



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

GABRIEL PASSOS SOUZA

**RADIOQUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE RETO:
AVALIAÇÃO DE 10 PACIENTES**

Aracaju

2013

GABRIEL PASSOS SOUZA

**RADIOQUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE RETO:
AVALIAÇÃO DE 10 PACIENTES**

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Juvenal da Rocha Torres Neto

Aracaju

2013

GABRIEL PASSOS SOUZA

RADIOQUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE RETO: AVALIAÇÃO
DE 10 PACIENTES

Aracaju, _____ de novembro de 2013

Autor: _____

Gabriel Passos Souza

Orientador: _____

Prof. Dr. Juvenal da Rocha Torres Neto

DME/ CCBS/ Universidade Federal de Sergipe

Aracaju

2013

GABRIEL PASSOS SOUZA

RADIOQUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE RETO: AVALIAÇÃO
DE 10 PACIENTES

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Medicina.

Aracaju, _____ de novembro de 2013

Examinador

Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai e meu avô, que estariam muito orgulhosos de mim neste momento.

A minha mãe, por ter me apoiado e mostrado o caminho certo a seguir.

Ao meu irmão, pela ajuda na superação, desde pequeno, de todos os desafios que se impuseram a mim.

A Jocélio, pelos conselhos sempre pertinentes.

A minha família como um todo, que sempre foi um alicerce em minha vida.

A minha namorada, por me apoiar mesmo nos dias mais estressantes.

Ao Dr. Juvenal da Rocha Torres Neto, por todo o conhecimento e apoio nesta tarefa.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para o sucesso dessa empreitada.

“Quem quer passar além do Bojador

Tem que passar além da dor”

(Fernando Pessoa)

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DA LITERATURA	IX
LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DA LITERATURA	X
LISTA DE ABREVIATURAS DA REVISÃO DA LITERATURA	XI
I. REVISÃO DA LITERATURA	12
1. Introdução.....	13
2. Etiopatogenia.....	14
3. Patologia.....	15
4. Quadro Clínico	16
5. Rastreamento	16
6. Diagnóstico.....	17
7. Estadiamento	18
8. Tratamento	21
9. Neoadjuvância no Câncer de Reto.....	22
9.1. <i>German Rectal Cancer Study Group</i>	23
9.2. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer–EORTC</i>	25
9.3. Efeito <i>Downsizing</i>	26
9.4. Efeito <i>Downstaging</i>	27
9.5. Indicações.....	27
9.6. Esquema de neoadjuvância	28
10. Tratamento cirúrgico.....	29

10.1. Complicações	30
11. Prognóstico.....	31
12. Perspectivas futuras	34
BIBLIOGRAFIA DA REVISÃO DA LITERATURA	35
II. NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA	40
III. ARTIGO CIENTÍFICO	49
1. Resumo.....	51
2. Abstract	51
3. Introdução.....	52
4. Objetivos	53
5. Metodologia.....	53
6. Resultados	54
7. Discussão.....	56
8. Conclusão.....	58
9. Referências Bibliográficas	59
10. Tabelas	61

LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DA LITERATURA

Tabela 1: Classificação TNM para adenocarcinoma de reto.

LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DA LITERATURA

Figura 1: Sobrevida observada em 9.860 casos de adenocarcinoma de reto.

Figura 2: Sobrevida global em 60 meses, quanto à RT+5-FU.

Figura 3: Taxa de recorrência local em 60 meses, quanto à RT+5-FU.

Figura 4: Taxa de recorrência local em 11 anos, quanto à RT+QT neoadjuvantes.

Figura 5: Sobrevida global em 11 anos, quanto ao uso de QT associada à RT neoadjuvante.

Figura 6: Sobrevida livre de doença em meses, quanto à resposta patológica.

Figura 7: Sobrevida global em 5 anos, *Watch & Wait*.

Figura 8: Taxa de sobrevida livre de doença em 5 anos, *Watch & Wait*.

LISTA DE ABREVIATURAS DA REVISÃO DA LITERATURA

CCR	Câncer colorretal
RT	Radioterapia
QT	Quimioterapia
APC	<i>Adenomatous polyposis coli</i>
PAF	Polipose adenomatosa familiar
HNPCC	Câncer colorretal hereditário não associado a polipose
TSOF	Teste de sangue oculto nas fezes
RAP	Ressecção abdominoperineal
pT	Estágio patológico do tumor
cT	Estágio clínico do tumor
ypT	Estágio do tumor após terapia multimodal
5-FU	5-Fluoruracil
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
LV	Leucovorin
ETM	Excisão total do mesorreto

1. INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é uma doença comum e letal. Mundialmente, é o terceiro câncer mais frequentemente diagnosticado em homens e o segundo em mulheres. (RODRIGUEZ-BIGAS, 2012) No Brasil estima-se, para o ano de 2012, o aparecimento de 14.180 casos novos de câncer do cólon e reto em homens e 15.960 em mulheres, enquanto que o número de mortes em 2010 foi de 13.344, sendo 6.452 homens e 6.892 mulheres. A sobrevida média global em cinco anos varia em torno de 55% nos países desenvolvidos e 40% para países em desenvolvimento.(INCA, 2012) Isso mostra a importância em estudar essa doença e buscar novas formas de tratamento.

Existem algumas diferenças na incidência do CCR ao redor do mundo, podendo ser explicadas devido a fatores ambientais e de dieta associados à suscetibilidade genética e à disponibilidade do rastreamento.(AHNEN, 2012). As maiores taxas de incidência são encontradas na Austrália, Nova Zelândia, Europa e América do Norte, enquanto as menores são encontradas na África e no centro-sul da Ásia. Além disso, há uma maior incidência de CCR em indivíduos de baixo nível socioeconômico, devido principalmente à dificuldade de acesso a exames de rastreamento. (AHNEN, 2012).

Um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do CCR é a idade, sendo incomum em pessoas abaixo dos quarenta anos. A incidência sofre um aumento significativo a partir da quinta década de vida. Em relação ao gênero há um acometimento 25% maior do sexo masculino em relação ao feminino. Outros fatores envolvidos são uma alimentação rica em gorduras e proteínas, pobre em fibras e vegetais, a presença de doenças inflamatórias intestinais, como a retocolite ulcerativa e a doença de Crohn e as causas genéticas, como a mutação no gene *adenomatous polyposis coli* (APC). Os pacientes que apresentam alguma condição hereditária específica como a Polipose Adenomatosa familiar, associada a mutação no APC, apresentam uma incidência muito maior de CCR. (AHNEN, 2012).

O câncer de cólon e reto apresentam várias características em comum, sendo a maioria dos tumores adenocarcinomas.(COMPTON, 2013) Porém há algumas diferenças entre eles que fazem necessário seu estudo em separado. Existem diferenças embriológicas e circunstâncias fisiopatológicas e nas taxas de sobrevida mortalidade, as quais levam o câncer de reto a ter um tratamento diferente do câncer de cólon. (LI, 2009)

No câncer de reto o tratamento varia de acordo com a localização, com a profundidade de invasão da parede retal, com a presença ou ausência de metástases para linfonodos e com o tamanho e aparência macroscópica da lesão. De forma geral, os tumores invasivos localizados no terço superior e médio do reto podem ser tratados pela ressecção anterior baixa com preservação do esfíncter anal e tratamento adjuvante como no câncer de cólon. (BLEDAY, 2012; WILLET, 2012) Nos tumores do reto baixo, lesões iniciais e bem selecionadas podem ser tratadas por excisão local, porém, na grande maioria dos casos, o tratamento baseia-se na radioterapia (RT) e quimioterapia (QT) neoadjuvante e, posteriormente, é realizada a ressecção abdominoperineal (RAP) ou a cirurgia com preservação de esfíncter. (WILLET, 2012)

2. ETIOPATOGENIA

A etiopatogenia do câncer de reto se confunde com a de todos os CCR e pode ser de origem esporádica ou fazer parte de uma síndrome familiar. As formas esporádicas representam 75% a 90% dos casos enquanto as familiares respondem pelos 10% a 25% restantes. (ANTUNES, 2010)

Existem alguns caminhos conhecidos na etiopatogenia do câncer de reto. A sequência mais conhecida e estudada é a evolução do pólip adenomatoso para o adenocarcinoma. Além desse mecanismo, outros também são bem descritos, tal qual o da mutação em genes reparadores do DNA e o da displasia da colite ulcerativa. (CAPPEL, 2005)

A evolução do pólip adenomatoso para o adenocarcinoma tem seu início na mutação do gene APC. A mutação nesse gene pode ocorrer em um colonócito isolado, levando ao surgimento do adenocarcinoma esporádico ou vir associada a uma síndrome hereditária chamada polipose adenomatosa familiar (PAF), na qual a mutação do gene APC localiza-se nas células germinativas e esta é repassada para os descendentes. (ANTUNES, 2010; CAPPEL, 2005)

O gene APC é considerado o gene *gatekeeper*, sua mutação resulta numa falha de adesão e migração das células e na transcrição de um sinal proliferativo. Isso causa uma alteração na arquitetura das criptas, leva ao aumento da proliferação celular e ao surgimento

de um microadenoma replicante na luz do reto. Esse é o passo mais importante no início da transformação celular, sua sequência de alterações moleculares envolve mudanças específicas de genes e cromossomos. Essas incluem as mutações do gene RAS e do gene p53, além de mudanças no padrão de metilação. Associado a isso também há a ação de agentes do lúmen retal, como substâncias carcinogênicas, que geram inflamação crônica e contribuem para que, juntas, essas alterações levem ao surgimento do câncer de reto após uma média de dez anos de evolução. (ANTUNES, 2010; CAPPEL, 2005; POTTER, 1999)

