RJ, Schlarb CA, Ott DJ. Assessment of rectal tumor infiltration utilizing endorectal MR imaging and comparison with endoscopic rectal sonography. Surg Oncol 1997;64:312-7.

³³ Maldjian C, Smith R, KilgerA, Schnall M, Ginsberg G, Kochman M. Endorectal surface coil MR imaging as a staging technique for rectal carcinoma: a comparison study to rectal endosonography. Abdom Imaging 2000;25:75-80.

Devido à diminuição do campo de visão pela atenuação do sinal e, em especial, à dificuldade de posicionamento das bobinas em pacientes com tumores proximais e obstrutivos, estas são limitadas para avaliar as estruturas adjacentes situadas mais distantes da bobina. Em seu lugar, atualmente, utiliza-se as bobinas pélvicas e os aparelhos de 3 Tesla (3T), os quais têm conseguido alta definição das camadas da parede retal e da fáscia mesorretal. O estudo de Kim e colaboradores encontrou alto grau de exatidão com RM 3T na avaliação da invasão de parede retal (T1: 97%, T2: 89%, T3: 91%)³⁴.

Por outro lado, a RM, como outros métodos, também apresenta dificuldade para diferenciar lesões T2 e T3, havendo tendência de superestadiar as lesões T2³⁵. A RM também tem sido útil na avaliação da resposta pós-tratamento neoadjuvante com radio e quimioterapia³⁶, predizendo razoavelmente a distância do tumor à fáscia mesorretal. No estudo Mercury, multicêntrico e prospectivo, a comparação da medida de invasão extramural na RM com a peça cirúrgica obteve uma diferença média de -0,046mm, situando-se sempre dentro da faixa de 0,5mm³⁷. Considerando que o comprometimento tumoral dentro do limite de 1mm da fáscia mesorretal aumenta o risco de recidiva local e de morte pela doença em, respectivamente 3,5 e 2,5 vezes^{38,39}, saber se há comprometimento da

³⁴ Kim CK *et al.*, Preoperative staging of rectal cancer: accuracy of 3T MRI, *European Radiology* 16 (2006), pp. 972–980.

³⁵ Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology* 2004;232: 335-46.

³⁶ Allen S, Padhani A, Dzik-Jurasz A, Glynn-Jones R. Rectal carcinoma: MRI with histologic correlation before and after chemoradiation therapy. *AJR Am J Rountgenol* 2007 188:442–451.

³⁷ 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: 132-9.

³⁸ Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;/ 344(8924):/707-11.

³⁹ Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between

fáscia mesorretal constitui informação relevante para o prognóstico e planejamento terapêuticos. Neste sentido, a RM tem obtido resultados satisfatórios. Uma meta-análise envolvendo 529 pacientes encontrou taxas de sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 94% e 85%, da RM na predição do comprometimento da fáscia mesorretal pelo tumor quando comparada à análise histopatológica⁴⁰.

O estadiamento linfonodal (categoria N) pela RM, assim como pela TC e EE, tem resultados inferiores em relação à categoria T⁴¹, com grau de exatidão variável na literatura. Como até 32% dos linfonodos positivos no câncer de reto tem tamanho menor ou igual a 5mm⁴², buscou-se outras características morfológicas que pudessem se correlacionar adequadamente com a presença de metástases, tais como formato redondo versus ovóide, margens irregulares e ausência de reflexo hilar. Recentemente, o uso do contraste específico óxido de ferro superparamagnético ultra-pequeno (USPIO) tem auxiliado na identificação de linfonodos metastáticos, inclusive os inferiores a 5mm. Nestes linfonodos, o USPIO não é fagocitado pelos macrófagos, apresentando concentração anormal do contraste (áreas brancas). Um estudo prospectivo com 28 pacientes realizado por Lahave *et al.* em 2008 concluiu que a estimativa da superfície de área branca nos linfonodos após administração de USPIO (30%, 30%–50% ou >50%) seria o critério mais prático e com maior grau de exatidão na detecção de metástases linfonodais pela RM no câncer de reto, com taxa de

surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235: 449-57.

⁴⁰ Purkayastha S, Tekkis PP, Athanasiou T, Tilney HS, Darzi AW, Heriot AG. Diagnostic precision of magnetic resonance imaging for preoperative prediction of the circumferential margin involvement in patients with rectal cancer. *Colorectal Dis* 2007;9:402-11.

⁴¹ Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, 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.

⁴² Dworak O. Number and size of lymph nodes and node metastases in rectal carcinomas. *Surg Endosc* 1989;3:96–99.

sensibilidade de 93% e de especificidade de 96%, nos linfonodos com área branca acima de 30%⁴³.

Um dos avanços mais recentes na área da endoscopia, a ecoendoscopia (EE), que utiliza um transdutor de alta frequência (radial, linear ou curvilíneo, 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 “ver” com detalhes as camadas da parede, permite avaliar com maior exatidão a categoria T dos tumores nesta localização. A imagem adquirida “de dentro para fora” é constituída por uma seqüência de camadas intercaladas com ecogenicidades diferentes. Assim, na frequência de 5 a 7,5MHz, identificamos as seguintes camadas: 1ª camada – hiperecótica (interface entre o transdutor e a mucosa), 2ª camada – hipoecótica (mucosa e muscular da mucosa), 3ª camada - hiperecótica (submucosa), 4ª camada – hipoecótica (muscular própria) e, por último, 5ª camada - hiperecótica (interface entre a muscular própria e a gordura mesorretal)⁴⁴. Os transdutores radiais produzem imagens a partir de planos de corte com visão de 360 graus, num plano perpendicular ao eixo longitudinal do endoscópio. Os lineares produzem imagens setoriais, longitudinais ao eixo do aparelho. Na maioria das vezes, são utilizados transdutores de 5 a 12 MHz. Quanto maior é a frequência utilizada, maior será o grau de detalhamento da imagem em detrimento do poder de visão em profundidade. Em função do tipo macroscópico da lesão e da informação a ser fornecida para a definição terapêutica, também podem ser usados transdutores de 15 a 30MHz (minissondas), as quais permitem maior precisão no estudo das estruturas adjacentes ao transdutor. Na avaliação da extensão transmural dos tumores de reto (categoria T), tem se obtido

⁴³ Lahaye MJ, Engelen SM, Kessels AG, et al. USPIO-enhanced MR imaging for nodal staging in patients with primary rectal cancer: predictive criteria. *Radiology*. 2008 Mar;246(3):804-11. Epub 2008 Jan 14.

⁴⁴ Lennon AM, Penman ID. Endoscopic ultrasound in cancer staging. *Br Med Bull*. 2007;84:81-98. Epub 2007 Dec 20. Review.

graus de exatidão variável ente 63% e 96%, em diversos estudos^{45,46,47}. 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 T4⁴⁸. Assim como a RM, a EE apresenta uma tendência em superestadiar os tumores T2 em T3. Nos estudos de Akasu e colaboradores (RM) e Halefoglu e colaboradores (RM x EE), a maioria dos erros ocorreram devido a superestadiamento, principalmente em tumores T2^{49,50}. Dessa forma, a EE tem demonstrado ser um excelente método para a avaliação de tumores iniciais, identificando possíveis candidatos à cirurgia inicial com excisão mesorretal total (EMT) sem neoadjuvância ou ressecção local.

A avaliação do comprometimento linfonodal pela EE encontra algumas limitações. O tamanho do linfonodo, acima de 5mm, não é o único

⁴⁵ Kumar A, Scholefield JH. Endosonography of the anal canal and rectum. *World J Surg* 2000; 24: 208-215.

⁴⁶ Massari M, De Simone M, Cioffi U, Rosso L, Chiarelli M, Gabrielli F. Value and limits of endorectal ultrasonography for preoperative staging of rectal carcinoma. *Surg Laparosc Endosc* 1998; 8: 438-444.

⁴⁷ Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, Hernandez de Anda E, Mellgren A, Wong WD, Finne CO, Rothenberger DA, Madoff RD. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 10-15

⁴⁸ Solomon MJ, McLeod RS. Endoluminal transrectal ultrasonography: accuracy, reliability, and validity. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 200-205

⁴⁹ Akasu T, Iinuma G, Fujita T, Muramatsu Y, Tateishi U, Miyakawa K, Murakami T, Moriyama N. 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.

⁵⁰ Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer. Halefoglu AM, Yildirim S, Avlanmis O, Sakiz D, Baykan A. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun 14;14(22):3504-10.

indicador de infiltração neoplásica. Outros critérios são utilizados: formato redondo, hipoecogenicidade, bordas bem definidas e irregulares. Uma meta-análise recente envolvendo 35 artigos encontrou taxas de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de, respectivamente, 73,2%, 75,8%, 2,84 e 0,42⁵¹. De acordo com estes resultados, a EE demonstrou maior valor em excluir doença nodal do que em confirmar doença nodal suspeita. A possibilidade de realizar biópsia ecoguiada aspirativa por agulha fina (EE-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^{52,53,54}. Um estudo recente de Gleeson e colaboradores comparou quatro critérios morfológicos dos linfonodos no câncer de reto (tamanho, ecogenicidade, formato e irregularidade das margens) com os resultados da citologia dos mesmos⁵⁵. Esses autores concluíram que, os critérios morfológicos, isoladamente (de 51 a 65%) ou combinados, tem baixo grau de exatidão em predizer a positividade dos linfonodos perirretais pela EE-PAAF.

Em resumo, para o estadiamento da variável T, tanto a RM quanto a EE apresentam alto grau de exatidão no estadiamento dos tumores superficiais, porém a RM parece ser superior na avaliação das lesões mais

⁵¹ Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. *Ann Surg Oncol*. 2009 May;16(5):1255-65. Epub 2009 Feb 14. Review.

⁵² Wiersema MJ, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with endoscopic US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology*. 2001;219:252-7.

⁵³ Vilman P. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of lymph nodes. *Gastrointest Endoscopy*. 1996;43:S24-9.

⁵⁴ Silvestri GA, Hoffman BJ, Bhutani MS, Hawes RH, Coppage L, Sanders-Cliette A, et al. Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:1441-5; discussion 1445-6.

⁵⁵ Prospective assessment of EUS criteria for lymphadenopathy associated with rectal cancer. Gleeson FC, Clain JE, Papachristou GI, Rajan E, Topazian MD, Wang KK, Levy MJ. *Gastrointest Endosc*. 2009 Apr;69(4):896-903. Epub 2008 Aug 20.

profundas e do comprometimento da margem circunferencial e da fáscia mesorretal. A avaliação do comprometimento linfonodal pela RM e EE (sem EE-PAAF) tem resultados inferiores. Tem-se obtido melhores resultados com o uso de novos recursos, como o agente USPIO na RM e a EE-PAAF na EE. O grau de exatidão desses métodos após tratamento neoadjuvante com radio e quimioterapia também se encontra em investigação.

1.4. Tratamento cirúrgico

O câncer de reto possui, comparativamente, maior tendência à recidiva local e maior morbidade cirúrgica quando comparado ao câncer de cólon, além do impacto negativo na qualidade de vida relacionado à confecção de colostomias.

Com o intuito de melhorar o controle local da doença têm sido desenvolvidas melhores técnicas cirúrgicas e tratamentos multimodais. A padronização da excisão mesorretal total (EMT) pelos trabalhos de Heald e colaboradores permitiu uma importante queda nas taxas de recidiva local, de aproximadamente 30% para 5%-8%, além de diminuir as taxas de disfunção sexual e urinária (pela preservação dos plexos autonômicos) e aumentar a taxa de preservação esfinteriana⁵⁶. A auditoria histopatológica da EMT pelo método de Quirke⁵⁷ no INCA permitiu uma maior aderência das equipes cirúrgicas em relação à técnica da EMT.

Mesmo com os avanços técnicos cirúrgicos e diagnósticos, um grande número de pacientes portadores de câncer de reto apresenta uma situação desfavorável do ponto de vista cirúrgico. No caso de tumores de reto inferior, a proximidade ou invasão do esfíncter e canal anal implica na realização da amputação abdomino-perineal e colostomia definitiva. A extensão circunferencial além da fáscia mesorretal implica em margem

⁵⁶ Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedermark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. *Lancet* 2000;356:93-6.

⁵⁷ Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2:996-9.

circunferencial comprometida e maior recidiva, ou em ressecções alargadas, com aumento significativo da morbidade⁵⁸.

Devido a essas peculiaridades do câncer de reto, têm sido desenvolvidas estratégias multimodais, envolvendo quimioterapia e radioterapia, neoadjuvantes (antes da cirurgia) e/ou adjuvantes (após a cirurgia), com o intuito de aumentar o controle local, melhorar a sobrevida, aumentar a taxa de preservação esfinteriana e diminuir a morbidade cirúrgica através de *downsizing* (redução de tamanho) e *downstaging* (redução do estágio).

1.5. Histórico do tratamento neoadjuvante

Embora tenha sido obtida melhora no controle local do câncer de reto com a padronização da ETM, vários estudos demonstraram que a adição de radioterapia antes ou após a cirurgia poderia oferecer benefícios nos grupos de maior risco de recidiva, isto é, tumores T3/T4 ou N1/N2. O *Upsala Trial 47*, em 1993, demonstrou melhores resultados da radioterapia neoadjuvante em relação ao esquema adjuvante, com redução da recidiva local (13% vs 22%; $p=0,02$), sem aumento significativo da sobrevida global ($p=0,05$)⁵⁹. O Swedish Rectal Cancer Trial, em 1997, mostrou que o uso pré-operatório de radioterapia com alta dose por curto período (25Gy em 5 frações, em uma semana) estava relacionado à menor taxa de recorrência (27,5% vs 11%) e maior sobrevida global em 5 anos (48% vs 58%), quando comparado à cirurgia isolada. Neste estudo, a taxa de recorrência local no grupo que realizou apenas a cirurgia foi muito alta, o

⁵⁸ Birbeck KF, Macklin CP, Quirke P: Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg.* 2002 Apr;235(4):449-57.

⁵⁹ Frykholm GJ, 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;36:564-72.

que poderia ser explicado pela não padronização deste procedimento⁶⁰. Em estudo posterior, foram comparados esquema semelhante de radioterapia e EMT à EMT isolada. A radioterapia pré-operatória esteve relacionada à redução da taxa de recorrência local sem, no entanto, apresentar benefício em sobrevida⁶¹.