3. PATOLOGIA

A grande maioria dos tumores de reto é um adenocarcinoma, o qual é classificado de acordo com seu grau histológico de diferenciação. Essa classificação é feita de acordo com o grau de formação glandular. Nos tumores bem diferenciados e moderadamente diferenciados existe a formação de glândulas em maior e menor grau, respectivamente, enquanto que nos tumores pouco diferenciados ou indiferenciados não existe essa formação glandular. Esses últimos consistem predominantemente de um cordão ou tecido sólido de células infiltrantes, com marcada atipia, pleomorfismo e um alto índice mitótico, o que confere um pior prognóstico quando comparados aos primeiros. (CAPPEL, 2005; COMPTON, 2013)

Muitos tumores produzem mucina, que pode ser secretada ou permanecer no interior da célula. Quando há uma produção acentuada dessa substância eles passam a ser chamados de carcinomas mucinosos. Eles apresentam maior extensão local devido à mucina, têm predileção pelo reto e sigmoide e apresentam-se geralmente em fase mais avançada quando do diagnóstico, além de ter uma resposta pobre à radioquimioterapia neoadjuvante. (CAPPEL, 2005; COMPTON, 2013)

Quanto ao aspecto, o câncer de reto pode aparecer a partir de um pólipó pedunculado, de um pólipó sésil, na forma de uma massa ou de uma estenose. Os originários de um pólipó sésil podem metastatizar mais rapidamente por causa da maior proximidade com a drenagem linfática enquanto que os pólipós pedunculados pequenos têm baixo risco de conter câncer. (CAPPEL, 2005; CHURCH, 2004)

A disseminação do câncer de reto pode ser linfática, hematogênica ou por contiguidade com estruturas adjacentes. Os principais locais de metástase são linfonodos regionais, fígado, pulmão e peritônio, nessa ordem. Isso ocorre devido à drenagem venosa do trato gastrointestinal ser feita através da veia porta. Contudo, alguns tumores de reto distal podem causar metástases inicialmente para o pulmão, devido à drenagem venosa das veias retais inferiores ser feita através da veia cava inferior e não pelo sistema venoso portal. (CAPPEL,2005; AHNEN, 2013)

4. QUADRO CLÍNICO

Os sintomas mais relacionados ao câncer de reto incluem: mudança de hábitos intestinais, alteração do calibre das fezes, hematoquezia e melena. O câncer de reto também pode se apresentar inicialmente de maneiras incomuns, como uma fístula maligna para órgãos vizinhos, como febre de origem indeterminada, abscessos intra-abdominais, além de eventualmente ser o sítio primário de um adenocarcinoma de origem desconhecida em até 6% dos casos. De uma forma geral, a presença de sintomas quando do diagnóstico é um fator de pior prognóstico com menores taxas de sobrevida em cinco anos.(AHNEN, 2013; CHURCH, 2004)

5. RASTREAMENTO

A indicação do rastreamento para câncer de reto também é muito parecida com o dos cânceres colorretais em geral. Esta sofreu diversas modificações ao longo do tempo e hoje o rastreamento é feito baseado em uma classificação de risco, sendo dividido da seguinte forma: pacientes de moderado risco (ambos os sexos acima dos 50 anos); pacientes de alto risco (familiar de 1º grau com diagnóstico de câncer de reto, portadores de doença inflamatória intestinal, portadores de um adenoma maior que 1 cm) e; pacientes de muito alto risco (portadores de síndromes hereditárias, como a PAF e o câncer colorretal hereditário não associado a polipose (HNPCC)). (ANTUNES, 2010)

Existem diversos métodos que podem ser utilizados para o rastreamento do câncer de reto. A retossigmoidoscopia rígida, o exame do enema baritado e o teste de sangue oculto nas fezes (TSOF) são os mais importantes e mais utilizados na triagem inicial.(AHNEN, 2013; ANTUNES, 2010; FAUCI, 2008)

Os pacientes que se encaixam no grupo de moderado risco têm indicação de iniciar o rastreamento a partir dos 50 anos de idade com o TSOF anual ou com a colonoscopia a cada 10 anos. Aqueles de alto risco devem iniciar o rastreamento aos 40 anos de idade, podendo ser feito da mesma forma que o grupo anterior. Os pertencentes ao grupo de muito alto risco devem iniciar o rastreio ainda mais cedo, sendo que os portadores da PAF devem realizar a colonoscopia a partir dos 10 anos de idade e os portadores da HNPCC devem iniciar com colonoscopia entre 21 e 25 anos de idade ou pelo menos 10 anos antes do caso mais jovem na família. (AHNEN, 2013; ANTUNES, 2010; FAUCI, 2008)

6. DIAGNÓSTICO

O câncer de reto pode ser suspeitado pela presença de alguns dos sintomas descritos acima ou através de um teste de rastreamento alterado. Todo paciente com exame de rastreio alterado deve investigar a presença da neoplasia.

A pesquisa diagnóstica do câncer de reto se inicia pelo exame proctológico, o qual já é capaz de detectar uma lesão suspeita. No toque retal se pode tocar a lesão e descrever dados como tamanho, fixação/mobilidade do tumor. O achado de sangue e/ou muco no dedo de luva nos faz pensar em um câncer de reto que não foi tocado. A retossigmoidoscopia rígida é diagnóstica e deve ser realizada na primeira consulta. Tem a vantagem, ainda, de melhor avaliar a topografia da lesão (distância da margem inferior do tumor até a linha pectínea ou margem anal), importantes na definição da conduta terapêutica.

Pode-se, ainda utilizar a retossigmoidoscopia flexível nos pacientes encaminhados para exame complementar por médicos não especialistas. Embora ambos os exames já tenham capacidade de diagnosticar a lesão e colher material para exame anatomopatológico, a colonoscopia deve ser realizada, pois permite a visualização de toda a mucosa colônica para

diagnóstico de lesões sincrônicas, que podem estar presentes em até 4% dos casos. (PICKHARDT, 2011)

7. ESTADIAMENTO

A partir do diagnóstico firmado, o estadiamento do paciente é feito quanto à extensão local e sistêmica da doença para determinar o prognóstico e a terapia a ser indicada. Atualmente, o sistema de estadiamento mais indicado é o TNM da *American Joint Committee on Cancer, 7th edition* (Tabela 1). No câncer de reto isto se torna mais importante, visto que a decisão terapêutica é tomada a partir do estadiamento clínico pré-operatório, baseada em exames de imagem e a curva de sobrevida altera bastante de acordo com o estágio da doença (Tabela 2). (AHNEN, 2013; EDGE, 2010; FAUCI, 2008; BLEDAY, 2013)

Tabela 1: Classificação TNM para adenocarcinoma de reto.

Tumor Primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial ou invasão da lâmina própria
T1	Tumor invade submucosa
T2	Tumor invade muscular própria
T3	Tumor invade através da muscular própria para tecidos periclorretais
T4a	Tumor penetra a superfície do peritônio visceral
T4b	Tumor invade diretamente ou é aderente a outros órgãos e estruturas.
Linfonodo Regional (N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástase linfonodal regional

N1	Metástase em 1-3 linfonodos regionais
N1a	Metástase em 1 linfonodo regional
N1b	Metástase em 2-3 linfonodos regionais
N1c	Depósito tumoral na subserosa, mesentério ou tecidos pericólicos ou
N2	Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais
N2a	Metástase em 4-6 linfonodos regionais
N2b	Metástase em 7 ou mais linfonodos regionais

Metástases à Distância (M)

M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância
M1a	Metástase confinada a um órgão ou local (ex., fígado, pulmão, ovário,
M1b	Metástases em mais de um órgão/local

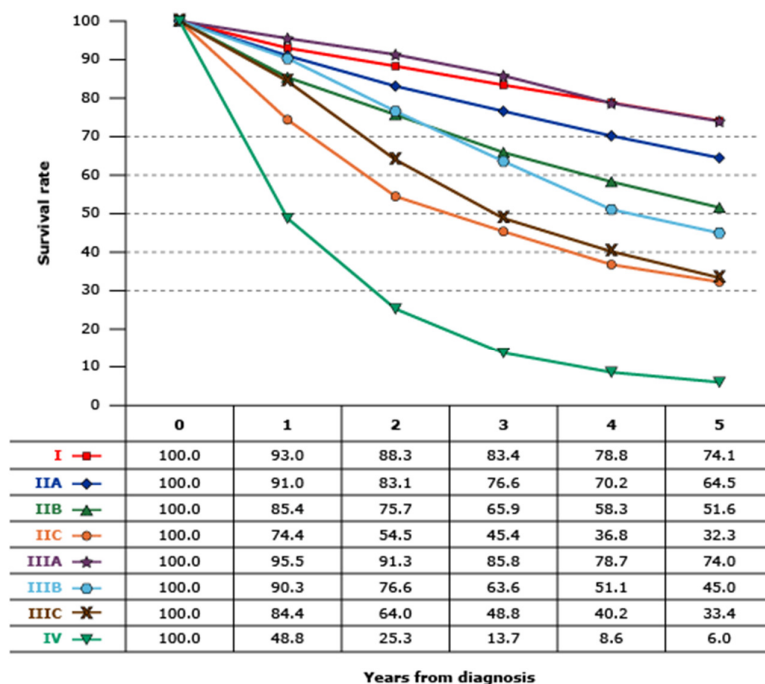
Estágio Anatômico

Estágio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0

	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any N	M1b

Fonte: (EDGE, 2010)

Figura 1: Sobrevida observada em 9.860 casos de adenocarcinoma de reto.