Vários estudos randomizados já avaliaram a eficácia da quimiorradioterapia pré e pós-operatória. No caso da quimiorradioterapia 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 câncer de reto T3 e T4, sem evidência de metástase a distância, foram randomizados para 2 grupos de tratamento neoadjuvante, com radioterapia isolada ou quimiorradioterapia com 5-fluorouracil e leucovorin (5FU/LV) em bolus, sem diferença na sobrevida global ou preservação esfinteriana entre os dois grupos. No entanto, pacientes que receberam quimiorradioterapia apresentaram maior taxa de resposta patológica completa (11,4% vs 3,6%; $p < 0,05$) e toxicidades grau 3 e 4 (14,6% vs 2,7%; $p < 0,05$), com menor recorrência local (8,1% vs 16,5%; $p < 0,05$)⁶². O estudo CAO/ARO/AIO-94, foi um grande estudo prospectivo alemão em que foram comparados radioterapia (50,4 Gy) combinada com quimioterapia com 5FU em regime infusional, pré e pós-operatórios, com menor taxa de recidiva local (6% vs

⁶⁰ 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;229:493-7.

⁶¹ Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Steup WH, Taat CW, Rutten HJ, Wiggers T, van Krieken JH, Hermans J, Leer JW, van de Velde CJ: 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 May;165(5):410-20.

⁶² Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M, Bedenne L: Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol.* 2006 Oct 1;24(28):4620-5.

13%; $p=0,006$) e menor toxicidade aguda e tardia com o tratamento pré-operatório. Neste estudo, não houve benefício na sobrevida global⁶³.

No estudo EORTC 22921 quatro grupos de tratamento foram avaliados: (1) radioterapia pré-operatória (45 Gy em 5 semanas), (2) quimiorradioterapia pré-operatória (5FU 350 mg/m²/dia e leucovorin 20 mg/m²/dia por 5 dias na primeira e quinta semanas de radioterapia), (3) radioterapia pré-operatória seguida de quimioterapia pós-operatória e (4) quimiorradioterapia pré-operatória seguida de quimioterapia pós-operatória. Houve significativa melhora na taxa de resposta nos grupos que realizaram tratamento combinado em relação àqueles que realizaram radioterapia e cirurgia sem quimioterapia. Houve uma tendência de melhora na sobrevida livre de progressão em 5 anos (58% vs 52%, $p=0,15$) e sobrevida global (67% vs 63%, $p=0,12$) para aqueles que receberam quimioterapia adjuvante, mas sem significância estatística⁶⁴. Uma análise não planejada, posterior, com 785 pacientes em que foi realizada cirurgia R0 e sem evidência de doença metastática à cirurgia revelou que a adição de quimioterapia pós-operatória aumentou significativamente a sobrevida global 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 quimioterapia 5FU/LV em bolus possa ser insuficiente para estes pacientes⁶⁵.

O esquema de quimioterapia adjuvante após quimiorradioterapia neoadjuvante ainda não é padronizado, sendo utilizados esquemas

⁶³ Sauer, R, Becker, H, Hohenberger, W, et al: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731.

⁶⁴ Bosset JF, Collette L, Calais G, et al: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*, 2006; 355:1114-1123.

⁶⁵ Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Piérart M, Calais G: 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 Oct 1;25(28):4379-86.

baseados em 5FU/LV por quatro meses⁶⁶. A adição de oxaliplatina a este esquema ou o uso de capecitabina em adjuvância em câncer retal são extrapolações dos dados já disponíveis de adjuvância em câncer de cólon^{67,68}. No estudo ECOG E3201 está sendo avaliado a adição de oxaliplatina (FOLFOX) e de irinotecano (FOLFIRI) à 5FU/LV adjuvante em câncer retal estágios II e III após quimiorradioterapia pré e pós-operatória⁶⁹.

1.6. Quimioterapia neoadjuvante combinada com radioterapia

Em relação à quimioterapia administrada concomitantemente à radioterapia, o estudo do Intergrupo 0114, trouxe a informação de não inferioridade do bolus de 5FU/LV em relação ao bolus de 5FU isolado, em quimiorradioterapia adjuvante⁷⁰. A equivalência de 5FU/LV em bolus e 5FU infusional foi demonstrada em estudo fase III, o GI INT 0144, onde foram observados sobrevida global e sobrevida livre de progressão semelhantes

⁶⁶ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology em http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (acessado em 21/08/09).

⁶⁷ Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulas V, Hussein F, Jodrell D, Koralewski P, Kröning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schüller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jun 30;352(26):2696-704.

⁶⁸ André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A: 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;27:3109-16.

⁶⁹ Benson AB, 3rd. New approaches to the adjuvant therapy of colon cancer. *Oncologist*. 2006;11:973-980.

⁷⁰ Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, 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.

para os dois esquemas quando utilizados concomitantemente com radioterapia em adjuvância. No entanto, a toxicidade hematológica foi maior no grupo que recebeu tratamento em bolus⁷¹. Em um estudo menor, com apenas 33 pacientes com câncer de reto distal, foram avaliadas doses de quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes. Não houve diferença significativa na sobrevida entre 5FU em bolus ou infusional, nem entre alta e baixa dose de radioterapia, mas houve tendência à melhora de sobrevida para pacientes submetidos à quimiorradioterapia neoadjuvante com 5FU infusional e radioterapia em alta dose. A resposta patológica completa também foi maior nestes pacientes⁷².

1.7. Capecitabina neoadjuvante

A capecitabina é uma fluoropirimidina oral desenvolvida para ser convertida em 5FU, preferencialmente dentro das células tumorais, já que estas apresentam maior expressão da enzima timidina fosforilase. Além disso, a radioterapia pode aumentar o nível intra-tumoral, em relação ao sérico, de timidina fosforilase, provocando um efeito sinérgico entre radioterapia e capecitabina⁷³. Simula o esquema infusional de 5FU, com maior comodidade na administração e reduzida toxicidade^{74,75,76}.

⁷¹ Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, 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.

⁷² Mohiuddin M, Regine WF, John WJ 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.

⁷³ Schüller J, Cassidy J, Dumont ERB, Durston S, Banken L, Utoh M et al: Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration in colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000;45:291-297.

⁷⁴ Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Bajetta E, Boyer M et al: First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a

Em alguns estudos fase I/II foi avaliado o tratamento de câncer de reto com capecitabina e radioterapia neoadjuvantes. No estudo de Dunst e colaboradores, 36 pacientes receberam diferentes doses de capecitabina (250-1250 mg/m² duas vezes ao dia, por sete dias/semana) associado à radioterapia (50,4 Gy em 1,8 Gy frações/dia) por aproximadamente seis semanas em esquema neoadjuvante, adjuvante ou paliativo. Não houve toxicidade grau III/IV com dose de 825 mg/m², duas vezes ao dia em combinação com a radioterapia⁷⁷. Em outro estudo fase I, de Ngan e colaboradores, o escalonamento da dose de capecitabina foi interrompido em uma dose máxima tolerada de 1000 mg/m², duas vezes ao dia, com dois de cinco pacientes tendo desenvolvido toxicidade relacionada à dose. Capecitabina 900 mg/m², duas vezes ao dia em combinação com a radioterapia (50,4 Gy), não foi associada à toxicidade dose relacionada⁷⁸.

Os estudos fase II que avaliaram eficácia e segurança de capecitabina associada à radioterapia neoadjuvante usando, na maioria das vezes, a dose de 825mg/m², demonstraram reduzida toxicidade e taxa de resposta patológica completa de 9% a 24%.^{79,80,81,82,83,84,85,86}.

favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol.* 2002 ;13:566–575.

⁷⁵ Cole S, Carey D, Saif MW: 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).

⁷⁶ Chu E, Eng C, Abbruzzese J et al: Efficacy and safety of capecitabine for colorectal cancer. *Am J Oncol Rev.*2002; 2(Suppl 3):1–28.

⁷⁷ Dunst J, Reese T, Sutter T et al: Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20:3983–3991.

⁷⁸ Ngan SY, Michael M, Mackay J et al (2004) A phase I trial of preoperative radiotherapy and capecitabine for locally advanced, potentially resectable rectal cancer. *Br J Cancer.*2004; 91:1019–1024.

⁷⁹ Saif MW, Hashmi S, Zelterman D, Almhanna K, Kim R: Capecitabine vs continuous infusion 5-FU in neoadjuvant treatment of rectal cancer. A retrospective review. *Int J Colorectal Dis.* 2008 Feb;23(2):139-45.

Não há estudos grandes prospectivos randomizados e controlados que comparem capecitabina a 5FU. Em revisão retrospectiva que comparou eficácia e toxicidade de 5FU infusional e capecitabina com radioterapia em tratamento neoadjuvante de câncer retal localmente avançado houve aumento significativo da taxa de resposta patológica completa para aqueles que utilizaram capecitabina (25 versus 13%, $p=0,008$), com ambos os regimes tendo sido bem tolerados, sem evidência de toxicidade grau IV. Síndrome mão-pé grau III foi mais comum no grupo de pacientes que utilizou capecitabina, enquanto diarreia grau III foi mais comum naqueles tratados com regime infusional de 5FU⁷⁹. A capecitabina comparada com leucovorin e 5FU/LV em bolus foram avaliados em combinação com radioterapia neoadjuvante em estudo coreano com 224 pacientes. O grupo que recebeu capecitabina combinada com radioterapia apresentou

⁸⁰ Dunst J, Reese T, Debus J, Hoelscher T, Budach W, Rudat V et al : Phase-II-study of preoperative chemoradiation with capecitabine in rectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol. 2004; 23:260.

⁸¹ Marsh RD, Larson B et al: phase II trial of neo-adjuvant capecitabine combined with hyperfractionated accelerated radiation therapy in locally advanced rectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol Gastrointestinal Cancers Symposium. 2006 (Abstract 355).

⁸² Maricela A, Minea L et al: Concomitant capecitabine and radiotherapy for elderly patients with rectal cancer. In: Proc Am Soc Clin Oncol Gastrointestinal Cancers Symposium.2006 (Abstract 357).

⁸³ De Paoli A, Chiara S, Luppi G 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).

⁸⁴ Veerasarn V, Phromratanapongse P, Lorvidhaya 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).

⁸⁵ Kocakova I, Svoboda M, Klocova K et al: Combined therapy of locally advanced rectal adenocarcinoma with capecitabine and concurrent radiotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol.2004; 23:299(Abstract 3720).

⁸⁶ Lin EH, Skibber J, Delcos M, Eng C, Christopher C, Brown T 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).

significativo aumento da resposta patológica completa (22% vs 11%, $p=0,042$) e da preservação esfinteriana (66,7% vs 42,1%), com boa tolerabilidade do tratamento⁸⁷.

Não há estudos que avaliem comparativamente a custo-efetividade e a custo-utilidade do tratamento neoadjuvante com capecitabina ou 5FU para câncer retal. Em câncer colorretal metastático foi observado 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 vs \$42.442 para o segundo⁸⁸. Outros estudos britânicos também têm demonstrado redução do custo total do tratamento com capecitabina versus 5FU em Dukes D⁸⁹ e Dukes C⁹⁰ pela diminuição dos custos hospitalares devido ao esquema oral, embora o custo de aquisição da droga seja maior.

1.8. Preservação esfinteriana

Um dos objetivos teóricos da aplicação da terapia neoadjuvante é possibilitar a cirurgia preservadora do esfíncter anal evitando desta forma a colostomia definitiva, o 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 câncer

⁸⁷ Kim JS, Kim JS, Cho MJ, Yoon WH, Song KS: 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):52-7.

⁸⁸ Chu E, Diaz-Rubio E, Marshall J, et al. Economic analysis of potential medical cost savings of XELOX (capecitabine and oxaliplatin combination) in metastatic colorectal cancer (MCRC) _Abstract 1080_. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:269.

⁸⁹ Ward SE, Kaltenthaler E, Cowan J, et al. The clinical and economic benefits of capecitabine and tegafur with uracil in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2006;95:27-34.

⁹⁰ Cassidy J, Douillard JY, Twelves C, 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.

de reto 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 a amputação abdomino-perineal que foram submetidos a tratamento neoadjuvante conseguiram preservação esfinteriana em seis (27%) deles devido á resposta ao tratamento⁹¹. Janjan e colaboradores conseguiram 42% de taxa de preservação esfinteriana em 69 pacientes portadores de câncer de reto até 6 cm da margem anal submetidos a quimiorradioterapia neoadjuvante⁹². Já o estudo fase III *CAO/ARO/AIO 94* que compara um grupo submetido a neoadjuvância seguido de cirurgia com outro tratado com cirurgia inicial seguido de quimiorradioterapia adjuvante teve no primeiro grupo 39% versus 19% no segundo de preservação esfinteriana nos portadores de tumores de reto baixo ($p=0,004$)⁶².

Alguns estudos têm demonstrado associação entre a duração do intervalo entre a radioterapia neoadjuvante e a cirurgia com a taxa de resposta patológica da peça cirúrgica no câncer de reto. O estudo de Lyon (R90-01) comparou pacientes operados com intervalo de duas semanas após a radioterapia com outro grupo operado seis a oito semanas após, encontrando tanto uma maior taxa de resposta clínica (72% vs 53%; $p=0,007$) quanto resposta patológica completa (26% vs 10%; $p=0,005$) no grupo com maior intervalo⁹³. Um estudo do MSKCC comparou pacientes

⁹¹ Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, et al: A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: A progress report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol R0-3. *Dis Colon Rectum* 40:131-139, 1997.

⁹² Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, Pazdur R, Dubrow R, Cleary KR, Allen PK, Lynch PM, Guber G, Wolff R, Rich TA, Skibber J. 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 Jul 15;44(5):1027-38.