Fonte: (EDGE, 2010)

Como o tratamento baseia-se no estadiamento, é preciso fazer uma avaliação minuciosa do acometimento locorregional do tumor. Existe uma discussão sobre qual o melhor método para fazer esse estudo. A ultrassonografia transretal parece ter uma boa acurácia para diferenciar tumores retais T1/2 de T3/4, o que modifica a conduta terapêutica, enquanto que a ressonância magnética mostrou-se superior na detecção de linfonodos periretais acometidos pela doença. As informações obtidas por esses métodos são

complementares e estas podem ser utilizadas em conjunto para determinar a disseminação locorregional. (AHNEN, 2013; BLEDAY, 2013)

A avaliação de acometimento sistêmico é realizada a partir da tomografia de abdome, radiografia e/ou tomografia de tórax. Pode ser feita ressonância magnética direcionada ao fígado na tentativa de detectar metástases hepáticas. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) parece não adicionar informações significativas à tomografia convencional. Quanto ao uso de marcadores tumorais, estes têm baixa utilidade diagnóstica, sendo mais utilizados no acompanhamento do tratamento. (AHNEN, 2013; BLEDAY, 2013; VENOOK, 2013)

8. TRATAMENTO

No câncer de reto o tratamento varia de acordo com a localização, com a profundidade de invasão da parede retal, com a presença ou ausência de metástases para linfonodos e com o tamanho e aparência macroscópica da lesão. A ressecção cirúrgica é o ponto fundamental do tratamento curativo e, a depender do estágio, pode vir acompanhada de radioquimioterapia. (BLEDAY, 2013)

Os tumores retais são divididos em tumores do reto superior, médio e baixo. A partir dessa divisão anatômica o tratamento será delineado. Esta divisão é feita a partir da distância da borda anal ao limite inferior da lesão. São considerados tumores de reto alto aqueles que se encontram a mais de 10 cm da borda anal. Os tumores de reto médio são aqueles cuja distância varia de 5 a 10 cm da borda anal enquanto que os tumores de reto baixo são aqueles que se encontram até 5 cm da borda anal.

As neoplasias do terço superior do reto apresentam comportamento muito semelhante às neoplasias colônicas do sigmóide e, por isso, seu tratamento pode ser realizado de maneira parecida, com ressecção anterior baixa, preservação do esfíncter anal e anastomose primária. Estes pacientes podem ser submetidos a QT adjuvante seguindo as mesmas indicações do câncer de cólon. (BLEDAY, 2012; WILLET, 2012)

Nos tumores do reto baixo, lesões iniciais e bem selecionadas podem ser tratadas por excisão local, sendo necessário para tal preencher critérios específicos: tumores limitados à submucosa (T1) menores que 3 cm, bem diferenciados, ausência de evidência de doença

metastática para linfonodos regionais ou invasão vascular e neural e comprometimento do paciente com vigilância pós-operatória agressiva. A excisão local permite avaliação das margens e da profundidade de invasão, podendo ser realizada a partir de acesso transanal, transesfintérico ou parassacral posterior. Contudo, na grande maioria dos casos, o tumor de reto baixo é localmente avançado e o tratamento baseia-se na radioquimioterapia neoadjuvante e, posteriormente, na ressecção abdominoperineal (RAP) ou na cirurgia com preservação de esfíncter. (BLEDAY, 2012; WILLET, 2012)

Os tumores de reto médio podem ter variações no tratamento a depender da sua localização, se mais proximal ou mais distal. Por isso, é de crucial importância o estadiamento preciso, visto que tumores mais altos podem ser tratados com a ressecção anterior baixa e cirurgia com preservação de esfíncter enquanto que os mais baixos podem necessitar de uma RAP. (WILLET, 2012)

9. NEOADJUVÂNCIA NO CÂNCER DE RETO

A utilização de radioquimioterapia nos cânceres gastrointestinais tem sido estudada desde a década de 1960, quando foi mostrado um aumento na sobrevivência de pacientes com tumores avançados ao adicionar o 5-fluoruracil (5-FU) à RT. Nessa época também foi levantada a hipótese de haver um melhor controle local com essa terapia. (MOERTEL, 1969) Diversos estudos randomizados foram feitos e em 1990 o consenso no tratamento do câncer de reto era a realização da radioquimioterapia adjuvante na doença em estágio II e III, localmente avançado. (BOSSET, 2005; NIH, 1990; SAUER, 2004)

Nesse mesmo período foram desenvolvidos estudos que demonstraram o papel da RT neoadjuvante no câncer de reto localmente avançado. Bosset et al, além de vários outros estudos, demonstraram a melhora do controle local da doença, porém sem melhora da sobrevivência com o uso da neoadjuvância com RT isolada quando comparado com a radioquimioterapia adjuvante. (BOSSET, 2000; BOSSET, 2005) Outro estudo, o *Swedish Rectal Cancer Trial Group* demonstrou haver melhora da sobrevivência global, além do melhor controle local. (SWEEDISH RECTAL CANCER TRIAL GROUP, 1997) Contudo, esse último comparou a RT neoadjuvante com a cirurgia isolada, algo que não é mais preconizado

como tratamento de primeira linha para o câncer de reto, enquanto que os outros estudos compararam essa mesma neoadjuvância com relação à radioquimioterapia adjuvante.

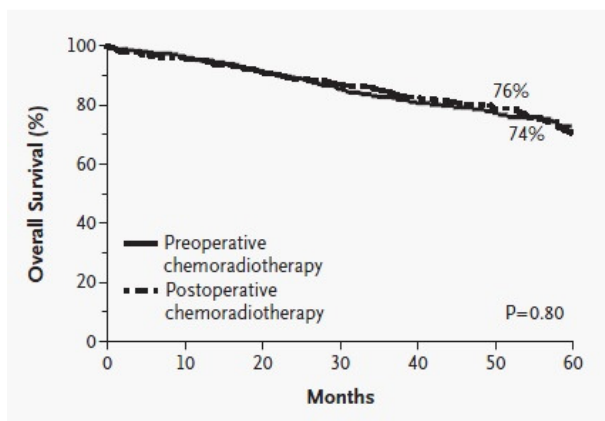
Em uma meta-análise publicada posteriormente acerca da RT neoadjuvante foi avaliada a radioterapia neoadjuvante, com 11 ensaios randomizados e envolvendo 4.494 pacientes.(CAMMÀ, 2000) Também foi demonstrado o melhor controle local da doença e melhor sobrevida quando comparada à cirurgia isolada, porém é reconhecida a limitação desse achado por não comparar a neoadjuvância com a adjuvância, além de o benefício mostrado ter sido pequeno.(BOSSET, 2005; CAMMÀ, 2000; SAUER, 2004; WILLET, 2012) Nas décadas de 1990 e 2000, dois grandes estudos europeus foram feitos adicionando QT com 5-FU à RT neoadjuvante. Outros dois grandes trabalhos também foram iniciados na América do Norte, porém o recrutamento não foi bem sucedido e ambos foram finalizados prematuramente.(SAUER, 2004)

9.1 German Rectal Cancer Study Group (SAUER, 2012)

Um ensaio clínico randomizado e multicêntrico realizado entre 1995 e 2002 com 824 pacientes divididos em dois grupos (RT+5-FU neoadjuvante e RT+5-FU adjuvante) comprovou uma redução estatisticamente significativa na taxa de recorrência local da doença (6,0% vs 13,0%)(figura 3) e um melhor perfil de toxicidade aguda e crônica no tratamento radioquimioterápico neoadjuvante. Os pacientes apresentaram menor taxa de diarreia crônica (12,0% vs 18,0%), menor taxa de efeitos tóxicos radiativos (27,0% vs 40,0%) e menor taxa de estenose de anastomose (4,0% vs 12,0%), porém sem melhora na sobrevida global em 5 anos (74,0% vs 76,0%)(figura 2), na sobrevida livre de doença (68,0% vs 65%) e na taxa de recorrência sistêmica (36,0% vs 38,0%). Houve redução no estadiamento TNM do tumor, com 8% dos pacientes apresentando resposta completa e foi levantada pelo trabalho a possibilidade de conversão de uma cirurgia de ressecção abdominoperineal (RAP) para uma com preservação do esfíncter nos pacientes com tumores mais baixos cuja RAP estava indicada inicialmente (39,0% vs 19,0%), sendo estes dados estatisticamente significativos. A partir desse estudo o tratamento preconizado para o câncer de reto localmente avançado passou a ser a radioquimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia e quimioterapia adjuvante, pois há melhor controle local da doença, apesar de não haver ganho em sobrevida. Contudo a possibilidade de conversão cirúrgica ainda gera muitas controvérsias na literatura.(WILLET, 2012; SAUER, 2012)

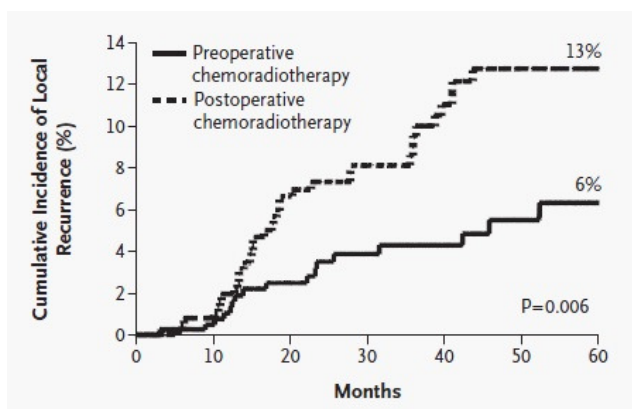
Após 10 anos de acompanhamento os resultados encontrados continuaram sendo válidos, com taxa de recorrência local da doença mais baixa, porém sem melhora na sobrevida global.(SAUER, 2012)

Figura 2: Sobrevida global em 60 meses, quanto à RT+5-FU.



Fonte: (SAUER, 2012)

Figura 3: Taxa de recorrência local em 60 meses, quanto à RT+5-FU.