⁹³ Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, Souquet JC, Adeleine P, Gerard JP. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol.* 1999 Aug;17(8):2396.

operados com intervalo menor que 44 dias com outro grupo operado após 44 dias do término da quimiorradioterapia neoadjuvante, encontrando uma tendência a maior taxa de resposta patológica no grupo de maior intervalo (19% vs 12%) e maior ocorrência de redução no estadiamento (15% vs 6%)⁹⁴. Outro estudo retrospectivo holandês comparou intervalo inferior a duas semanas com intervalo de seis a oito semanas após quimiorradioterapia, encontrando maior taxa de resposta completa (12% vs 0), downstaging (55% vs 26%) e menos metástases linfonodais (22% vs 44%), sem contudo afetar a taxa de controle local ou sobrevida⁹⁵. Um estudo retrospectivo israelense demonstrou que um intervalo superior a sete semanas associou-se a maior taxa de resposta patológica parcial e completa (35% vs 17%; $p=0,03$) e maior sobrevida livre de doença ($p=0,05$)⁹⁶. Devido a ausência de estudos prospectivos randomizados avaliando esta questão, atualmente se aceita um intervalo de seis a oito semanas para realização da cirurgia após a neoadjuvância.

1.9. Qualidade de vida

Embora a preservação do esfíncter anal seja um objetivo desejável no tratamento do câncer retal, alguns pacientes desenvolvem um número

⁹⁴ Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, Wong D, Paty PB, Weiser M, Temple L, Saltz L, Shia J, Guillem JG. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum*. 2004 Mar;47(3):279-86.

⁹⁵ Veenhof AA, Kropman RH, Engel AF, Craanen ME, Meijer S, Meijer OW, van der Peet DL, Cuesta MA. Preoperative radiation therapy for locally advanced rectal cancer: a comparison between two different time intervals to surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2007 May;22(5):507-13. Epub 2006 Sep 29.

⁹⁶ Veenhof AA, Kropman RH, Engel AF, Craanen ME, Meijer S, Meijer OW, van der Peet DL, Cuesta MA. Preoperative radiation therapy for locally advanced rectal cancer: a comparison between two different time intervals to surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2007 May;22(5):507-13. Epub 2006 Sep 29.

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 fecal⁹⁷. O efeito tóxico local da quimiorradioterapia prejudica o funcionamento dos órgãos da região abdomino-perineal e pode contribuir para a disfunção urinária⁹⁸ e sexual⁹⁹. Algumas técnicas para melhorar os resultados funcionais, tais como a construção de um reservatório através da confecção de uma "bolsa em J" ^{100,101} ou da realização de uma coloplastia transversa¹⁰², têm tido algum grau de êxito no aumento da continência e diminuição do número de evacuações diárias¹⁰³. 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

⁹⁷ Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Eckel R, Sauer H, Holzel D. Quality of life in rectal cancer patients: a four-year prospective study. *Ann Surg* 2003;238:203–13.

⁹⁸ Grumann MM, Noack EM, Hoffman IA, et al: Comparison of quality of life in patients undergoing abdominoperineal extirpation or anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* 233:149-156,2001.

⁹⁹ Camilleri-Brennan J, Steele RJ. Prospective analysis of quality of life and survival following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:1617–22.

¹⁰⁰ Seow-Choen F, Goh HS. Prospective randomized trial comparing J colonic pouch-anal anastomosis and straight coloanal reconstruction. *Br J Surg*. 1995 May;82(5):608-10.

¹⁰¹ Hallböök O, Pählman L, Krog M, Wexner SD, Sjødahl R. Randomized comparison of straight and colonic J pouch anastomosis after low anterior resection. *Ann Surg*. 1996 Jul;224(1):58-65.

¹⁰² Fazio VW, Mantyh CR, Hull TL. Colonic "coloplasty": novel technique to enhance low colorectal or coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2000 Oct;43(10):1448-50.

¹⁰³ Fürst A, Suttner S, Agha A, Beham A, Jauch KW. Colonic J-pouch vs. coloplasty following resection of distal rectal cancer: early results of a prospective, randomized, pilot study. *Dis Colon Rectum*. 2003 Sep;46(9):1161-6.

tratamento^{104,105}. É impossível não considerar o impacto das terapias empregadas no tratamento do câncer retal sobre a qualidade de vida destes pacientes.

Já a presença de colostomia definitiva afeta negativamente o bem estar físico, psicológico e social^{106,107,108}. 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^{109,110}. O risco de disfunções sexuais após ressecção do reto varia de 40% a 100%^{111,112,113}, e envolve disfunções na ereção e ejaculação, diminuição da

¹⁰⁴ Birnbaum EH, Myerson RJ, Fry RD, Kodner IJ, Fleshman JW. Chronic effects of pelvic radiation therapy on anorectal function. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 909–15.

¹⁰⁵ Kollmorgen CF, Meagher AP, Wolff BG, Pemberton JH, Martenson JA, Illstrup DM. The long-term effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function. *Ann Surg* 1994;220:676-82.

¹⁰⁶ Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A. Quality of life in rectal cancer patients: A four year prospective study. *Ann Surg* 2003; 238:2003–13.

¹⁰⁷ Schaube J, Scharf P, Herz R. The quality of life after extirpation of the rectum for carcinoma. *Dtsch Med – Wochenschr* 1996; 121:153–7; discussion 158.

¹⁰⁸ Sprangers M, Taal B, Aaronson N, et al: Quality of life in colorectal cancer. Stoma vs. nonstoma patients *Dis Colon Rectum* 38:361-369, 1995.

¹⁰⁹ Hjernstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, 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* 34:1381-1389, 1998.

¹¹⁰ Michelson H, Bolund C, Nilsson B, 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* 39:477-484, 2000

¹¹¹ Baumel H, Fabre JM, Manderscheid JC, et al: Medicosocial consequences of permanent digestive stomas. A national multicenter retrospective study. *Presse Med* 23:1849-1853, 1994.

¹¹² 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* 32:128-133, 1989.

atividade sexual e anorgasmia. Embora a sexualidade nas mulheres seja mais difícil de ser avaliada, dispareunia e dor periódica são eventos adversos comuns¹¹⁴. Distúrbios urológicos são também descritos, como incontinência, retenção e disúria (12% a 24% dos pacientes)^{115,116,117}. Seqüelas psicológicas como depressão, solidão, tendências suicidas, baixa auto-estima e alterações da imagem corporal são mais freqüentes nos pacientes jovens e do sexo feminino^{118,119,120}. 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 esfíncteriana preservada¹²¹. A incontinência para gases e fezes após procedimento cirúrgico para preservação do esfíncter anal, pode proporcionar aos

¹¹³ Filiberti A, Audisio RA, Gangeri L, et al: Prevalence of sexual dysfunction in male cancer patients treated with rectal excision and coloanal anastomosis. *Eur J Surg Oncol* 20:43-46, 1994.

¹¹⁴ Bambrick M, Fazio VW, Hull T: Sexual function following restorative proctocolectomy in women. *Dis Colon Rectum* 39:610-614, 1996.

¹¹⁵ Havenga K, Enker WE, 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* 182:495-502, 1996

¹¹⁶ Enker WE: Total mesorectal excision. the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med* 29:127-133, 1997

¹¹⁷ Rauch P, Miny J, Conroy T, Neyton L, Guillemin F. Quality of life among disease-free survivors of rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 15;22(2):354-60.

¹¹⁸ Williams N, Johnston D: The quality of life after rectal excision for low rectal cancer. *Br J Surg* 70:460-462, 1983[Medline]

¹¹⁹ Marquis R, Lasry JC, Heppell J, et al: Quality of life of patients after restorative surgery for cancer of the rectum. *Ann Chir* 46:830-838, 1992.

¹²⁰ Sprangers M: Quality-of-life assessment in colorectal cancer patients: Evaluation of cancer therapies. *Semin Oncol* 26:691-696, 1999.

¹²¹ Schaube J, Scharf P, Herz R: The quality of life after extirpation of the rectum for carcinoma. *Dtsch Med Wochenschr* 121:153-158, 1996.

pacientes situações semelhantes às enfrentadas por aqueles com colostomia (irritação, aborrecimento e constrangimento pelo odor)¹⁰⁶. Gruman *et al.* publicaram em 2001 um estudo prospectivo comparando a qualidade de vida dos pacientes que se submeteram a ressecção abdomino-perineal (RAP) com aqueles com ressecção anterior do reto (RAR)⁹⁵. Embora a maioria das diferenças entre os dois grupos foram não significativas, pacientes do grupo de RAP tenderam a apresentar melhor desempenho físico, emocional, cognitivo e social, e menos cansaço, sintomas gastro-intestinais, insônia, constipação e diarreia.

Para mensurar a qualidade de vida dos pacientes com câncer colo-retal, têm sido desenvolvidos instrumentos de aferição. O Questionário de Qualidade de Vida Para o Câncer Colo-retal da Organização Européia de Pesquisa e Tratamento do Câncer – EORTC QOL CR38¹²², foi validado em diferentes idiomas e instituições^{123,124,125}, e pode ser usado para pacientes em vários estádios e submetidos a diferentes modalidades de tratamento.

Em resumo, os objetivos do tratamento do câncer retal incluem além do controle da taxa de recidiva e diminuição do número de mortes relacionada ao câncer, a maximização da qualidade de vida dos pacientes. Os estudos clínicos futuros deverão incluir avaliações detalhadas da

¹²² 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 Feb;35(2):238-47.

¹²³ Rotonda C, Conroy T, Mercier M, Bonnetain F, Uwer L, Miny J, Montcuquet P, Léonard I, Adenis A, Breysacher G, Guillemin F. Validation of the French version of the colorectal-specific quality-of-life questionnaires EORTC QLQ-CR38 and FACT-C. *Qual Life Res*. 2008 Apr;17(3):437-45. Epub 2008 Mar 13.

¹²⁴ Law C, Tak Lam W, Fu Y, Wong K, Sprangers M, Fielding R. Validation of the Chinese version of the EORTC colorectal cancer-specific quality-of-life questionnaire module (QLQ-CR38). *J Pain Symptom Manage*. 2008 Feb;35(2):203-13. Epub 2007 Dec 26.

¹²⁵ Tsunoda A, Yasuda N, Nakao K, Yokoyama N, Marumori T, Hashimoto H, Kusano M, West K. Validation of the Japanese version of EORTC QLQ-CR38. *Qual Life Res*. 2008 Mar;17(2):317-22. Epub 2007 Dec 20.

qualidade de vida, que em conjunto com as preferências dos pacientes ajudarão na decisão quanto ao tipo de tratamento mais apropriado.

1.10. Biomarcadores

Fatores genéticos e ambientais estão relacionados com o risco de desenvolvimento da neoplasia colorretal. Dentre esses fatores, destacam-se história familiar^{126,127}, doença inflamatória intestinal¹²⁸, diabetes mellitus¹²⁹, consumo de álcool¹³⁰, obesidade¹³¹ entre outros.

Devido à correlação entre carcinoma de nasofaringe e o vírus Epstein-Barr (EBV), Song e col. investigaram a correlação do EBV e o carcinoma colorretal em trabalho publicado em 2006, observando diferença estatística na detecção do gene de EBV em tecidos neoplásicos quando comparados a tecidos não neoplásicos, concluindo que a infecção por EBV pode estar associada à neoplasia colorretal na população estudada¹³².

¹²⁶ Burt RW; DiSario JA; Cannon-Albright L Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995;46:371-9.

¹²⁷ Lynch HT; Smyrk TC; Watson P; Lanspa SJ; Lynch JF; Lynch PM; Cavalieri RJ; Boland CR Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993 May;104(5):1535-49.

¹²⁸ Ekobom A; Helmick C; Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990 Nov 1;323(18):1228-33.

¹²⁹ Larsson SC; Orsini N; Wolk A Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Nov 16;97(22):1679-87.

¹³⁰ Cho E; Smith-Warner SA; Ritz J, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004 Apr 20;140(8):603-13.

¹³¹ Giovannucci E; Ascherio A; Rimm EB, et al. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995 Mar 1;122(5):327-34.

¹³² Song LB, Zhang X, Zhang CQ, Zhang Y, Pan ZZ, Liao WT, Li MZ, Zeng MS. Infection of Epstein-Barr virus in colorectal cancer in Chinese. *Ai Zheng.* 2006 Nov;25(11):1356-60.

Alguns achados clínicos, laboratoriais e moleculares foram identificados como fatores prognósticos nas neoplasias colorretais, como presença de metástase à distância, extensão tumoral local, comprometimento linfonodal, doença residual, invasão linfovascular, níveis séricos de antígeno carcinoembrionário e instabilidade de microssatélite¹³³.

A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina pró-inflamatória envolvida na regulação de respostas imunes, na hematopoiese e na resposta inflamatória. Tem sido demonstrada a relação do nível sérico da IL-6 com diversas neoplasias, como endométrio¹³⁴, pulmão¹³⁵, colorretal¹³⁶, rim¹³⁷, mama¹³⁸ e ovário¹³⁹. A elevação dos níveis séricos da IL-6 estão

¹³³ Compton CC; Fielding LP; Burgart LJ; Conley B; Cooper HS; Hamilton SR; Hammond ME; Henson DE; Hutter RV; Nagle RB; Nielsen ML; Sargent DJ; Taylor CR; Welton M; Willett C. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000 Jul;124(7):979-94.

¹³⁴ Bellone S, Watts K, Cane S, et al. High serum levels of interleukin-6 in endometrial carcinoma are associated with uterine serous papillary histology, a highly aggressive and chemotherapy-resistant variant of endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2005; 98: 92-98.

¹³⁵ Songur N, Kuru B, Kalkan F, et al. Serum interleukin-6 levels correlate with malnutrition and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. Tumor. 2004; 90: 196-200.

¹³⁶ Belluco C, Nitti D, Frantz M, et al. Interleukin-6 blood level is associated with circulating carcinoembryonic antigen and prognosis in patients with colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 2000; 7: 133-138.

¹³⁷ Negrier S, Perol D, Menetrier-Caux C, et al. Interleukin-6, interleukin-10, and vascular endothelial growth factor in metastatic renal cell carcinoma: prognostic value of interleukin-6. J Clin Oncol. 2005; 23: 1044-1045.

¹³⁸ Salgado R, Junius S, Benoy I, et al. Circulating interleukin-6 predictors survival in patients with metastatic breast cancer. Int J Cancer. 2003; 103: 642-646.

¹³⁹ Zakrzewska I, Pozański J. Changes of serum IL-6 and CRP after chemotherapy in patients with ovarian carcinoma. Pol Merk Lek. 2001; 11: 210-213.

relacionados a estádios avançados, tamanho tumoral e progressão de doença, bem como a pior prognóstico¹⁴⁰.

Os níveis de produção de citocinas são controlados geneticamente¹⁴¹. A variação nos níveis séricos de citocinas são dependentes dos genes polimórficos que, por definição, exibem variantes alélicas com frequência maior que 1% na população¹⁴².

O polimorfismo do gene IL-6 -174 G>C foi avaliado em diversas neoplasias, como neoplasia de mama, ovário, colorretal, melanoma, linfomas, sarcoma de Kaposi, vulva e vesícula biliar, demonstrando em alguns estudos aumento da suscetibilidade e pior prognóstico.

A estratificação de pacientes com CR extra-peritoneal localmente avançado em perfis moleculares associados à maior ou menor sensibilidade ao tratamento vigente, pode permitir identificar potenciais candidatos a novas terapias em desenvolvimento (individualização do tratamento). O fator de transcrição *caudal-type homeobox transcription factor 2* (CDX2) é um marcador de diferenciação epitelial em câncer de cólon, e a ausência de sua expressão em tumores estágio II e III foi recentemente associada a pior prognóstico e maior benefício do uso de quimioterapia adjuvante¹⁴³. Estudos anteriores já haviam relacionado tumores CDX2-negativos com fatores relacionados a pior prognóstico

¹⁴⁰ Łukaszewicz M, Mroczko B, Szmitkowski M. Clinical significance of interleukin-6 (IL-6) as a prognostic factor of cancer disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2007 May-Jun;117(5-6):247-51.

¹⁴¹ Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW, Verweij CL, Sturk A. Genetic influence on cytokine production in meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349: 1912–1913.

¹⁴² Suarez-Kurtz G. Farmacogenética/Farmacogenômica. Em: Ferreira CG, Rocha JC, editores. *Oncologia Molecular*. 1ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2004. p. 395-405.

¹⁴³ Dalerba P, Sahoo D, Paik S, et al. CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Jan 21;374(3):211-22.

como invasão vascular, mutação BRAF, estágio avançado e menor diferenciação¹⁴⁴¹⁴⁵¹⁴⁶¹⁴⁷¹⁴⁸.

A pesquisa para deficiência em genes de reparo de DNA, *mismatch repair deficiency* (dMMR) atualmente é recomendada em pacientes com câncer colorretal para identificação de um subgrupo de pacientes com prognóstico favorável mas que apresenta baixa resposta à terapia adjuvante com fluoropirimidinas¹⁴⁹. Entretanto, um estudo recente com 29 pacientes com câncer de reto dMMRd tratados com RXT/QT utilizando 5-Fu encontrou alta taxa de resposta patológica completa (27,6%) assim como sobrevida global superior a 80%¹⁵⁰.

O receptor de membrana EPHA4 é uma tirosinoquinase transmembrana que parece ter expressão aumentada em alguns tipos de

¹⁴⁴ Kaimaktchiev V, Terracciano L, Tornillo L, et al. The homeobox intestinal differentiation factor CDX2 is selectively expressed in gastrointestinal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2004; 17: 1392-9.

¹⁴⁵ Lugli A, Tzankov A, Zlobec I, Terracciano LM. Differential diagnostic and functional role of the multi-marker phenotype CDX2/CK20/CK7 in colorectal cancer stratified by mismatch repair status. *Mod Pathol* 2008; 21: 1403-12.

¹⁴⁶ Baba Y, Nosho K, Shima K, et al. Relationship of CDX2 loss with molecular features and prognosis in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4665-73.

¹⁴⁷ Zlobec I, Bihl MP, Schwarb H, Terracciano L, Lugli A. Clinicopathological and protein characterization of BRAF- and K-RAS-mutated colorectal cancer and implications for prognosis. *Int J Cancer* 2010; 127: 367-80.

¹⁴⁸ Bae JM, Lee TH, Cho NY, Kim TY, Kang GH. Loss of CDX2 expression is associated with poor prognosis in colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1457-67.

¹⁴⁹ Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al: Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 17; 349(3): 247–257.

¹⁵⁰ de Rosa N, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, Veerapong J, Borrás E, Krishnan S, Bednarski B, Messick CA, Skibber JM, Feig BW, Lynch PM, Vilar E, You YN. DNA Mismatch Repair Deficiency in Rectal Cancer: Benchmarking Its Impact on Prognosis, Neoadjuvant Response Prediction, and Clinical Cancer Genetics. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 1;34(25):3039-46.

câncer (gliomas, cancer gástrico, pancreático e colorretal)¹⁵¹¹⁵²¹⁵³¹⁵⁴. Recentemente foi descrito em estudos *in vitro* usando linhagens de câncer colorretal que a ativação do receptor EPHA4 após a radioterapia pode conferir às células um perfil de transição epitélio-mesenquimal (EMT), conferindo a estas células resistência à radioterapia e aumentando seu potencial migratório e de invasividade¹⁵⁵. Em um estudo retrospectivo recente foi verificada que a expressão de EPHA4 em tumores de reto tratados com radioterapia e quimioterapia neoadjuvantes estava associada a presença de invasão vascular, a metástases linfonodais, a baixo grau de regressão tumoral após tratamento neoadjuvante, e a menor sobrevida específica e sobrevida livre de metástases, se apresentando como um novo potencial marcador prognóstico e preditivo de resposta¹⁵⁶.

Utilizando estudo imuno-histoquímico para o CDX2, EPHA4, e marcadores de instabilidade microssatélite (MSI) MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, esta emenda pretende caracterizar os tumores de reto estágio clínico II e III tratados no Protocolo INCAGI004 quanto à expressão dos

¹⁵¹ Oshima. Overexpression of EphA4 gene and reduced expression of EphB2 gene correlates with liver metastasis in colorectal cancer. *International Journal of Oncology*. 1992.

¹⁵² Oki M. Overexpression of the receptor tyrosine kinase EphA4 in human gastric cancers. *World Journal of Gastroenterology*. 2008; 14: 5650.

¹⁵³ Iizumi M, Hosokawa M, Takehara A, Chung S, Nakamura T, Katagiri T, et al. EphA4 receptor, overexpressed in pancreatic ductal adenocarcinoma, promotes cancer cell growth. *Cancer Sci*. 2006; 97: 1211-6.

¹⁵⁴ Fukai J, Yokote H, Yamanaka R, Arao T, Nishio K, Itakura T. EphA4 promotes cell proliferation and migration through a novel EphA4-FGFR1 signaling pathway in the human glioma U251 cell line. *Mol Cancer Ther*. 2008; 7: 2768-78.

¹⁵⁵ de Marcondes PG, Bastos LG, de-Freitas-Junior JC, Rocha MR, Morgado-Diaz JA. EphA4-mediated signaling regulates the aggressive phenotype of irradiation survivor colorectal cancer cells. *Tumour Biol*. 2016.

¹⁵⁶ Ching-Yih Lin, Ying-En Lee, Yu-Feng Tian, Ding-Ping Sun, Ming-Jen Sheu, Chen-Yi Lin, Chien-Feng Li, Sung-Wei Lee, Li-Ching Lin, I-Wei Chang, Chieh-Tien Wang, Hong-Lin He. High Expression of **EphA4** Predicted Lesser Degree of Tumor Regression after Neoadjuvant Chemoradiotherapy in **Rectal Cancer**. *J Cancer*. 2017; 8(6): 1089–1096.

biomarcadores citados acima e correlaciona-los com a taxa de resposta ao tratamento neoadjuvante, com características clínicas previamente coletadas no estudo e com a sobrevida global e sobrevida livre de doença.

1.11 Avaliação econômica

Atualmente, diante dos custos crescentes em saúde, e frente aos recursos limitados para tratamento das diversas condições clínicas, o aspecto econômico passa a ser considerado para a tomada de decisões de padronização de novas terapias.

Os estudos clínicos oferecem uma oportunidade valiosa para a coleta de dados de uso de recursos e custos dos pacientes acompanhados, bem como o levantamento de desfechos associados às diferentes alternativas terapêuticas.

Limitações quanto ao ambiente controlado dos estudos clínicos em termos da adequação ao padrão de tratamento na prática clínica diária podem ser avaliados através de análises de sensibilidade. Estas objetivam identificar as variáveis com maior impacto sobre os resultados da avaliação econômica.

1.12. Justificativa do estudo

A equivalência do esquema de quimiorradioterapia neoadjuvante para câncer retal com 5FU em *bolus* ou infusional ainda não foi bem estabelecida.

A capecitabina é uma fluoropirimidina oral que simula o esquema infusional de 5FU, com maior comodidade na administração e reduzida toxicidade. Estudos fase II já avaliaram eficácia e segurança de capecitabina associada à radioterapia neoadjuvante de câncer retal, mas ainda não há estudos grandes prospectivos randomizados que comparem capecitabina ao 5FU neste tratamento.

A rotina de tratamento neoadjuvante de câncer retal, no INCA, utiliza 5FU em *bolus* por 5 dias nas semanas 1 e 5 de radioterapia, conforme o

protocolo utilizado no estudo EORTC 22921. Com a realização do estudo proposto poderemos avaliar melhor os resultados deste protocolo na Instituição e compará-lo a um outro protocolo, que simula a utilização de 5FU infusional, porém com administração mais cômoda.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo primário

- Comparar a taxa de *down-staging* global em câncer de reto localmente avançado após a utilização de quimio-radioterapia neoadjuvante entre o grupo de tratamento com 5-fluorouracil e o grupo de tratamento com capecitabina.

2.2. Objetivos secundários

- Avaliar as taxas de resposta patológica completa nos dois grupos de tratamento;
- Avaliar a sobrevida livre de doença e sobrevida global nos dois grupos de tratamento;
- Avaliar a concordância do estadiamento pré-operatório com RNM e ecoendoscopia, quando comparado com o estadiamento patológico, para os pacientes nos quais os dois exames forem realizados;
- A análise da prevalência do sinal de invasão vascular extramural à Ressonância Magnética e sua correlação com presença ou surgimento de recorrência/recidiva de doença local e à distância;
- Avaliar a taxa de preservação esfinteriana nos pacientes com tumores de reto inferior nos dois grupos de tratamento;

- Avaliar os eventos adversos pós-operatórios nos dois grupos de tratamento;
- Realizar avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade nos grupos de tratamento;
- Avaliar a qualidade de vida dos pacientes dos dois grupos de tratamento através dos questionários QLQ C30, QLQ CR38 e **EQ5D**;
- Avaliar os eventos adversos agudos e tardios dos dois esquemas de quimiorradioterapia pré-operatória em pacientes com carcinoma retal localmente avançado;
- Realizar coleta de material biológico para o BNT.
- **Avaliação de biomarcadores por realização de estudo de Imunohistoquímica de biópsias coletadas antes e após o tratamento neoadjuvante: CDX2, EPHA4, e marcadores de instabilidade microssatélite (MSI) MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2.**

2.3. Objetivos exploratórios

- Avaliar a correlação dos níveis séricos de IL-6, da frequência genotípica do polimorfismo do Gene IL-6 e do status do Epstein-Barr vírus (EBV) com o prognóstico dos pacientes com câncer colorretal avançado.
- Comparar o evento adverso diarreia através do CTC v3.0 e o novo critério proposto pelo Serviço de Pesquisa Clínica – INCA/MS.

3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

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, cirurgia ou radioterapia.
- Ausência de metástases à distância, avaliadas pelos seguintes procedimentos:
- Tomografia computadorizada 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:

Hematologia: Leucócitos $\geq 4 \times 10^9$

Neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/l$

Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$

Hemoglobina $\geq 09 \text{ g/dl}$

Bioquímica: Bilirrubina total < 1,25 LSN

Creatinina < 1,5 mg/dl

AST (TGO), ALT (TGP) \leq 2,5 LSN

Fosfatase alcalina \leq 5 LSN

3.1.3 Outros

- Aprovação do protocolo pela Comissão de Ética da instituição participante.
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, escrito ou oral testemunhado, anterior ao início dos procedimentos específicos do protocolo.
- Termo de consentimento da coleta de material genético para o projeto do BNT.
- 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

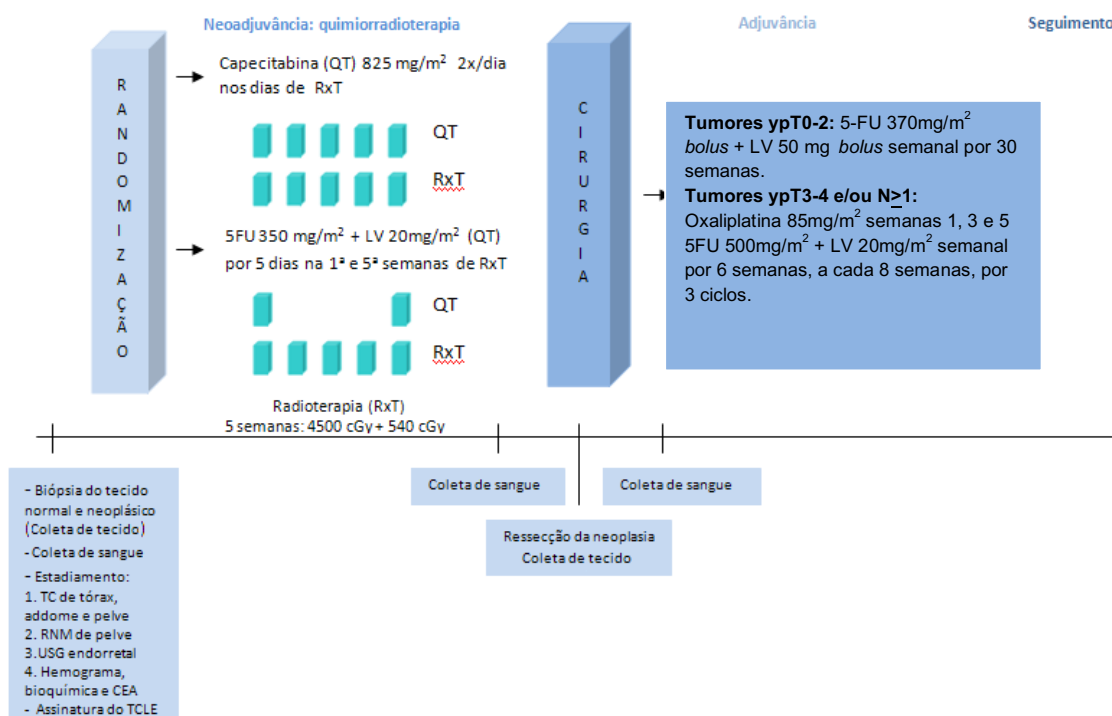
- Quimioterapia ou radioterapia prévia
- Participando em qualquer estudo investigacional de drogas

3.2.2 Características dos pacientes

- Estádios T1N0 e T2NO, 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 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- 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

4. DESENHO DO ESTUDO



O tecido coletado será encaminhado ao Banco nacional de Tumores (BNT).