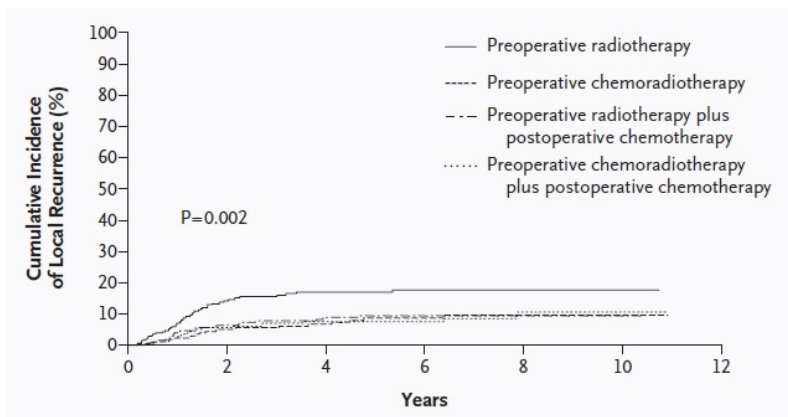


Fonte: (SAUER, 2012)

9.2 European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC (BOSSET, 2006)

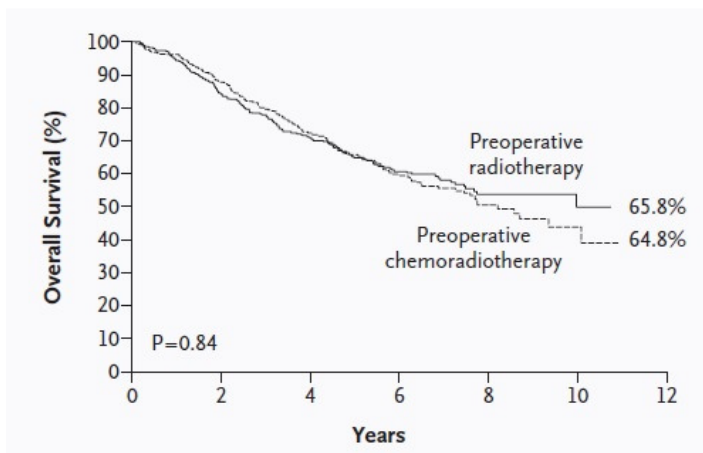
Outro ensaio clínico randomizado e multicêntrico avaliou a adição da QT (5-FU e Leucovorin) à RT no tratamento neoadjuvante do câncer de reto localmente avançado. O estudo contou com 1011 pacientes divididos em 4 subgrupos (RT neoadjuvante, RT+QT neoadjuvante, RT neoadjuvante + QT adjuvante e RT+QT neoadjuvante + QT adjuvante) e concluiu que houve melhora no controle local nos grupos que receberam QT (17,1% vs 8,7% vs 9,6% vs 7,6%) (figura 4), porém independente do momento em que foi realizada, se pré ou pós-operatória. Não houve diferença quanto a sobrevida global em 5 anos e sobrevida livre de doença entre os dois grupos que receberam apenas RT pré-operatória e os dois grupos que receberam RT+QT pré-operatória (64,8% vs 65,8%)(Figura 5). Além disso, seus dados evidenciaram alguns fenômenos, como o *downsizing* e o *downstaging* após RT+QT pré-operatórias, que chamaram atenção e abriram novos caminhos para pesquisa. (BOSSET, 2006)

Figura 4: Taxa de recorrência local em 11 anos, quanto à RT+QT neoadjuvantes.



Fonte: (BOSSET, 2006)

Figura 5: Sobrevida global em 11 anos, quanto ao uso de QT associada à RT neoadjuvante.



Fonte: (BOSSET, 2006)

9.3 Efeito *downsizing*

O estudo da *EORTC* (BOSSET, 2006) mostrou uma redução significativa no tamanho do tumor ao adicionar QT ao tratamento radioterápico no câncer de reto. Nos grupos de RT neoadjuvante isolada foram detectados 42,2% de tumores menores que T3 no estadiamento patológico (pT) enquanto que nos grupos que receberam QT associada essa taxa foi de 57,1%. Isso parece estar relacionado com a indução de apoptose de células linfocíticas intratumorais e com o efeito radiopotenciador do 5-FU que potencializa os efeitos de morte celular da RT, com os dois agentes atuando de forma aditiva. Isso leva à diminuição do tumor e em 13,7% dos pacientes houve resposta patológica completa do tumor (pT0), contra 5,3% do grupo que recebeu RT isolada. Porém, apesar dessa resposta, o acometimento linfonodal foi semelhante em ambos os grupos. (BOSSET, 2006)

O estudo do *German Rectal Cancer Study Group* (SAUER, 2012) também mostrou que houve resposta patológica completa do tumor em 8% dos pacientes que receberam RT+QT neoadjuvante. (SAUER, 2012)

9.4 Efeito *downstaging*

O efeito de redução no estadiamento da doença havia sido observado nos diversos estudos realizados com RT neoadjuvante isolada.(CAMMÀ, 2000; MEDICAL RESEARCH COUNCIL RECTAL CANCER WORKING PARTY, 1996; SWEEDISH RECTAL CANCER TRIAL GROUP, 1997; WILLET, 2012) Num estudo randomizado a taxa de doença no estágio III caiu de 59% no grupo de cirurgia isolada para 30% no grupo que fez RT neoadjuvante.(MEDICAL RESEARCH COUNCIL RECTAL CANCER WORKING PARTY, 1996) Com a adição da QT no estudo da *EORTC*(BOSSET, 2006) o efeito *downstaging* foi ainda maior, a taxa de doença no estágio III caiu de 31,7% no grupo da RT isolada para 22,8% no grupo de QT+RT neoadjuvante, além de serem vistos 14,6% e 11,4% mais pacientes classificados como pT0-2 e pN0, respectivamente. Concomitantemente, houve uma redução no número de linfonodos ressecados.(BOSSET, 2006)

O estudo do *German Rectal Cancer Study Group*(SAUER, 2012) também mostrou redução no número de linfonodos acometidos, onde 25% do grupo RT+QT neoadjuvante apresentam linfonodos positivos no exame patológico contra 40% do grupo RT+QT adjuvante. (SAUER, 2012)

O efeito *downstaging* deve ser analisado com cautela, visto que o acometimento linfonodal é muito importante no prognóstico do câncer de reto. Essa mudança de estágio pode confundir e atrapalhar a análise do prognóstico correto do paciente. A redução do volume linfonodal com a RT+QT neoadjuvante pode diminuir o número de linfonodos acometidos macroscopicamente. Não se pode excluir a possibilidade de a terapia neoadjuvante mascarar o real envolvimento linfonodal, por isso técnicas de melhor detecção linfonodal devem ser aplicadas a fim de evitar esse tipo de equívoco. (SAUER, 2012)

9.5 Indicações

A radioquimioterapia neoadjuvante tem indicação definitiva na doença local avançada, que se caracteriza pela presença de tumores retais baixos em estadiamento clínico T3 (cT3) ou T4 (cT4) M0, como mostrado por estudos randomizados (BOSSET, 2006; SAUER, 2012). Além destas, existem indicações relativas para o tratamento neoadjuvante, ocorrendo nas seguintes condições: tumores cT1/T2 com linfonodos envolvidos; tumores baixos; tumores que aparentam invadir a fásia mesorretal em exames de imagem pré-operatórios.(WILLET,

2012) Nessas indicações ainda faltam evidências conclusivas mostrando benefício, porém recomenda-se a realização do tratamento neoadjuvante. No caso de tumores cT1/T2 com linfonodos positivos, a indicação é explicada pelo efeito *downstaging* alcançado pelo tratamento e pelo aumentado risco de recorrência sistêmica devido ao comprometimento linfonodal. Nos tumores baixos, a neoadjuvância é realizada, pois foi demonstrado um melhor controle locoregional com esse tratamento e a possibilidade de conversão do tipo de cirurgia, apesar de ainda ser controverso. Na presença de risco de invasão da fáschia mesorretal existem estudos que mostram que esse dado é muito indicativo de doença residual na margem circunferencial da ressecção, levando ao aumento da recidiva local, sendo explicada, por isso, a sua indicação. (SAUER, 2004; WILLET, 2012)

9.6 Esquema de Neoadjuvância

Inicialmente a RT neoadjuvante era realizada isoladamente. O *Sweedish Rectal Cancer Trial Group* comparou a realização de um ciclo curto de RT (25 Grays (Gy)) dividido em cinco frações e realizado em uma semana com o tratamento cirúrgico isolado, demonstrando haver melhora da sobrevida global e melhor controle local. (SWEEDISH RECTAL CANCER TRIAL GROUP, 1997) Outros estudos (BOSSET, 2006; SAUER, 2012) foram feitos utilizando um ciclo mais longo de RT (50,4 Gy em 28 frações de 1,8 Gy 5 vezes por semana durante 5 semanas e meia). Os dois grandes estudos randomizados que avaliaram a RT+QT neoadjuvante utilizaram o ciclo mais longo de RT. (BOSSET, 2006; SAUER, 2012)

Com relação à QT, os estudos mostraram resultados parecidos com o uso de 5-FU isolada e com a associação 5-FU+leucovorin (LV), em infusão contínua ou em bolus. (BOSSET, 2006; SAUER, 2012) No *German Rectal Cancer Study Group* o 5-FU foi feito em infusão contínua na dose de 1000 mg/m²/dia por cinco dias na primeira e na quinta semana da radioterapia. (SAUER, 2012) Já o *EORTC* utilizou a combinação 5-FU+LV em cursos de cinco dias também, sendo o 5-FU administrado em bolus na dose de 350 mg/m²/dia e o LV administrado em bolus logo antes do 5-FU na dose de 20 mg/m²/dia. (BOSSET, 2006)

Baseado nesses estudos, o esquema padrão aceito atualmente para o tratamento neoadjuvante do câncer de reto é feito com RT na dose de 50,4 Gy realizada em cinco semanas e meia, dividida em 28 frações de 1,8Gy, associado à QT com 5-FU (em bolus ou infusão contínua) na primeira e na quinta semana de RT, com ou sem o LV. Esse esquema

leva a redução na taxa de recorrência local e tem um melhor perfil de toxicidade em longo prazo. (BOSSET, 2006; SAUER, 2012)

10. TRATAMENTO CIRÚRGICO

A ressecção cirúrgica do câncer de reto localmente avançado é o ponto fundamental no seu tratamento curativo, sendo realizada em associação com RT+QT neoadjuvantes. Seu objetivo principal é a ressecção completa do tumor e os objetivos secundários incluem a preservação do esfíncter anal e da continuidade do trânsito intestinal. A escolha do tipo de procedimento é determinada pela localização do tumor no reto, pela presença de metástases regionais linfonodais e por outros fatores relacionados à pelve. A partir desses fatores é feita a seleção entre procedimentos com preservação de esfíncter e a ressecção abdominoperineal (RAP).(MURREL, 2005; RODRIGUEZ-BIGAS, 2012)