5. PLANO DE ESTUDO

Estudo de fase II aberto, randomizado, a ser realizado em instituição única com o objetivo de comparar a taxa de down-staging global após o tratamento de pacientes com câncer de reto localmente avançado com radioterapia associada à capecitabina *versus* 5-fluorouracil em *bolus*.

Os pacientes inoperáveis ou que desenvolverem metástases à distância através da avaliação clínica ou por imagem serão retirados do protocolo, mas serão incluídos na análise de intenção de tratar.

Pacientes que não alcançarem ressecção R0 (R1, margem positiva; R2, carcinoma visível macroscopicamente; ou M1), terão seu tratamento posterior individualizado (resgate cirúrgico, quimioterapia, observação ou cuidados paliativos).

Os questionários de qualidade de vida da EORTC QLC-30, CRH-38 e **EQ-5D** serão aplicados aos pacientes a cada três meses durante os dois primeiros anos. O momento da aplicação dos questionários será preferencialmente na fase de pré-estudo, após quimiorradioterapia, após cirurgia, após 2º ciclo e término da quimioterapia adjuvante. Será realizada uma aplicação dos questionários de qualidade de vida posterior ao fechamento de colostomia para avaliar os efeitos tardios do tratamento e efetuar comparação entre os pacientes que foram submetidos a amputação abdomino-perineal de reto e os que receberam cirurgia preservadora de esfíncter. Para avaliar o resultado funcional entre os pacientes que foram submetidos a cirurgia preservadora de esfíncter será aplicado a escala de Wexner para continência anal aproximadamente 12 meses após o fechamento das colostomias temporárias, período no qual ocorre a estabilização da disfunção defecatória.

O questionário QLQ-30 contém 30 perguntas agrupadas que incorpora nove escalas de múltiplos itens e seis escalas de único item. As escalas de múltiplos itens compreendem cinco escalas funcionais (física, cognitiva, emocional, social e papel na sociedade), três escalas de sintomas (fadiga, dor e náuseas e vômitos) e uma escala global das condições de

saúde. As escalas de item único são; dispnéia, insônia, perda de apetite, constipação, diarreia e dificuldades financeiras.

O questionário QLQ-CR38 é um módulo de doença específica para câncer colorretal 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.

Jorge e Wexner elaboraram um questionário específico para Incontinência Anal (IA) conhecido como Escala de Wexner (Anexo 1) que vem sendo amplamente utilizado devido a sua simplicidade (Rusavy Z, 2014). Essa escala consiste em cinco questões: três sobre IA (perda de fezes sólidas, fezes líquidas e gases), uma questão sobre uso de absorventes e uma questão sobre alterações no estilo de vida. Os entrevistados são orientados a responder com qual frequência as questões citadas ocorrem. Para cada pergunta existem cinco respostas possíveis que fornecem um escore final de zero a vinte. Quanto maior o escore, maior a gravidade dos sintomas e pior a qualidade de vida. Essa escala foi validada para o idioma português do Brasil (Fonseca AM, 2016)

Os questionários deverão ser respondidos pelos pacientes após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Uma pessoa da equipe, enfermeiro, assistente de enfermagem, assistente social ou voluntário deverá ser designada e orientada a aplicar o questionário, durante as visitas do paciente.

Este estudo está planejado para ser realizado no Hospital do Câncer I com a colaboração de três Serviços (Oncologia Clínica, Cirurgia abdômino-pélvica e Radioterapia), coordenado pela Coordenação de Pesquisa Clínica e Incorporação Tecnológica do INCA. Um total de 96 pacientes deverão ser admitidos, randomizados em dois grupos de 48 pacientes.

Ao longo do estudo serão coletados dados de uso de recursos dos pacientes, relacionados a: consultas médicas; exames laboratoriais e de imagem; quimioterapia neoadjuvante, incluindo pré-medicação e o uso de 5FU e sua infusão ou capecitabina; radioterapia; cirurgia; quimioterapia adjuvante; e tratamento de eventos adversos. Tais recursos serão valorados sob duas perspectivas: do hospital como prestador de serviços e do Sistema Único de Saúde como financiador dos tratamentos oncológicos.

Tais custos serão calculados para o horizonte de tempo do estudo e projetados para o horizonte de vida do paciente com base em extrapolações matemáticas.

Em termos de desfechos, serão avaliados: taxa de *down-staging* global, taxa de resposta clínica, taxa de resposta patológica, sobrevida livre de doença e sobrevida global, bem como sobrevida ajustada para qualidade (*Quality adjusted life years – QALYs*). Tais desfechos serão também avaliados para o horizonte de duração do estudo e extrapolados para o horizonte de vida dos pacientes. Para a avaliação da taxa de *down-staging* global será utilizado como base o estadiamento clínico e radiológico pré-tratamento, através de exame físico (toque retal e retossigmoidoscopia), colonoscopia e ressonância magnética da pelve, onde serão estabelecidos os parâmetros T e N. Este estadiamento pré-operatório será comparado com o estadiamento histopatológico após a ressecção cirúrgica do tumor. Será considerado como *down-staging* a regressão do estadiamento de pelo menos um dos dois parâmetros.

Os resultados serão expressos em termos de custo total e efetividade total para cada uma das alternativas comparadas e também em relação à razão de custo-efetividade incremental, expressa como custo incremental por ano de vida salvo e custo incremental por ano de vida ajustado para qualidade salvo. Análises de sensibilidade serão realizadas para avaliar as incertezas associadas aos parâmetros clínicos e econômicos do modelo. A empresa MedInsight será contratada para a análise econômica.

Os testes para dosagem de IL-6 e as avaliações do polimorfismo do gene IL-6 e do status do EBV serão realizados no laboratório de pesquisa clínica da Coordenação de Pesquisa Clínica e Incorporação Tecnológica. A dosagem sérica do IL-6 será realizada pela técnica de Elisa. A análise do polimorfismo do gene IL-6, bem como o status do EBV são realizados através da técnica de PCR real time (RTPCR). Todas essas metodologias serão padronizadas nos primeiros seis meses iniciais, após aprovação do protocolo pelo CEP.

A randomização será 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 será randomização permutada em blocos, estratificados pela altura da lesão (reto médio, isto é, distando 5 cm ou mais da margem anal, ou reto baixo, até 5 cm de margem anal).

5.1 Cálculo do tamanho amostral:

Com base nos resultados de Kim et al, estudo retrospectivo que comparou o tratamento neoadjuvante de capecitabina com 5-Fluorouracil em bolus, o *down-staging* global foi de 86,7% versus 70,5% a favor do grupo de capecitabina, como descrito na tabela abaixo.

Table 3. Down-staging by comparing pretreatment clinical stage with postoperative pathologic stage and sphincter preservation

	Group I (n=105)	Group II (n=90)	p-value
Down-staging			
T stage	41/105 (39.0%)	55/90 (61.1%)	0.002
N stage	57/83 (68.7%)	63/72 (87.5%)	0.005
Overall down-staging	74/105 (70.5%)	78/90 (86.7%)	0.007
Sphincter preservation*	24/57 (42.1%)	24/36 (66.7%)	0.021

*Tumors initially located within 5 cm from anal verge on pretreatment digital rectal examination.

Dessa forma, consideraremos para o cálculo amostral desse estudo as seguintes estimativas:

Proporção de *down-staging* global para o grupo da capecitabina: 90%

Proporção de *down-staging* global para o grupo do 5-FU em bolus: 70%

Nível de significância: alfa = 0,05

Poder: 80% - Beta: 0,20

Teste de hipótese: monocaudal

Com esses dados, cada grupo do estudo deverá ter um tamanho da amostra de 48 voluntários, totalizando 96 pacientes.

5.2 Quimioterapia

Serão 2 esquemas neoadjuvantes:

- 5-fluorouracil **350mg/m²** administrado EV em *bolus* seguido por leucovorin 20 mg/m² EV, também em *bolus*, do dia1 ao dia5 e do dia29 ao dia33, concomitante com a radioterapia.
- Capecitabina 825mg/m² administrado VO **2x ao dia**, 5 dias por semana, em todos os dias de radioterapia.

A quimioterapia adjuvante será definida pela resposta patológica:

- Pacientes com tumores ypT0-2: 5-fluorouracil 370mg/m² administrado EV em *bolus* seguido por leucovorin **50 mg** EV, também em *bolus* em esquema semanal por 30 semanas seguidas¹⁵⁷.
- Pacientes com tumores ypT3-4 **e/ou** ypN≥1: oxaliplatina 85mg/m² administrado EV em 120 minutos nos dias 1, 15 e 29 de cada ciclo, 5-fluorouracil 500mg/m² administrado EV em bolus nos dias 1, 8, 15, 22, 29 e 36 de cada ciclo e leucovorin 20mg/m² EV nos dias 1, 8, 15, 22, 29 e 36 do ciclo. Cada ciclo é composto por 6 semanas de quimioterapia seguidas por 2 de descanso, sendo ao todo 3 ciclos¹⁵⁸, num total de **24 semanas**.

¹⁵⁷ QUASAR Collaborative Group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2000;355:1588-96.

¹⁵⁸ Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, Petrelli NJ, Findlay MP, Seay TE, Atkins JN, Zapas JL, Goodwin JW, Fehrenbacher L, Ramanathan RK, Conley BA, Flynn PJ, Soori G, Colman LK, Levine EA, Lanier KS, Wolmark N. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007;25(16):2198-204.

A redução da dose, atraso e descontinuação do tratamento estão planejadas de acordo com as toxicidades hematológicas e/ou não-hematológicas segundo o CTCAE (NCI Common Toxicity Criteria for Adverse Events , Critérios de Terminologia Comum para eventos adversos) versão 3.0.

5.3 Pré-medicação

Período de quimiorradioterapia neoadjuvante (apenas para o braço de quimioterapia venosa)

Medicação	Dose	via	indicação
Metoclopramida	10 mg	IV	Antiemético D1 a D5 e D29 a D33

Período de quimioterapia adjuvante para tumores ypT0-2:

Medicação	Dose	via	indicação
Metoclopramida	10 mg	IV	Antiemético semanal

Período de quimioterapia adjuvante para tumores ypT3-4 e/ou yp N≥1:

Medicação	Dose	via	indicação
Dexametasona	20mg	IV	Antiemético D1, D15 e D29 de cada

1. Rusavy Z, Jansova M, Kalis V (2014). **Anal incontinence severity assessment tools used worldwide.** Int J Gynaecol Obstet 126(2): 146–150.

2. Fonseca AM¹, Meinberg MF², Lucas DV³, Monteiro MV², Figueiredo EM⁴, Fonseca L⁵, Filho AL. **Cultural adaptation and validation of the Wexner scale in patients with anal incontinence in a Brazilian population.** Int Urogynecol J. 2016 Jan 6.

			ciclo
Ondansetrona	16mg	IV	Antiemético D1, D15 e D29 de cada ciclo
Metoclopramida	10mg	IV	Antiemético D8, D22 e D36 de cada ciclo

5.4 Radioterapia

Um acelerador linear será utilizado para administrar 25 frações de 1.8 Gy durante 5 semanas. A energia preferida será ≥ 10 MV. **Modificações na dose prevista podem ocorrer conforme rotina do instituição.**

5.4.1 Técnica de Teleterapia

A técnica utilizará 4 campos isocêntricos (AP X PA e LAT X LAT) planejados por tomografia computadorizada (CT-simulador) com fótons de alta energia prescritos no isocentro. A documentação do planejamento será feita em filme ou mídia magnética. Revisões semanais durante o tratamento onde serão realizados "check films" para confirmação do volume planejado.

- Volume de Tratamento: baseado no ICRU 50 com GTV correspondendo ao tumor primário mensurado por exame físico e exame de imagem. Toda a pélvis e grupos nodais primários de risco receberão 46.8 GY, seguido de um reforço de 3.6 Gy no tumor primário.
- Limites de Campos: AP X PA com limite superior na articulação L5/S1, limites laterais a 2 cm da pelve verdadeira e limite inferior delimitado a 3 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, 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.

- Reforço: A intenção do reforço é tratar o tumor primário e não incluir os grupos nodais em risco. O tamanho exato será determinado pela localização e dimensão do tumor primário. A dose de reforço será de 3.6 Gy levando uma dose total (pélvis + reforço) de 50.4 Gy.

5.4.2 Alterações da Dose

Todos os esforços serão feitos para evitar redução de dose. Os atrasos superiores a 4 dias deverão ser relatados. (Vide seção 6.5.2).

No caso de hemoglobina < 10g/dl, transfusão será permitida em qualquer fase do tratamento radioterápico.

5.5 Cirurgia

As cirurgias serão realizadas de seis a oito semanas após a quimiorradioterapia nos pacientes considerados operáveis após avaliação da resposta clínica. Será realizada ressecção anterior de reto ou ressecção abdômino-perineal, de acordo com a localização, com técnica de excisão mesorretal total. Será sempre avaliada a possibilidade de preservação esfínteriana nos tumores de reto inferior, com o uso de técnicas cirúrgicas apropriadas (ressecção interesfínteriana, anastomose colo-anal), salvo em caso de suspeita de invasão do esfíncter externo ou canal anal.

Pacientes submetidos a ressecção anterior de reto com anastomose colo-retal baixa ou colo-anal submeter-se-ão no ato cirúrgico à confecção de estoma de proteção, temporário, que será fechado cirurgicamente após o término do tratamento adjuvante, conforme rotina da instituição.