O procedimento cirúrgico deve ser realizado entre três e dez semanas após o término da neoadjuvância, mas alguns estudos apontam para uma melhor taxa de resposta completa com um maior intervalo entre a neoadjuvância e a cirurgia, podendo chegar a doze semanas, talvez por ainda ocorrer morte de células tumorais nesse período.(HABR-GAMA, 2004)

A cirurgia com preservação do esfíncter anal é feita nos pacientes que apresentam tumores com invasão além da submucosa e que apresentam uma margem distal que permita a realização da anastomose coloanal, essas incluem a ressecção anterior baixa e a ressecção anterior muito baixa. (MURREL, 2005; RODRIGUEZ-BIGAS, 2012)

Nos casos em que não é possível obter uma margem distal suficiente ou nos tumores localmente avançados (cT3, cT4) o procedimento de escolha é a RAP. (MURREL, 2005; RODRIGUEZ-BIGAS, 2012) Esta, também conhecida como cirurgia de Miles, foi idealizada por William Ernest Miles em 1908 e consiste na ressecção do cólon sigmoide, reto, ânus através de duas incisões, uma perineal e outra abdominal, e a confecção de uma colostomia permanente.(NESTOROVIC, 2008) É um procedimento com alta morbidade para o paciente, porém se mantém como padrão-ouro nos casos de tumores retais baixos para os quais não se consegue uma margem distal suficiente. (MURREL, 2005; RODRIGUEZ-BIGAS, 2012,

NESTOROVIC, 2008) As taxas de recorrência local foram semelhantes entre as técnicas cirúrgicas.(BLEDAY, 2012)

Os principais componentes para uma cirurgia oncológica adequada incluem a realização de uma ressecção ampla com margens negativas, a realização da excisão total do mesorreto (ETM) e a ressecção dos linfonodos locais, tanto para as cirurgias com preservação de esfíncter como para as RAP.(MURREL, 2005, SARMENTO, 2008)

Até 1980 a ressecção cirúrgica dos tumores retais era realizada através de dissecação romba digital, divulsão dos tecidos perirretais e ligaduras em excesso, o que promovia a violação da fásia mesorretal, gerava uma excisão apenas parcial do mesorreto e uma margem circunferencial exígua. Na ETM a ressecção do reto é feita de forma a remover toda a gordura perirretal intacta até um pouco abaixo do tumor primário.(SARMENTO, 2008) Essa técnica, desenvolvida por *Heald* (HEALD,1982), causou uma queda significativa na taxa de recorrência local e um aumento na sobrevida câncer específica em 5 anos, como mostrado num estudo internacional conjunto não randomizado.(HAVENGA, 1999; HEALD,1982) Atualmente, se discute a realização da ETM por videolaparoscopia, sendo realizada em protocolos de pesquisa e ainda com controvérsias na literatura.(COTTI, 2011)

10.1 Complicações

O tratamento neoadjuvante com o esquema padrão apresentado acima não levou ao aumento do número de complicações cirúrgicas. No *German Rectal Cancer Study Group*(SAUER,2012), comparando radioquimioterapia neoadjuvante e adjuvante, a taxa global de complicações pós-operatórias (36% vs 34%), fístula anastomótica (11% vs 12%) e mortalidade operatória (0,7% vs 1,3%) não apresentaram diferença estatística significativa. Além disso, houve redução na taxa de complicações relacionadas à RT+QT. Os pacientes apresentaram menor taxa de diarreia crônica (12,0% vs 18,0%), menor taxa de efeitos tóxicos radiativos (27,0% vs 40,0%) e menor taxa de estenose de anastomose (4,0% vs 12,0%).(SAUER, 2012)

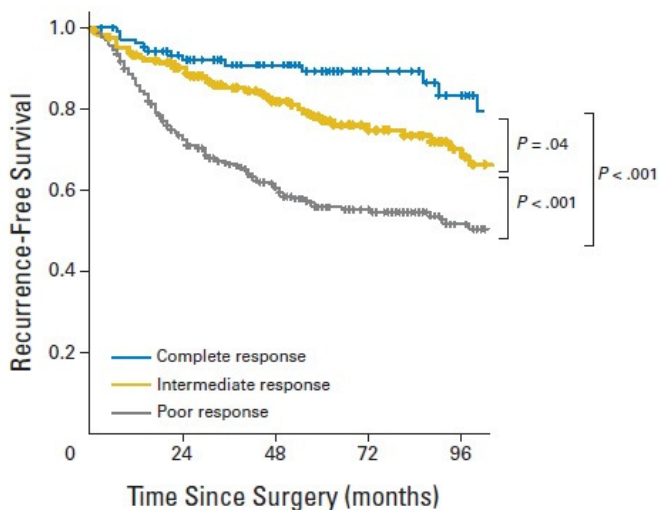
11. PROGNÓSTICO

O prognóstico do câncer de reto está intimamente ligado ao seu estadiamento. No câncer de reto o tratamento é baseado no estadiamento clínico. O *German Rectal Cancer Study Group*(SAUER,2012), mostrou a capacidade de redução do estadiamento com o uso de terapia neoadjuvante com RT+QT e nessa mesma linha foram identificados que 8% dos pacientes apresentaram resposta patológica completa.(SAUER, 2012) No *EORTC* (BOSSET, 2006) 15,3% dos pacientes do grupo que recebeu RT+QT obtiveram resposta patológica completa, contra 5,3% do grupo que não recebeu QT. Esses resultados levantaram o questionamento acerca de um possível melhor prognóstico para os pacientes que apresentaram resposta completa ao tratamento.(PARK, 2012; ZMORA, 2004)

Um estudo seguindo essa linha foi publicado pelo *MD Anderson Cancer Center* em 2012. (PARK,2012) Foi feita uma coorte retrospectiva com 725 pacientes, divididos em grupos para avaliar a capecitabina, a oxaliplatina e o bevacizumab associados à RT neoadjuvante. Os pacientes foram então novamente divididos em três grupos de resposta com base nos seus achados patológicos no espécime cirúrgico (ypT0N0 – Resposta completa, ypT1-2N0 – Resposta intermediária e ypT3-4N0 ou ypTanyN+ – Resposta pobre).

No grupo de resposta completa houve melhor sobrevida global em cinco anos (93,4% vs 87,0% vs 77,3%) e melhor sobrevida livre de doença em cinco anos (90,5% vs 78,7% vs 58,5%)(Figura 5). Isso mostra que a resposta patológica ao tratamento parece ser um excelente marcador de desfecho no longo prazo. (PARK,2012; MAAS, 2010) Por outro lado, esses achados não foram relacionados ao estadiamento clínico pós-neoadjuvância, tendo outro estudo(ZMORA, 2004) mostrado que uma grande porcentagem dos pacientes considerados de resposta completa clinicamente não apresentam realmente uma resposta completa, quando analisados patologicamente. (MAAS, 2010; PARK,2012; ZMORA, 2004)

Figura 6: Sobrevida livre de doença em meses, quanto à resposta patológica.



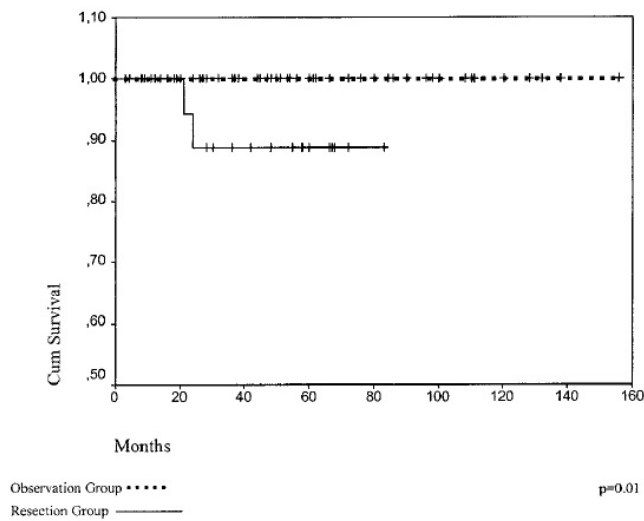
Fonte: (PARK,2012)

Em outro estudo, realizado no Brasil, duzentos e sessenta e cinco pacientes com adenocarcinoma de reto distal foram tratados com radioquimioterapia neoadjuvante com 50,4 Gy, 5-FU e LV. Os pacientes que apresentaram resposta clínica incompleta foram encaminhados para cirurgia imediata, enquanto os pacientes com resposta clínica completa foram mantidos sem tratamento cirúrgico e em observação, no chamado *Watch & wait*. Foi feita a comparação entre o grupo de observação e o de tratamento cirúrgico, mostrando melhor taxa de sobrevida global (100,0% vs 88,0%, $p=0,01$) (Figura 6) e de sobrevida livre de doença em 5 anos (92,0% vs 83,0%, $p=0,09$) (Figura 7).

Este estudo levantou a possibilidade da não realização do tratamento cirúrgico, sugerindo uma avaliação clínica otimizada após a terapia neoadjuvante. Ele sugere que a redução da profundidade do tumor e a esterilização dos linfonodos gerada pelo efeito downstaging pode ser suficiente para determinar a erradicação de todas as células tumorais viáveis nesses locais. (HABR-GAMA, 2004)

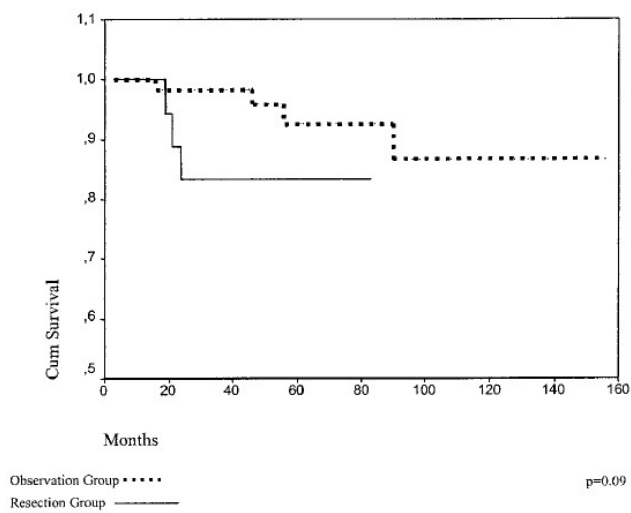
Esse resultado, no entanto, ainda não encontra respaldo na literatura, visto que outros estudos mostram que grande parte dos pacientes que apresenta resposta clínica completa não apresenta resposta patológica completa. (ZMORA, 2004)

Figura 7: Sobrevida global em 5 anos, *Watch & Wait*.



Fonte: (HABR-GAMA, 2004)

Figura 8: Taxa de sobrevida livre de doença em 5 anos, *Watch & Wait*.



Fonte: (HABR-GAMA, 2004)

Atualmente, existe a discussão quanto à conduta após uma resposta clínica completa. Alguns grupos acompanham o pensamento de que é possível fazer a vigilância clínica desses

pacientes, poupando-os da morbidade cirúrgica, enquanto a corrente majoritária considera a cirurgia um ponto imprescindível. (ZMORA, 2004; HABR-GAMA, 2004)

12. PERSPECTIVAS FUTURAS

Durante os últimos trinta anos a evolução no tratamento do câncer de reto foi muito grande. Passou-se de uma cirurgia sem ressecção do mesorreto para a excisão total do mesorreto, foi adicionada a RT neoadjuvante, à qual veio se somar a QT neoadjuvante.(BOSSET, 2006, SAUER, 2012) A partir do ponto atual de desenvolvimento científico surgem novas possibilidades de abordagem terapêutica que começam a ser estudadas. Os estudos atuais servem como base de comparação para a realização de novas pesquisas com o uso de RT+QT neoadjuvante sem a realização de cirurgia nos pacientes que tenham uma resposta completa confirmada, enquanto outros grupos estudam o uso de anticorpos monoclonais na QT.(SARMENTO, 2008)

Apesar de todos os avanços, novos estudos devem ser desenvolvidos para se obter um melhor controle sistêmico da doença, que ainda apresenta taxas consideráveis de recorrência. Estes devem ser acompanhados a fim de conseguir, além do controle local, uma melhora na sobrevida dos pacientes.

AHNEN, D.J et al. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of colorectal cancer. **UpToDate**. 2013. Disponível em:< <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer>>. Acesso em 07 set. 2013.

AHNEN, D.J. et al. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. **UpToDate**. 2012. Disponível em: <[http://www.uptodate.com/ contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors](http://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors)>. Acesso em: 22 jul. 2013.

ANTUNES, R. C. P. **Prevenção do Câncer**. 1ªed. Editora Manole, 2010. São Paulo.

BLEDAY, R. et al. Pretreatment local staging evaluation for rectal cancer. **UpToDate**. 2013. Disponível em: < <http://www.uptodate.com/contents/pretreatment-local-staging-evaluation-for-rectal-cancer>>. Acesso em 07 set. 2013.

BLEDAY, R. et al. Surgical oncologic principles for resection of primary rectal adenocarcinoma. **UpToDate**. 2013. Disponível em:<<http://www.uptodate.com/contents/surgical-oncologic-principles-for-resection-of-primary-rectal-adenocarcinoma>>. Acesso em 08 set. 2013.

BLEDAY, R. et al. Surgical treatment of rectal cancer. **UpToDate**. 2012. Disponível em:<<http://www.uptodate.com/contents/surgical-treatment-of-rectal-cancer>>. Acesso em: 02 jul. 2012.

BOSSET, J.F. et al. Adjuvant and neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer. **Semin Oncol**, Philadelphia, v. 27, p.60-65. 2000

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

BOSSET, J.F. et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. **J Clin Oncol**, New York, v. 22, n 24, Aug. 2005.

CAMMÀ, C. et al. Preoperative radiation therapy for resectable rectal cancer. **JAMA**, Chicago, v. 284 p. 1008-1015. Aug. 2000. Meta-analysis.

CAPPELL, M.S. The pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis of colon cancer and adenomatous polyps. **Med Clin N Am**, Philadelphia, v. 89(1), p. 1-42, vii. Jan. 2005. Review.

CHURCH, J.M. Clinical significance of small colorectal polyps. **Dis Colon Rectum**, Philadelphia, v. 47, p.481-485, Apr. 2004

COMPTON, C.C.; TANABE, K.K.; SAVARESE, D.M.F. Pathology and prognostic determinants of colorectal cancer. **UpToDate**. 2013. Disponível em: < <http://www.uptodate.com/contents/pathology-and-prognostic-determinants-of-colorectal-cancer> >. Acesso em: 22 jul. 2013.

COTTI, G.C.C. et al. Excisão total do mesorreto por laparoscopia. **Arq Bras Cir Dig**, São Paulo, v. 24, n. 1, Mar. 2011.

EDGE, S.B. et al. **AJCC Cancer Staging Manual**. 7th edition. New York: Springer, 2010.

HABR-GAMA, A. et al. Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage 0 Distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy: Long-term results. **Ann Surg**, Philadelphia, v. 240, n. 4, p. 711–718, Oct. 2004.

HAVENGA, K. et al. Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. **Eur J Surg Oncol**, London, v. 25(4), p.368-374. Aug. 1999.

HEALD, R.J.; HUSBAND, M.; RYALL, R.D.H.; The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence?. **Br. J. Surg**, v. 69, p. 613-616. 1982.

INCA – Instituto Nacional do Câncer: **Síntese de resultados e comentários**. Disponível em:< <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>>. Acesso em: 23 jul. 2012.

LI, F.Y.; LAI, M.D. Colorectal cancer, one entity or three. **J Zhejiang Univ Sci B**, Hangzhou, vol. 10, pp. 219–229, 2009.

MAAS, M., et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. **Lancet Oncology**, v. 11(9), p. 835-844. Sept. 2010.

MAYER, R.J. Câncer do trato gastrointestinal. Em: FAUCI, A.S. et al. **Harrison – Medicina Interna**. 17ª edição. São Paulo: McGraw-Hill, 2008. cap. 87, p. 573–578.

MEDICAL RESEARCH COUNCIL RECTAL CANCER WORKING PARTY. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. **Lancet**, England, v. 348, p. 1605-1610. 1996.

MOERTEL, C. et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. **Lancet**, England, v. 2, p. 865-867. Oct. 1969.

MURREL, Z.A. et al. Contemporary indications for and early outcomes of abdominoperineal Resection. **The American Surgeon**, Cumming, v. 71, n. 10, p. 837-840(4). Oct. 2005.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. NIH Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. **JAMA**, Chicago v. 264, p.1444-1450. 1990.

NESTOROVIC, M. et al. One hundred years of Miles' operation – What has changed? **Acta Medica Medianae**, Servia, v. 47(4), p. 43-46. 2008.

PARK, I.J. et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. **J Clin Oncol**, New York, v. 30, p. 1770-1776. May 2012.

PICKHARDT, P.J. et al. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. **Radiology**, Illinois, v. 259, p.393-405. May 2011.

POTTER, J.D. Colorectal cancer: molecules and populations. **J Natl Cancer Inst**, Oxford, v. 91, n. 11, p. 916-932, June, 1999.

RODRIGUEZ-BIGAS, M.A. et al. Overview of the management of primary colon cancer. **UpToDate**. 2012. Disponível em:<<http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-primary-colon-cancer>>. Acesso em: 23 jul. 2012.

RODRIGUEZ-BIGAS, M.A.; TANABE, K.K.; DUDA, R.B. Surgical oncologic principles for the resection of colon cancer. **UpToDate**. 2012. Disponível em:<<http://www.uptodate.com/contents/surgical-oncologic-principles-for-the-resection-of-colon-cancer>>. Acesso em: 23 jul. 2012.

SARMENTO, B.J.Q. et al. Papel da excisão total do mesorreto no tratamento multimodal do câncer de reto. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v.54(1), p. 87-96. Jan.-Mar. 2008.

SAUER, R. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. **N Engl J Med**, Massachusetts v. 351, p. 1731-1740. Oct. 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**, New York, v. 30, n. 16, p. 1926-1933. June, 2012.

SILVA, R.A. Colonografia por Tomografia Computorizada. **J Port Gastreterol**, Lisboa, v. 16, n. 3, jun. 2009.

SMITH, D. et al. Symptomatic presentation of early colorectal cancer. **Ann R Coll Surg Engl**. London, v. 88, p. 185–190, Mar. 2006.

SWEEDISH RECTAL CANCER TRIAL GROUP. Improved survival with preoperative radiation therapy in resectable rectal cancer. **N Engl J Med**, Massachusetts, v. 336, p. 980-987. Apr. 1997.

VENOOK, A.P. et al. Management of potentially resectable colorectal cancer liver metastases. **UpToDate**. 2013. Disponível em: < <http://www.uptodate.com/contents/management-of-potentially-resectable-colorectal-cancer-liver-metastases>>. Acesso em 07 set. 2013.

WILLET, C.G. et al. Adjuvant therapy for resected rectal cancer. **UpToDate**. 2012. Disponível em:< <http://www.uptodate.com/contents/adjuvant-therapy-for-resected-rectal-cancer>>. Acesso em: 02 jul. 2012.

WILLET, C.G. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and radiotherapy for rectal cancer. **UpToDate**. 2012. Disponível em: < <http://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-chemoradiotherapy-and-radiotherapy-for-rectal-cancer>>. Acesso em: 02 jul. 2012.

ZMORA, O. et al. Does rectal wall tumor eradication with preoperative chemoradiation permit a change in the operative strategy?. **Dis Colon Rectum**, Philadelphia, v. 47(10), p. 1607-1612. Oct. 2004.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

1. FINALIDADE

A REVISTA BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA é publicada sob a orientação da Comissão Editorial, sendo os conceitos emitidos de inteira responsabilidade dos autores. Tem por finalidade a apresentação de trabalhos sobre medicina e cirurgia humanas, elaborados por especialistas nacionais ou estrangeiros, que se enquadrem no "**Regulamento dos Trabalhos**".