5.6 Recomendações de ajuste de dose

5.6.1 5-Fluorouracil durante quimiorradioterapia e quimioterapia adjuvante

Toxicidade hematológica (anemia, granulocitopenia, febre + neutropenia, trombocitopenia)

Grau do evento	Tratamento/próxima dose
Grau 3*	Esperar até toxicidade ≤ grau 1, reduzir 20% da dose.
Grau 4*	Esperar até toxicidade ≤ grau 1 reduzir 20% da dose.

Toxicidade gastrointestinal (anorexia, N&V, diarreia, hiperbilirrubinemia e estomatite)

Grau do evento	Tratamento/próxima dose
Grau 3 e 4	Reduzir 20% da dose *

Outros (fadiga, desidratação e perda de peso)

Grau do evento	Tratamento/próxima dose
Grau 3 e 4	Reduzir 20% da dose*
* Pacientes com atraso > 2 semanas serão excluídos do estudo	

As condutas mediante às toxicidades ocorridas durante o tratamento adjuvante ficam à critério do investigador, sendo sugerida redução de dose de oxaliplatina no esquema FLOX de 85 para 75mg/m² em casos de trombocitopenia grau 2. Não haverá critério de descontinuação do paciente por atraso durante a adjuvância.

5.5.2 Capecitabina durante quimiorradioterapia

A toxicidade causada pela administração de capecitabina pode ser controlada por tratamento sintomático e/ou modificação da dose de capecitabina (interrupção do tratamento ou redução da dose). Uma vez diminuída a dose, a mesma não deverá ser aumentada posteriormente. A seguir, encontram-se as modificações na dose, recomendadas por toxicidade (de acordo com o Critério Comum de Toxicidade do Instituto Nacional do Câncer do Canadá):

Grau 1:

Manter o nível de dosagem

Grau 2:

- . 1ª Ocorrência: Interromper o tratamento até ser atingido o grau 0- 1; reiniciar o próximo ciclo da terapia com 100% da dose recomendada.
- . 2ª Ocorrência: Interromper o tratamento até ser atingido o grau 0- 1; reiniciar o próximo ciclo da terapia com 75% da dose recomendada.
- . 3ª Ocorrência: Interromper o tratamento até ser atingido o grau 0- 1; reiniciar o próximo ciclo da terapia com 50% da dose recomendada.
- . 4ª Ocorrência: Descontinuar o tratamento em caráter permanente.

Grau 3:

- . 1ª Ocorrência: Interromper o tratamento até ser atingido o grau 0- 1; reiniciar o próximo ciclo da terapia com 75% da dose recomendada.
- . 2ª Ocorrência: Interromper o tratamento até ser atingido o grau 0- 1; reiniciar o próximo ciclo da terapia com 50% da dose recomendada.
- . 3ª Ocorrência: Descontinuar o tratamento em caráter permanente.

Grau 4:

Descontinuar o tratamento em caráter permanente. Caso a continuação do tratamento atenda aos melhores interesses da paciente, interromper o tratamento até que a toxicidade tenha atingido o grau 0- 1 e reiniciar o próximo ciclo da terapia com 50% da dose recomendada.

Para mucosite e síndrome mão-pé CTCAE $>$ ou $=$ grau 2 , a capecitabina será interrompida imediatamente e não será reiniciada durante esse ciclo. No ciclo subsequente, se a toxicidade tiver melhorado para $<$ ou $=$ CTCAE grau1, as doses de capecitabina deverão ser reduzidas em 20%.

5.6.2 Radioterapia

Todos os pacientes com toxicidades não-hematológicas grau 3 e hematológicas grau 4, deverão ter seu tratamento interrompido. Se o grau de toxicidade retornar ao nível $<$ 2, a radioterapia será reiniciada. Pacientes com atraso $>$ 2 semanas serão excluídos do estudo.

5.7 Terapia concomitante

O fator estimulador de colônias de granulócitos será permitido apenas como parte do tratamento de febre e neutropenia.

5.8 Critérios de descontinuação do paciente no estudo

1. progressão de doença, clínica e/ou por imagem
2. recidiva de doença
3. retirada de TCLE
4. toxicidade inaceitável
5. não adesão ao protocolo

5.9 Avaliação de sobrevida

Esta avaliação será feita de forma trimestral por telefone, por 5 anos após descontinuação no estudo.

Para pacientes que terminaram o tratamento adjuvante o follow up será feito de forma presencial, conforme demonstrado no item 6 da legenda da página 41.

5.10 Avaliação de preservação esfinteriana

Pacientes serão classificados conforme o acometimento do esfínter pelo tumor utilizando o exame de RNM antes do tratamento neoadjuvante e após o tratamento neoadjuvante em quatro níveis: ausência de acometimento esfinteriano (Grau 0); esfínter interno (Grau 1); espaço interesfinteriano (Grau 2); e esfínter externo (Grau 3). Em teoria, apenas os pacientes com acometimento Grau 0 ou 1 podem ser submetidos à ressecção com preservação esfinteriana e margens livres, devido ao risco de margens comprometidas ou doença residual no esfínter externo ou no plano interesfinteriano (Quadro 1).

Quadro 1: Grau de Acometimento do Esfínter e Tipo de Operação Indicada

Grau de Acometimento do Esfínter	Tipo de Operação Indicada
Grau 0: ausência de acometimento	RAR
Grau 1: esfínter interno	Interesfinteriana
Grau 2: plano interesfinteriano	APR
Grau 3: esfínter externo	APR

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

5.11 Avaliação de Biomarcadores

- Os laudos histopatológicos e lâminas coradas em HE dos casos com material suficiente serão revisados para a coleta dos dados histopatológicos e seleção dos blocos de parafina dos quais serão retiradas amostras representativas da lesão para confecção de lâminas.**
- Excluiremos os casos que não possuem blocos de parafina no arquivo ou nos quais a lesão não tenha representação ou volume suficiente para confecção das lâminas sem que o paciente tenha seu**

material comprometido para futuras revisões do mesmo, caso haja necessidade de novas avaliações.

3. Para o estudo imunohistoquímico, cortes de 3 µm de espessura serão obtidos das amostras de biópsias pré-tratamento dos pacientes do protocolo INCAGI004, que encontram-se armazenadas no DIPAT após desparafinização conforme rotina do DIPAT. Amostras de tumor provenientes do espécime cirúrgico serão selecionadas selecionadas por um patologista sênior e serão utilizadas como representativas de tecido tumoral pós-tratamento.

4. O(s) corte(s) do(s) bloco(s) serão corados com o anticorpo monoclonal anti-CDX2, anti-MLH1, anti-MSH2, anti-MSH6 e anti-PMS2 e anti-EPHA4 humano em solução previamente validada para diagnóstico.

5. As lâminas produzidas serão avaliadas por um patologista de forma cega quanto à marcação dos anticorpos CDX2, EPHA4, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Os tumores com marcação nuclear forte e difusa para o CDX2 em todas ou em 50% ou mais das células epiteliais malignas, serão interpretadas como CDX2-positivo. Os tumores em que as células epiteliais malignas não apresentarem marcação ou marcarem fracamente menos de 50% das células malignas, serão interpretados como CDX2-negativos. Entretanto, a percentagem da marcação será registrada em todos os casos. Quanto à avaliação de instabilidade de microssatélite, esta será positiva quando ocorrer a ausência completa de marcação nuclear por um dos anticorpos analisados.

6. Biópsias de mucosa retal não tumoral colhidas antes do tratamento que encontram-se armazenadas no DIPAT serão utilizadas como controle da marcação da expressão de EPHA4, recebendo preparo idêntico para marcação de IHQ das biópsias de tumor pré-tratamento.

6. AVALIAÇÃO CLÍNICA, TESTES LABORATORIAIS E SEGUIMENTO

6.1. Sumário de Avaliação de Tratamento Neoadjuvante

Avaliações	Screening/ Baseline	Randomização	Período do tratamento neoadjuvante						Pós- tratamento Neoadjuvante	Pré-operatório
			V3	V4	V5	V6	V7	V8		
Visitas	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10
Dias do ciclo	-28 a 0	0	1 (+/- 3 dias)	8 (+/- 3 dias)	15 (+/- 3 dias)	22 (+/- 3 dias)	29 (+/- 3 dias)	36 (+/- 3 dias)	7 dias após RXT (+/- 3 dias)	4 a 6 semanas após término da RXT
Avaliação cirúrgico										X
TCLE BNT / TCLE	X								X	
Avaliação da Radioterapia										
EcoEndoscopia Baixa ¹	X									X
Colonoscopia ⁸	X									
Retosigmoidoscopia	X									X
Coleta de tecido	X									
Coleta de sangue (biomarcadores)	X			X					X	X
Critérios I/E		X								

3. O teste de gravidez deverá ser realizado dentro de uma semana antes do início do tratamento.
4. Na avaliação radiológica de screening e pós tratamento é feita com tomografia de tórax, abdome e pelve, bem como ressonância de pelve. O estadiamento por TNM pós tratamento será identificado na visita 12.
5. Em caso de apresentar o evento adverso diarreia deverá ser realizada a ficha de avaliação do evento diarreia semanalmente até o final do evento.
6. O tratamento neoadjuvante com 5 –FU e Leucovorin será realizado no D1- D5 e D29- D33
7. O tratamento neoadjuvante com Capecitabina será realizado concomitante com a radioterapia.
8. A colonoscopia poderá ser suprimida no caso de realização prévia de um exame satisfatório nos 90 dias anteriores ao início do estudo, e na existência de tumor obstrutivo não permitindo a passagem do aparelho.

6.2. Sumário de Avaliação de Tratamento Adjuvante

Avaliações	Tratamento cirúrgico	Ciclos 1, 2 e 3 adjuvantes										Pós- tratamento adjuvante"	Consultas de Follow up ⁶	
		V12 ¹⁰ , 20, 28, 36 ^s	V13, 21, 29, 37	V14, 22, 30, 38	V15, 23, 31, 39	V16, 24, 32	V17, 25, 33	V18, 26, 34	V19, 27, 35	V36/42				
Dias do ciclo	6 a 10 semanas após término da RXT	Consultas com intervalo de 7 dias V12 até 60 dias após cirurgia												
EcoEndoscopia Baixa														X
Retosigmoidoscopia ¹²														X
Colonoscopia														X
Coleta de tecido	X													
Coleta de sangue		X												X

6. A consulta de follow-up deverá ser realizada da seguinte forma: 1º e 2º ano (consultas a cada 3 meses); 3º, 4º e 5º anos (consultas semestrais). No 1º e 2º ano, os exames de endoscopia baixa serão realizados a cada 6 meses, intercalando retossigmoidoscopia com colonoscopia, iniciando pela retossigmoidoscopia. Devido ao pequeno intervalo de tempo entre estes 2 procedimentos nos pacientes submetidos à decolostomia, tais pacientes não realizarão a retossigmoidoscopia no sexto mês de follow up. Do 3º ao 5º ano será realizado somente colonoscopia anual. O CEA será realizado no 1º e 2º ano trimestralmente, e do 3º ao 5º ano semestralmente. A Ecoendoscopia retal será realizada anual durante cinco anos de forma opcional. A ocorrência de eventos adversos sérios serão relatados até 30 dias após o término do tratamento.
7. Em caso de apresentar o evento adverso diarreia deverá ser realizada a ficha de avaliação do evento diarreia semanalmente até o final do evento.
8. Os questionários de qualidade de vida serão realizados a cada 8 semanas no tratamento adjuvante (V12, V20, V28 e V36). Nas visitas de follow up, os questionários serão aplicados a cada 3 meses nos primeiros dois anos.
9. **Será realizada uma avaliação tardia de qualidade de vida utilizando os questionários C30 e CR38 e também de continência anal utilizando a escala de Wexner com intervalo mínimo de 01 ano após o fechamento de colostomia temporária nos pacientes submetidos a cirurgia preservadora de esfínter.**
10. Os procedimentos pré operatórios para decolostomia serão realizados conforme rotina da instituição.
11. A quimioterapia adjuvante será iniciada no período de quatro a oito semanas após a data do tratamento cirúrgico, a depender das condições clínicas do paciente.
12. Uma semana após o término do tratamento adjuvante no braço do QUASAR (5FU/Leu) ou três semanas após a última quimioterapia adjuvante (D36/ciclo 3) no braço FLOX, será realizada uma visita de término de tratamento. Esta visita constará de: exame físico, eventos adversos, medicações concomitantes, hematologia/bioquímica, CEA, coleta de biomarcadores e aplicação de questionário de qualidade de vida.
13. Os exames de colonoscopia e ecoendoscopia previstos no Screening, pré-operatório e visitas de acompanhamento já apresentam as informações necessárias de retossigmoidoscopia, não sendo necessária sua realização.

6.3 Coleta de tecido em tanque de nitrogênio líquido

As amostras de tecido serão coletadas e armazenado em nitrogênio líquido. Os critérios de armazenamento seguirão as normas do Banco Nacional de Tumores e DNA do Instituto Nacional de Câncer/ Rio de Janeiro – Brasil.

7. CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO

7.1. Avaliação de resposta clínica

A avaliação de resposta será feita pelos critérios RECIST 1.0 (Terrace e cols. 2000):

- Resposta Completa - desaparecimento de todas as lesões mensuráveis e biópsia negativa do tumor primário;
- Resposta Parcial - redução de mais de 30% da soma do maior diâmetro das lesões mensuráveis inicialmente;
- Progressão de doença - aumento de pelo menos 20% da soma do maior diâmetro das lesões mensuráveis inicialmente, ou o surgimento de novas lesões;
- Doença estável - Ausência de critérios para definir RP ou PD.

7.2. Avaliação de resposta patológica

- **A avaliação de resposta patológica será feita pelos critérios de Mandard et al.**

Grau de resposta tumoral (GRT) segundo Mandard *et al.*:

GRT 1: resposta completa, ausência de câncer residual e fibrose extendendo-se através da parede.

GRT 2: presença de células tumorais residuais esparsas dentro da fibrose.

GRT 3: aumento na quantidade de células tumorais residuais, com predomínio de fibrose.

GRT 4: câncer residual predomina sobre a fibrose.

GRT 5: ausência de sinais de regressão tumoral.

*. Mandard A, Dalibard F, Mandard J, et al. *Pathological assessment of tumour regression after preoperative chemo/ radiotherapy for esophageal carcinoma.* Cancer 1994;73(11):2680–8.

8. Análise e projeto estatístico

Este estudo está planejado para ser realizado no Hospital do Câncer I com a colaboração de três Serviços (Oncologia clínica, Cirurgia abdômino-pélvica e Radioterapia) coordenado pela Coordenação de Pesquisa Clínica e Incorporação Tecnológica do INCA.

Os dados clínicos e moleculares do estudo serão gerenciados pela área de gerência e análise de dados.

9. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

9.1. Declaração de Helsinque

Introdução

É missão do médico salvaguardar a saúde das pessoas. Seu conhecimento e consciência são dedicados ao cumprimento desta missão. A Declaração de Genebra, emitida pela Associação Médica Mundial, compromete o médico com o enunciado: “A saúde de meu paciente será meu principal objetivo”, e o Código Internacional de Ética Médica declara

que: “O médico atuará apenas no interesse do seu paciente, ao proporcionar-lhe o atendimento, mesmo podendo ter o efeito de enfraquecer a condição física e mental da paciente”.

O propósito da pesquisa biomédica, envolvendo seres humanos, deve ser o de aprimorar os procedimentos diagnósticos, terapêuticos e profiláticos bem como a compreensão da etiologia e patogênese das doenças.

Na prática médica atual, a maioria dos procedimentos diagnósticos, terapêuticos ou profiláticos envolve situações de risco. Isto se aplica especialmente à pesquisa biomédica. O progresso da medicina está fundamentado na pesquisa, que, em última análise, deve basear-se, em parte, na experimentação envolvendo seres humanos.

No campo da pesquisa biomédica, deve-se reconhecer uma distinção fundamental entre a pesquisa médica direcionada a paciente, cujo objetivo é essencialmente diagnóstico ou terapêutica, e a pesquisa médica, cujo objetivo é puramente científico, sem implicar diretamente em valores diagnósticos ou terapêuticas para a pessoa a ela submetida.

Devem ser tomados cuidados especiais na condução de pesquisas que possam afetar o meio-ambiente e deve ser respeitado o bem-estar de animais empregados na experimentação.

Pelo fato de ser essencial que os resultados dos experimentos laboratoriais sejam aplicados a seres humanos para desenvolver o conhecimento científico e ajudar os seres humanos que sofrem, a Associação Médica Mundial preparou as 34 seguintes recomendações para orientar todos os médicos que estejam comprometidos com a pesquisa biomédica envolvendo seres humanos. Estas recomendações devem ser constantemente revistas. Deve ser salientado que os padrões emitidos são apenas um guia aos médicos a nível mundial. Os médicos não estão isentos de responsabilidades criminais, civis e éticas das leis de seus próprios países.

Princípios Básicos

1. A pesquisa biomédica envolvendo seres humanos deve estar de acordo com os princípios científicos amplamente aceitos, devendo basear-se

em experimentação laboratorial e animal adequadamente conduzida e no conhecimento profundo da literatura científica.

2. O desenho e a realização do procedimento experimental envolvendo seres humanos deve ser formulado de forma clara, devendo ser elaborado um protocolo experimental a ser transmitido às comissões independentes, especialmente indicadas para as ponderações, comentários e instruções.
3. A pesquisa biomédica envolvendo seres humanos deve ser conduzida apenas por pessoas com qualificações científicas e sob supervisão de um profissional médico com competência clínica. A responsabilidade pela pessoa humana deve sempre ser atribuída a um médico qualificado e nunca ao objeto da pesquisa, mesmo que a pessoa tenha dado o seu consentimento.
4. A pesquisa biomédica envolvendo seres humanos não pode ser legitimamente conduzida, a menos que a importância do objetivo seja proporcional ao risco inerente para a paciente.
5. Cada projeto de pesquisa médica envolvendo seres humanos deve ser precedida de avaliação cuidadosa dos riscos previsíveis em comparação aos benefícios previstos para a paciente ou aos outros. A preservação dos interesses da paciente deve sempre prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.
6. O direito do objeto da pesquisa no sentido de salvaguardar sua integridade deve sempre ser respeitado. Devem ser tomadas todas as precauções para respeitar a privacidade do indivíduo e minimizar o impacto do estudo sobre a integridade física e mental, bem como sobre a personalidade da paciente.
7. Os médicos devem abster-se de participar de projetos de pesquisa envolvendo seres humanos, a menos que estejam cientes de que os riscos envolvidos sejam previsíveis. Os médicos devem suspender qualquer investigação se verificarem que os aspectos nocivos estão superando os benefícios potenciais.
8. Ao publicar os resultados de sua pesquisa, o médico é obrigado a preservar a exatidão dos resultados. Relatos de experimentação que

não estejam de acordo com os princípios constantes desta Declaração não devem ser aceitos para publicação.

9. Em qualquer pesquisa conduzida em seres humanos, cada paciente em potencial deve ser informado, de forma adequada, sobre os objetivos, métodos, benefícios previstos e perigos potenciais do estudo e do desconforto que ele pode representar. O paciente deve ser informado de que tem toda a liberdade para retirar-se ou retirar o seu consentimento de participação a qualquer momento. Portanto,, o médico deve obter da paciente o seu consentimento informado, dado de livre vontade, preferivelmente por escrito.
10. Ao obter o consentimento informado para o projeto de pesquisa, o médico deve ser particularmente cuidadoso, se a paciente tiver, com ele, uma relação de dependência ou possa obter o consentimento sob coação. Nesse caso, o consentimento informado deve ser obtido por outro médico que não esteja envolvido nas investigações e que seja completamente independente desta relação oficial.
11. Em caso de incompetência legal, o consentimento informado deve ser obtido do guardião legal de acordo com a legislação do país. Quando a incapacidade física ou mental torna impossível a obtenção do consentimento informado, ou quando a paciente é menor de idade, a permissão do parente responsável substitui o consentimento da paciente, de acordo com a legislação do país.
12. Sempre que um menor de idade possa, de fato, dar o seu consentimento, este deve ser obtido, adicionalmente ao consentimento do guardião legal do menor.
- 13-Protocolo de pesquisa deve sempre conter uma declaração com as considerações éticas envolvidas, devendo indicar que os princípios enunciados na presente Declaração estão sendo cumpridos.

Pesquisa Médica Combinada com Cuidados Profissionais (Pesquisa Clínica)

1. No tratamento de uma pessoa doente, o médico deve estar livre para empregar um novo diagnóstico e uma medida terapêutica, se, no seu entender, ela oferecer uma esperança de salvar a vida, restabelecer a saúde ou aliviar o sofrimento.
2. Os benefícios, perigos e desconfortos potenciais de um novo método devem ser ponderados contra as vantagens dos melhores métodos diagnósticos e terapêuticos vigentes.
3. Em qualquer estudo clínico, cada paciente, inclusive aqueles do grupo controle, se for o caso, deve ter a garantia de contar com o melhor diagnóstico e tratamento comprovados.
4. A recusa da paciente em participar de um estudo não deve jamais interferir na relação médico-paciente.
5. Se o médico considerar essencial não obter o consentimento informado, as razões específicas para esta proposta devem ser colocadas no protocolo experimental para serem transmitidas à comissão independente
6. O médico deve combinar pesquisa médica com cuidados profissionais, com o objetivo de adquirir novos conhecimentos médicos, somente quando a pesquisa médica for justificada por seu valor diagnóstico ou terapêutica potencial para a paciente.

Pesquisa Biomédica Não-Terapêutica Envolvendo Seres Humanos (Pesquisa Biomédica Não-Clínica)

Na pesquisa médica de aplicação puramente científica conduzida em humanos, é dever do médico continuar sendo o protetor da vida e da saúde pessoa na qual a pesquisa médica está sendo realizada pessoa na qual a pesquisa médica está sendo realizada.

Os pacientes devem ser voluntários, sejam pessoas sadias ou doentes, para quais o desenho experimental não esteja relacionado à doença da paciente.

O investigador ou sua equipe deve interromper a pesquisa se, em seu entender ela possa, se continuada, ser prejudicial ao indivíduo.

Na pesquisa conduzida no ser humano, o interesse da ciência e da sociedade nunca deve ter precedência sobre considerações relacionadas com o bem-estar indivíduo.

7. Identificação do paciente

Na visita inicial todas as pacientes selecionadas para o estudo terão suas iniciais e datas de nascimento registradas cronologicamente nos formulários clínicos. Na eventualidade de uma paciente ser excluída de participação no estudo, a razão deve ser documentada no espaço apropriado neste formulário. Todos os pacientes do estudo receberão um número que acompanhará suas iniciais, sendo este número aquele referente a sua ordem de entrada no estudo.

10. RESPONSABILIDADES ADMINISTRATIVAS

10.1 Monitorização, auditoria e inspeção

O estudo será monitorado pelos membros da Coordenação de Pesquisa Clínica e Incorporação Tecnológica do INCA (CPCIT), que farão a revisão dos prontuários, participarão da escolha dos pacientes e terão contato direto com os demais investigadores. Essa monitoração realizada pelo coordenador ou membro da CPCIT e consistirá de revisão do prontuário do paciente e documentos retidos.

Um relatório sumário sobre esta monitoração, para fins de acompanhamento do protocolo clínico, será realizado mensalmente.

10.2 Identificação da paciente

Na visita inicial todas as pacientes selecionadas para o estudo terão suas iniciais e datas de nascimento registradas cronologicamente nos

formulários clínicos. Na eventualidade de um (a) paciente ser excluído(a) de participação no estudo, a razão deve ser documentada no espaço apropriado neste formulário. Todos os pacientes do estudo receberão um número que acompanhará suas iniciais, sendo este número aquele referente a sua ordem de entrada no estudo.

10.3 Formulário clínico

Os Formulários Clínicos serão fornecidos pela CPCIT em uma original branca com cópias coloridas. Estes formulários deverão ser escritos com letra legível, usando uma caneta preta quando submetidos à CPCIT. Todas as informações e cópias dos formulários serão arquivadas na CPCIT.

10.4 Arquivo de dados

As cópias de todas as informações pertinentes serão guardadas pelo pesquisador por um período de 15 anos após o término do estudo. Uma pasta com todos os documentos do estudo serão guardados pela CPCIT.

10.5 Seguimento confidencial

O pesquisador será responsável pela guarda de informações suficientes sobre cada paciente (por exemplo: nome, endereço, número do telefone, CIC e número do RG de identidade), de modo que os investigadores do estudo possam ter acesso a estas informações, quando se tornar necessário. Estes registros devem ser guardados de maneira confidencial, pelo período legal estabelecido pelas exigências locais.

10.6 Consentimento livre e esclarecido do paciente

Antes da seleção para o estudo, o paciente será informado da natureza do tratamento, dos medicamentos em estudo, objetivos da pesquisa possíveis benefícios e experiências adversas. Os procedimentos e possíveis riscos a que o paciente será exposto serão explicados detalhadamente.

Um documento de consentimento livre e esclarecido será, então, lido e assinado pelo paciente, e, quando necessário, por uma testemunha e pelo pesquisador. Uma cópia deste documento de consentimento livre e esclarecido assinado será entregue ao paciente. O paciente poderá desistir do estudo a qualquer momento, sem prejudicar a qualidade de seu tratamento futuro. A verificação do documento de consentimento livre e esclarecido assinado será preenchida no Formulário Clínico do paciente.

10.7 Comitê de ética em pesquisa

O protocolo final aprovado pelo CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) e o documento de consentimento informado serão revistos pelo Comitê de Ética em Pesquisa apropriadamente constituído. A decisão Comitê de Ética em relação à conduta do estudo será feita por escrito para ao investigador principal e uma cópia desta decisão será fornecida à Coordenação de Pesquisa.

Deve ser dada atenção particular ao regulamento do CONEP em relação aos Comitês de Ética. O Comitê de Ética é responsável pelo início, revisão e aprovação do estudo clínico proposto. O investigador concordará em fazer os relatórios de progressão necessários ao Comitê de Ética, bem como relatar qualquer evento adverso sério, problemas que coloquem a vida em risco ou levem ao óbito. O Comitê de Ética também deve ser informado pelo investigador ao término do estudo.

10.8 Declaração de Helsinque

Este estudo será realizado de acordo com a Declaração de Helsinque (Emenda de Hong Kong), como descrito no Apêndice II.

10.9 Modificação do protocolo

Qualquer modificação no protocolo que possa trazer um benefício potencial para os pacientes ou afetar a segurança dos mesmos, incluindo mudança no desenho do estudo, tamanho da amostra, escalonamento de doses, procedimentos do estudo, ou aspectos administrativos importantes, exigirão uma emenda formal no protocolo. Esta emenda deverá ser aprovada pelo Comitê de Ética antes da implementação e notificação às autoridades de saúde de acordo com os regulamentos locais. O colaborador deve ser informado de quaisquer emendas que se fizerem necessárias.

Alterações administrativas do protocolo são correções menores e/ou esclarecimentos que não tenham efeito na maneira que o estudo deve ser conduzido. Estas alterações administrativas serão feitas em acordo com o INCA e o investigador principal, e serão documentadas em um memorando. O Comitê de Ética será notificado das alterações administrativas, caso o pesquisador considere necessário.

10.10 Uso das informações e publicação

As informações desenvolvidas durante a conduta deste estudo clínico, são consideradas confidenciais e serão usadas pelo INCA. Para poder fazer uso de informações deste estudo clínico e assegurar cumprimento dos regulamentos atuais, os coordenadores do estudo são obrigados a fornecer ao INCA os resultados laboratoriais completos e todos os dados desenvolvidos neste estudo.

O estudo será publicado após a análise final ter sido feita pela Coordenação de Pesquisa e Incorporação Tecnológica do INCA.

11. CUSTO DO ESTUDO

Será responsabilidade do INCA arcar com as despesas do tratamento dos pacientes incluídos no estudo, internações hospitalares, exames complementares além do tratamento de qualquer intercorrência clínica que porventura ocorra durante ou após o término do tratamento.