2. APRESENTAÇÃO

A REVISTA BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA é publicada trimestralmente num volume anual, com índice remissivo em dezembro. É remetida exclusivamente a seus assinantes, colaboradores, bibliotecas, hospitais, sociedades médicas, centros de estudo e aos periódicos nacionais e estrangeiros com os quais mantém permuta.

A RBCP aprova e segue os preceitos recomendados em um guideline publicado em 1997 pelo Committee on Publication Ethics (COPE), sugerindo e recomendando que os autores leiam as instruções contidas no mesmo antes de encaminharem para avaliação.

3. REGULAMENTO DOS TRABALHOS

3.1. Normas Gerais

Os trabalhos devem ser inéditos e destina-se exclusivamente à REVISTA BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA. Os artigos de revisão serão inseridos a convite da Comissão Editorial. Em caso excepcionais de republicação de trabalhos nacionais ou estrangeiros, deverão estes conter autorização formal do autor e do periódico detentor do copyright. *Estrutura do Trabalho* Elementos Preliminares-a) * Cabeçalho* - título do trabalho, em português, e nome(s) do (s) autor(es). b) * Filiação científica e endereço para correspondência.* Texto Sempre que possível, deve obedecer à forma convencional de artigo científico-a) * Introdução* - Estabelecer com clareza o objetivo do trabalho, relacionando-o com outros do mesmo campo e apresentando, de forma sucinta, a situação em que se encontra o problema investigado. Extensas revisões de literatura devem ser substituídas por referências

aos trabalhos bibliográficos mais recentes, onde tais revisões tenham sido apresentadas. b) **Pacientes e Métodos** - A descrição dos Métodos usados deve limitar-se ao suficiente para possibilitar ao leitor sua perfeita compreensão e repetição; as técnicas já descritas em outros trabalhos serão referidas somente por citação, a menos que tenham sido consideravelmente modificadas. c) **Resultados** - Devem ser apresentados com clareza e, sempre que necessário, acompanhados de tabelas e material ilustrativo adequado. d) **Discussão** - Deve restringir-se à apresentação dos dados obtidos e dos resultados alcançados, relacionando as novas contribuições aos conhecimentos anteriores. Evitar hipótese ou generalizações não baseadas nos resultados do trabalho. e) **Conclusões** - Devem ser fundamentadas no texto.

As normas que se seguem foram baseadas no formato proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors e publicado no artigo: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals, que foi atualizado em outubro de 2004 e está disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

Para apresentação de ensaios clínicos randomizados, recomenda-se que o trabalho esteja em conformidade com o CONSORT guidelines (Begg C, Cho N, Eastwood S et al. Improving the quality of reporting of randomized clinical trials: the CONSORT atatement. JAMA 1996;276:637-9).

Uma lista de verificação está disponível no website do JAMA: <http://jama.ama-assn.org>.

PROCESSO DE JULGAMENTO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos à Revista, que atenderem às "instruções aos autores" e que se coadunem com a sua política editorial são encaminhados a 4 membros do conselho editorial, que considerarão o mérito científico da contribuição. Os manuscritos são encaminhados aos relatores previamente selecionados aleatoriamente pelos Editores.

O anonimato é garantido durante todo o processo de julgamento. A decisão sobre aceitação é tomada pelos Editores, após avaliação de 4 membros do conselho editorial e,

tendo sua publicação recomendada por pelo menos 3/4 dos mesmos. Cópias dos pareceres poderão ser encaminhados aos autores e relatores, estes por sistema de troca entre eles.

Manuscritos recusados - Manuscritos não aceitos não serão devolvidos, a menos que sejam solicitados pelos respectivos autores. Manuscritos recusados, mas com a possibilidade de reformulação, poderão retornar como novo trabalho, iniciando outro processo de julgamento.

Manuscritos aceitos - Manuscritos aceitos ou aceitos sob condição poderão retornar aos autores para aprovação de eventuais alterações no processo de editoração e normalização de acordo com estilo da Revista.

Aprovação para Publicação - Todos os artigos propostos à publicação serão previamente submetidos à apreciação de 4 membros do Conselho Editorial. Quando aceitos, estarão sujeitos a pequenas correções ou modificações que não alterem o estilo do autor. Eventuais modificações na forma, estilo ou interpretação só ocorrerão após prévia consulta. Quando recusados, os artigos serão devolvidos com a justificativa do Editor Chefe. Os comentários dos Conselheiros, nestes casos, poderão ser enviados pelo Editor Chefe ou solicitados pelo Autor.

Correção Final

Os Artigos para publicação serão encaminhados, em prova gráfica, ao autor para as correções cabíveis e devolução no menor prazo possível. Se houver atraso na devolução da prova, o Editor Chefe reserva-se o direito de publicar, independentemente da correção final.

A prova gráfica será enviada ao autor cujo endereço foi indicado para correspondência, ficando o mesmo responsável pela apreciação final da matéria, estando os demais de acordo com a publicação da mesma.

PREPARO DO MANUSCRITO

• **Página de Identificação:** Deve conter: a) Título do artigo, em português, que deverá ser conciso, porém informativo; b) nome completo de cada autor e afiliação institucional; c) nome do departamento e Instituição aos quais o trabalho deve ser atribuído; d) nome, endereço, fax e e-mail do autor responsável e a quem deve ser encaminhada correspondência, e) fontes de auxílio à pesquisa, f) potenciais conflitos de interesse.

• **Resumo e descritores:** A segunda página deve conter o resumo, em português e inglês, de não mais que 200 palavras para artigos originais, de revisão, comunicação breves e artigos de atualização. Para os artigos originais, de revisão e comunicações breves, estes devem ser estruturados, destacando os objetivos do estudo, métodos, principais resultados, apresentando dados significativos e as conclusões. Para as atualizações, o resumo não necessita ser estruturado, porém deve conter as informações importantes para reconhecimento do valor do trabalho. Abaixo do resumo, especificar 5 descritores que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme que é uma tradução do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine e disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>

• **Texto:** Deverá obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo. Em todas as categorias a citação dos autores no texto deverá ser numérica e sequencial, utilizando algarismos arábicos entre parênteses e sobrescritos, evitando indicar o nome dos autores.

Citações no texto e referências citadas em legendas de tabelas e figuras devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos (números índices). Deve-se incluir apenas o número da referência, sem outras informações.

• **Tabelas:** Cada tabela deve ser enviada em folha separada. As tabelas devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos, na ordem que foram citadas no texto e encabeçadas por um título apropriado. Devem ser citadas no texto, sem duplicação de informação. As tabelas, com seus títulos e rodapés, devem ser auto-explicativas. Tabelas provenientes de outras fontes devem citar as referências originais no rodapé.

• **Figuras e gráficos:** As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos etc.) devem ser enviadas individualmente.

Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e serem suficientemente claras para permitir sua reprodução. As legendas para as figuras deverão constar em página separada. Fotocópias não serão aceitas. Se houver figuras extraídas de outros trabalhos previamente publicados, os autores devem providenciar permissão, por escrito, para a sua reprodução. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos à publicação.

•**Análise estatística:** Os autores devem demonstrar que os procedimentos estatísticos utilizados foram não somente apropriados para testar as hipóteses do estudo, mas também corretamente interpretados. Os níveis de significância estatística (ex. $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) devem ser mencionados.

•**Abreviações:** As abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. Em seguida, não se deve repetir o nome por extenso.

• **Nome de medicamentos:** Deve-se usar o nome genérico.

• **Agradecimentos:** Devem incluir as colaborações de pessoas, grupos ou instituições que merecem reconhecimento, mas que não tem justificadas suas inclusões como autoras; agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico, etc.

•**Referências:** Devem ser numeradas consecutivamente na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com números arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado " Vancouver Style", conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine e disponibilizados no endereço: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>

Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas; apenas citados no texto ou em nota de rodapé. A lista de referências deve seguir o modelo dos exemplos abaixo.

Para todas as referências, cite todos os autores até seis.

Acima de seis, cite os seis primeiros, seguidos da expressão *et al.*

Artigos de periódicos

Ex.: Regadas F S P - Tratamento cirúrgico do prolapso retal completo em adulto masculino jovem. **Rev bras Coloproct** 1998; 4(4): p 213-217

Artigos sem nome do autor

Cancer in South Africa [editorial]. *S. Afr Med J* 1994; 84 (1):15.

Livros no todo

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Capítulos de livro

Phillips SJ, Whisnant JP Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Livros em que editores (organizadores) são autores

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Teses

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's acces and utilization [dissertation]. St Louis (MO): Washington Univ.; 1995

Trabalhos apresentados em congressos

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Artigo de periódico em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial on the Internet] 1995 Jan-Marc [cited 1996 Jun 5]; 1(1): [about 24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Outros tipos de referência deverão seguir o documento International Committe of Medical Journal Editors (Grupo de Vancouver), disponível na Internet no site www.icmje.or, october 2004.

4. NORMAS PARA ENVIO DOS ORIGINAIS

Os artigos deverão ser entregues em disquete ou CD-Room, no programa word acompanhado de 2 cópias de impressão em papel. *4.2. Datilografia* Os originais devem ser datilografados em duas vias, com espaço duplo, em uma só face, com laudas contendo de 20 a 25 linhas, devidamente numeradas e rubricadas pelo autor principal, sendo-nos enviados através de correspondência, na qual constará além do título completo do trabalho, autorização para sua publicação neste periódico, para o endereço da SBCP.

Submissões por e-mail (sbcp@sbcp.org.br) também são aceitas. Nesse caso, é imprescindível que a permissão para reprodução do material e as cartas com a aprovação de um Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a

intervenções (diagnósticas ou terapêuticas) em seres humanos e aquela assinada por todos autores em que se afirme o ineditismo do trabalho sejam enviadas por fax á RBCP (fax número: 21 2220-5803).