A quimioterapia com 5FU e Leucovorin faz parte da rotina do serviço de oncologia clínica do INCA. O recurso para a aquisição de capecitabina, a análise de custo-efetividade, custo-utilidade e os testes moleculares, incluídos como material de consumo (Elisa para IL-6, análise dos polimorfismos do gene IL-6 com RTPCR e detecção do DNA livre circulante do EBV com RTPCR), serão de responsabilidade da Coordenação de Pesquisa Clínica do INCA.

RECURSO	CUSTO
Bolsista cirurgião – 24 meses	R\$ 50.400,00
Retosigmoidoscópico descartável	R\$ 10.000,00
Capecitabina	R\$ 80.000,00
Material administrativo	R\$ 3.000,00
Material de consumo	R\$ 15.000,00
Análise fármaco-econômica	R\$ 30.000,00
TOTAL	R\$ 188.400,00

Conforme a tabela acima, no item “Material de consumo”, o valor especificado de R\$ 15.000,00 é referente ao custo de realização das análises moleculares, da seguinte forma:

1. Elisa para IL-6: R\$ 5.000,00
 2. Análise dos polimorfismos do gene IL-6 com RTPCR. R\$ 5.000,00
- Detecção do DNA livre circulante do EBV com RTPCR. R\$ 5.000,00

ORÇAMENTO REFERENTE À EMENDA VII

Anticorpo monoclonal de coelho anti-CDX-2, clone EPR2764Y, 0,1ml	R\$971,20
Anticorpo monoclonal de camundongo anti-MLH1, clone G168-728, 0,1ml concentrado	R\$1030,60
Anticorpo monoclonal de camundongo anti-MSH2, clone G219-1129, 0,1ml concentrado	R\$1030,60
Anticorpo monoclonal de camundongo anti-MSH6, clone	R\$1096,60

44;CMC997, 0,1ml concentrado	
Anticorpo monoclonal de camundongo anti-PMS2, clone MRQ-28, 0,1ml concentrado	R\$1413,40
Anticorpo monoclonal de camundongo anti-EphA4 Invitrogen (Carlsbad, CA, USA)	R\$ 1490,00
Anticorpo policlonal de coelho anti-p-EphA4 (Tyr-602), ECM Biosciences (Versailles, KY, USA).	R\$ 1600,00
Navalhas – 1 caixa com 50 unidades	R\$530,74
Lâminas com Organosilano cx com 50 x 16 (800 lâminas)	Unitário: R\$ 55,00 Total: R\$880,00
Lamínula – 01 pacote cm 10 caixas	R\$49,02
Reagente para pesquisa: Solução de Recuperação antigênica 3x1 Trilogy 100X conc.240ml	R\$ 900,00
Imuno DNA Washer 20x, 1 Lt	R\$ 968,00
Material de escritório para fichas/TCLE	R\$ 300,00
TOTAL	R\$12.270,00

O custo do material para estudo descrito no orçamento acima será pago com recursos da Divisão de Pesquisa Clínica do INCA. O material adquirido terá sua utilização compartilhada com um estudo utilizando análise de IHQ para os mesmos biomarcadores em câncer de cólon. O anticorpo anti-EPHA4 será fornecido pelo laboratório do Programa de Oncobiologia Celular e Molecular do Instituto Nacional de Câncer.

12. CRONOGRAMA DO ESTUDO

	ju/1 0	ago/ 10	set/1 0	Dez/ 10	mar/ 11	jun/1 1	set/1 1	dez/ 11	mar/ 12	jun/1 2	set/1 2	dez/ 12	mar/ 13	jun/1 3	set/1 3	dez/ 13	mar/ 14	jun/1 4	set/1 4	dez/ 14	mar/ 15	jun/1 5	set/1 5	dez/ 15
Avaliação junto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	X																							
Revisão do projeto de acordo com exigências do CEP		X																						
Randomização de pacientes			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Análise de biomarcadores																		X	X	X	X	X	X	X
Análise dos resultados												X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Descrição e apresentação dos resultados obtidos														X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Elaboração de material para divulgação científica									X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

13. APÊNDICES

AJCC cancer staging

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

- TX O tumor primário não pode ser avaliado
- T0 Não há evidência de tumor primário
- Tis Carcinoma *in situ*: intra-epitelial ou invasão da lâmina própria¹
- T1 Tumor que invade a submucosa
- T2 Tumor que invade a muscular própria
- T3 Tumor que invade além da muscular própria, alcançando a subserosa ou os tecidos peri-cólicos ou peri-retais, não peritonizados
- T4 Tumor que invade diretamente outros órgãos ou estruturas^{2,3} e/ou que perfura o peritônio visceral

Notas: 1. Tis inclui as células neoplásicas confinadas à membrana basal glandular (intra-epitelial) ou à lâmina própria (intramucosa), sem extensão pela muscularis mucosae e sem alcançar a submucosa.

2. No T4, a invasão direta inclui a invasão de outros segmentos do cólon e reto através da serosa; p. ex: invasão do cólon sigmóide por um carcinoma do ceco.

3. O tumor que é aderente a outros órgãos ou estruturas, macroscopicamente, é classificado como T4. Entretanto, não existe tumor na aderência, microscopicamente, a classificação deve ser pT:

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 Metástase em 1 a 3 linfonodos regionais
- N2 Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais

Nota: Um nódulo tumoral localizado no tecido adiposo peri-retal ou peri-cólico, sem evidência histológica de linfonodo residual no nódulo, é classificado na categoria pN como metástase em linfonodo regional, se o nódulo tem a forma e o contorno liso de um linfonodo. Se o nódulo tem um contorno irregular, ele deve ser classificado na categoria T e também codificado como V1 (invasão venosa: microscópica) ou V2, se ele era macroscopicamente evidente, pois existe uma forte probabilidade que represente uma invasão venosa.

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

pN0 O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia regional incluirá, geralmente, 12 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIA	T3	N0	M0
Estádio IIB	T4	N0	M0
Estádio IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Estádio IIIB	T3	N1	M0
	T4	N1	M0
Estádio IIIC	Qualquer T	N2	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

Nome do Voluntário: _____

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 “**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**”.

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.

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).

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 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 e uma ficha de avaliação de presença de diarreia durante o tratamento. 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.

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.

Esta pesquisa também pretende estudar características do tumor que podem contribuir para determinar a sua agressividade e resposta a tratamentos quimioterápicos utilizados.

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 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 poderá ser submetido a um exame de avaliação do tamanho do tumor por ultrassonografia, de forma opcional, 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.

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. Será realizada ainda uma aplicação dos questionários de qualidade de vida durante os meses de junho e julho de 2016

para avaliar os efeitos tardios do tratamento. Nesse momento também será aplicado um questionário com cinco perguntas para avaliação da continência fecal naqueles pacientes que em que ocorreu preservação do ânus e que foram submetidos a fechamento da colostomia.

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 incluem: exames de sangue (dois), um exame de retossigmoidoscopia, um exame de ultra-sonografia do reto (eco-endoscopia), de forma opcional, 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 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 frequentes 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 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.

Para realizar a avaliação adequada do tumor e identificar características que podem orientar outros tratamentos a serem realizados após a cirurgia (como a quimioterapia), as biópsias do tumor assim como a peça cirúrgica (côlon com tumor) são submetidas ao exame histopatológico. Para realização deste exame, a peça é examinada pelo médico anatomopatologista e fragmentos do tumor, do intestino, de linfonodos e de outros tecidos ressecados são processados, incluídos em blocos de parafina, de onde são confeccionadas lâminas para serem avaliadas microscopicamente. Os blocos de parafina contendo fragmentos do tumor utilizados para este exame ficam arquivados na Divisão de Patologia do INCA e ficam disponíveis caso haja necessidade de possíveis reavaliações, inclusive quando o paciente precisa ser transferido para continuar o tratamento em outra instituição. Para esta pesquisa, só e apenas após a sua autorização, pretendemos coletar um pequeno fragmento do tumor para submetê-lo a exames adicionais. Neste procedimento será pesquisada a presença de 06 proteínas no tumor. O estudo da presença dessas proteínas no tumor será importante para verificar se elas influenciam na resposta ao tratamento, assim como na possibilidade de retorno da doença ou se diminuem a possibilidade de cura. Este procedimento não prejudicará o diagnóstico ou revisão do material uma vez que todos os tumores são representados em diversos fragmentos e a amostra coletada não comprometerá

a representatividade da lesão, mantendo a qualidade do material para reavaliações posteriores.

Todas as amostras biológicas coletadas durante esta pesquisa, conforme descrito acima, serão utilizadas apenas para os propósitos descritos neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Ao final da pesquisa, se você autorizar, suas amostras poderão ser armazenadas por até 10 anos para ser utilizado em pesquisas futuras. No futuro, qualquer pesquisa que contemple o uso das suas amostras armazenadas deverá ser aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA e você receberá um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para autorizar esses testes antecipadamente. É importante ressaltar que você poderá participar desta pesquisa mesmo que não autorize a armazenar o material que restou. Se você decidir mais tarde que não deseja ter este material armazenado para uso futuro, você poderá entrar em contato a qualquer momento com a equipe da pesquisa para que suas amostras sejam destruídas, sem ter que explicar as suas razões para fazê-lo.

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.

RISCOS

O seu tratamento será similar ao tratamento de rotina para câncer de reto do INCA, com a aplicação de quimioterapia concomitante á 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), que de forma opcional pode vir a ser 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 de forma opcional pode vir a ser 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 endoscópica poderá ajudar 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.

Em relação a análise do material das biópsias que foi proposto, não existem riscos físicos adicionais a você pela sua participação nesta pesquisa. É importante que você entenda que nenhum procedimento médico adicional será realizado e nenhuma nova amostra de sangue ou de tumor, será coletada. Apenas será analisada uma parte de seu tumor armazenado que foi coletado no momento do diagnóstico ou da cirurgia, assim como os dados do seu prontuário.

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.

Em relação a análise do material da biópsia que foi proposto, você não será remunerado por sua participação e esta pesquisa poderá não oferecer benefícios diretos a você. Se você concordar com o uso de suas informações e/ou do material do modo descrito acima, é necessário esclarecer que você não terá quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre eventuais resultados decorrentes desta pesquisa.

O benefício principal da sua participação é possibilitar que no futuro, com os resultados alcançados com esta pesquisa, o diagnóstico e o tratamento para esse tipo de câncer beneficiem outros pacientes.

ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

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.

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, 3207-6567. **Em caso de necessidade, em qualquer horário, entrar em contato com o Tel (24 horas): 021 9528 8304.** 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 do Resende, 128, Centro, Rio de Janeiro, telefones (21) 3207 4556 ou (21) 3207 4550, 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

_____/_____/_____
(Nome do Paciente – letra de forma) dia mês ano

_____/_____/_____
(Assinatura de Testemunha, se necessário) dia mês ano

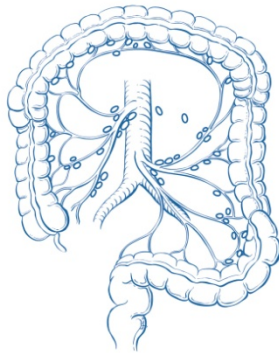
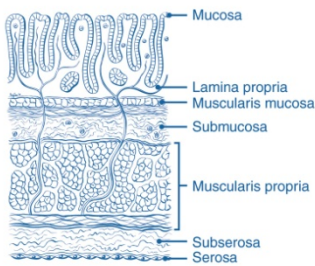
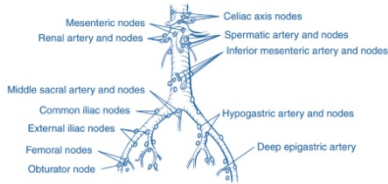
_____/_____/_____

(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

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 propria¹
- 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 peritoneum²
- T4b** Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures^{2,3}



Regional Lymph Nodes (N)⁴

- 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 ⁵	MAC ⁶
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
IVA	Any T	Any N	M1a	—	—
IVB	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 ypT0N0cM0 that may be similar to Stage Group 0 or I. The r prefix is to be used for those cancers that have recurred after a disease-free interval (rTNM).
⁵ Dukes B is a composite of better (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

- ¹ Tis includes cancer cells confined within the glandular basement membrane (intraepithelial) or mucosal lamina propria (intramucosal) with no extension through the muscularis mucosae into the submucosa.
- ² 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 retroperitoneal or subperitoneal 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 or distal rectal cancer with invasion of prostate, seminal vesicles, cervix, or vagina).
- ³ 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 pT1–4a depending on the anatomical depth of wall invasion. The V and I classifications should be used to identify the presence or absence of vascular or lymphatic invasion, whereas the PN site-specific factor should be used for perineural invasion.
- ⁴ A satellite peritumoral 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 (V1/2), or a totally replaced lymph node (N1/2). Replaced nodes should be counted separately as positive nodes in the N category, whereas discontinuous spread or 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 B - Carta de aprovação do Protocolo INCAGI004



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 C - Escore de Wexner validado em português



rodrigo otavio de castro araujo <raraujooncologia@gmail.com>

Escala de Wexner validade em português

Andrea Moura Rodrigues Maciel da Fonseca <andreamrf@gmail.com>
Para: rodrigo otavio de castro araujo <raraujooncologia@gmail.com>

2 de maio de 2016 14:21

Prezado Rodrigo,
não há necessidade de solicitar minha permissão. A permissão para uso já foi solicitada ao Dr. Wexner. A escala foi adaptada e validada para que possamos usar um instrumento confiável no nosso país. Estou te enviando a versão validada e a pontuação de cada variável.

Boa sorte na sua pesquisa!

Abs

Andrea

	Nunca	Raramente	Às vezes	Frequentemente	Sempre
Sólido	0	1	2	3	4
Líquido	0	1	2	3	4
Gás	0	1	2	3	4
Uso de protetor	0	1	2	3	4
Alteração do estilo de vida	0	1	2	3	4

[Texto das mensagens anteriores oculto]

ANEXO D - Questionário EORTC QLQ C30

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	Moderadamente	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	Moderadamente	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

ANEXO E - ANEXO E - Questionário EORTC CR38

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.

Durante a última semana:	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
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

Durante as últimas <u>quatro</u> semanas:	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
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