5. REVISTA BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA

Reserva-se todos os direiros, inclusive de tradução, em todos os países signatários da Convenção Pan- Americana e da Convenção Internacional sobre Direitos Autorais.

6. A reprodução total ou parcial dos trabalhos em outros periódicos - com mensão obrigatória da fonte dependerá de autorização da Revista.

7. Para fins comerciais, é proibida a tradução e reprodução parcial ou total dos trabalhos publicados nesta revista.

8. A REVISTA BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA não aceita matéria paga em seu espaço redatorial, nem paga qualquer valor, em espécie ou outros, aos autores dos trabalhos publicados em suas páginas.

9. A Revista se reserva o direiro de não aceitar os originais que não considerar apropriados (apresentação, datilografia, número de cópias, itens abrangidos, etc.), assim como propor modificações, de acordo com as apreciações dos Consultores e Conselho Editorial.

10. A redação, quando o caso, adaptará automaticamente todos os trabalhos aceitos para publicação às presentes normas.

11. Nome abreviado para citação: **Rev Bras ColoProct.**

Indexado no Centro Latino-Americano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde (LILACS) Organização Pan-Americana da Saúde - Organização Mundial da Saúde.

**RADIOQUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE RETO:
AVALIAÇÃO DE 10 PACIENTES**

Gabriel Passos Souza¹, Juvenal da Rocha Torres Neto²

1 – Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe

2 – Médico graduado pela Universidade Federal de Sergipe

Correspondência: Prof. Dr. Juvenal da Rocha Torres Neto. Departamento de Medicina. Universidade Federal de Sergipe. Campus da Saúde, Rua Cláudio Batista, S/ número, Bairro Sanatório, Aracaju, Sergipe.

Endereço Físico: Avenida Beira mar, nº 1270, apt 102. Bairro Treze de Julho, Aracaju-SE, CEP: 49020-010. E-mail: jtorresneto04@gmail.com. Tel (79): 8124-6989

1. RESUMO

Introdução: O câncer de reto é uma doença comum e letal de difícil controle local. A radioquimioterapia neoadjuvante seguida por cirurgia é o tratamento padrão para doença localmente avançada. **Objetivos:** Analisar o tratamento neoadjuvante quanto à correta realização do esquema, à resposta clínica, à resposta patológica, e à incidência de complicações. **Métodos:** Foram revisados os prontuários de 10 pacientes submetidos ao tratamento neoadjuvante para câncer de reto no período de agosto de 2012 a setembro de 2013 de um Hospital Universitário brasileiro. **Resultados:** Houve resposta clínica completa à radioquimioterapia neoadjuvante em 20% dos casos e resposta clínica incompleta em 80% dos casos. Sete pacientes tiveram a resposta patológica avaliada, 43% tiveram resposta intermediária e 57% tiveram resposta pobre. Quanto às complicações, 20% apresentaram alguma complicação aguda, dentre elas a diarreia e a retite actínica. Houve um óbito. O tempo médio entre o término da neoadjuvância e a realização da cirurgia foi de 13,1 semanas. **Conclusão:** O esquema de tratamento neoadjuvante foi realizado de maneira correta segundo a literatura, porém o intervalo entre a radioquimioterapia e a cirurgia foi um pouco maior do que o preconizado. A taxa de resposta clínica completa à neoadjuvância foi próxima à encontrada na literatura. As taxas de resposta patológica estiveram dentro da variação encontrada na literatura. A taxa de complicações foi menor do que a encontrada na literatura.

Palavras-chave: Neoplasias Retais, Quimioterapia, Radioterapia, Cirurgia, Complicações.

2. ABSTRACT

Introduction: Rectal cancer is a common and lethal disease, with difficult local control. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery is the standard treatment for locally advanced disease. **Objectives:** Gather data of the patients with rectal cancer and assess the neoadjuvant treatment as for correct application of the therapeutic scheme, clinical response, pathologic response, and incidence of complications. **Methods:** Charts have been reviewed from 10 patients who were treated with neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer on the period of august 2012 to September 2013. **Results:** There was complete clinical response do neoadjuvant chemoradiotherapy in 20% of the cases. Incomplete clinical response was seen in 80% of the cases. Seven patients were assessed for pathological response with 43% defined as intermediate response and 57% as poor response. As for complications, 20% presented with some form of acute complication, such as diarrhea and actinic proctitis. There was one death. The average time between the end of neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery was 13,1 weeks. **Conclusion:** The chemoradiotherapy scheme was correctly administered though the interval between that and the surgery was slightly longer than suggested. The rate of complete clinical response to neoadjuvant treatment was close to that found on the literature. The rates of pathologic response were on the interval found on the literature. The complications rate also was smaller than that found on the literature.

Keywords: Rectal Neoplasms, Chemotherapy, Radiotherapy, Surgery, Complications.

3. INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é uma doença comum e letal. No Brasil estima-se, para o ano de 2012, o aparecimento de 14.180 casos novos de câncer do cólon e reto em homens e 15.960 em mulheres, enquanto que o número de mortes em 2010 foi de 13.344, sendo 6.452 homens e 6.892 mulheres. A sobrevida média global em cinco anos varia em torno de 55% nos países desenvolvidos e em 40% nos países em desenvolvimento.⁽¹⁾

O tratamento do câncer de reto varia de acordo com a localização, com a profundidade de invasão da parede retal, com a presença ou ausência de metástases para linfonodos, com o tamanho e aparência macroscópica da lesão e baseia-se no estadiamento clínico a partir do TNM do *American Joint Comitee on Cancer(AJCC)* (Tabela 1). Para um estadiamento completo é necessária a avaliação locorregional com colonoscopia e ultrassonografia ou ressonância magnética transretal. O acometimento sistêmico é avaliado com tomografia computadorizada de abdome e tórax.⁽²⁾ A ressecção cirúrgica é o ponto fundamental do tratamento curativo e, a depender do estágio, pode vir acompanhada de radioterapia (RT) e quimioterapia (QT).⁽³⁾

Os tumores retais são divididos pela sua localização no reto superior (>10 cm da borda anal), médio (6-10 cm da borda anal) ou baixo (até 5 cm da borda anal). A partir do estadiamento e dessa divisão anatômica o tratamento é delineado. De forma geral, os tumores invasivos localizados no terço superior do reto podem ser tratados pela ressecção anterior baixa com preservação do esfíncter anal⁽⁴⁾ e tratamento adjuvante como no câncer de cólon.⁽⁵⁾ Nos tumores do reto baixo e de reto médio, lesões iniciais e bem selecionadas podem ser tratadas por excisão local. Contudo, na grande maioria dos casos, o diagnóstico é feito com tumor localmente avançado e o tratamento baseia-se na radioquimioterapia neoadjuvante e, posteriormente, na ressecção abdominoperineal (RAP) ou na cirurgia com preservação de esfíncter.⁽⁶⁾

A radioquimioterapia neoadjuvante tem indicação definitiva na doença local avançada, que se caracteriza pela presença de tumores de reto baixo e médio com estadiamento clínico T3 (cT3) ou T4 (cT4) M0.^(6,7,8,9) Além destas, existem indicações relativas para o tratamento neoadjuvante, ocorrendo nas seguintes condições: tumores cT1/T2 com linfonodos envolvidos; tumores baixos e tumores que aparentam invadir a fáscia mesorretal em exames de imagem pré-operatórios. Nessas indicações ainda faltam evidências de maior qualidade

mostrando benefício, porém, mesmo assim, recomenda-se a realização do tratamento neoadjuvante.⁽⁸⁾

O esquema padrão aceito atualmente para o tratamento neoadjuvante do câncer de reto é feito com RT na dose de 50,4 Gy realizada em cinco semanas e meia, dividida em 28 frações de 1,8Gy, associado à QT com 5-Fluoruracil (5-FU) (em bolus ou infusão contínua) na primeira e na quinta semana de RT, com ou sem leucovorin (LV).^(6,7,8,9) O procedimento cirúrgico deve ser realizado entre três e dez semanas, podendo ser realizado até doze semanas após o término da neoadjuvância. Esse esquema leva a redução na taxa de recorrência local e tem um melhor perfil de toxicidade em longo prazo.⁽⁸⁾

A escolha do tipo de procedimento é determinada pela localização do tumor no reto, pela presença de metástases regionais linfonodais e por outros fatores relacionados à pelve. A partir desses fatores é feita a seleção entre procedimentos com preservação de esfíncter como a ressecção anterior baixa ou a ressecção abdominoperineal (RAP).⁽¹⁰⁾

4. OBJETIVOS

Avaliar o tratamento neoadjuvante do câncer de reto em relação à correta realização do esquema segundo o preconizado pela literatura, quanto à resposta clínica e patológica, e quanto à incidência de complicações.

5. METODOLOGIA

Este é um estudo longitudinal retrospectivo. Foram revisados os prontuários de 10 pacientes submetidos à radioquimioterapia neoadjuvante para o câncer de reto do ambulatório de coloproctologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe no período de agosto de 2012 a setembro de 2013.

Os critérios de inclusão para o trabalho partiram da indicação do tratamento radioquimioterápico neoadjuvante, que são: tumores retais baixos T3 ou T4; tumores T1/T2

com linfonodos envolvidos; tumores baixos; tumores que aparentam invadir a fáscia mesorretal em exames de imagem pré-operatórios. Foram excluídos os pacientes que não atenderam aos critérios de indicação, tais quais: tumores retais altos (>15cm da borda anal), tumores irresssecáveis no momento do diagnóstico e presença de metástases à distância.^(7,8)

Os pacientes foram submetidos à radioquimioterapia neoadjuvante com esquema similar ao preconizado por dois grandes estudos randomizados internacionais, que consistiu em RT na dose de 54 Gy realizada em cinco semanas e meia, dividida em 27 frações de 2 Gy, associado à QT com 5-FU na primeira e na quinta semana de RT ou com capecitabina, uma pró-droga do 5-FU administrada por via oral.

Na avaliação da resposta clínica foi feita investigação com parâmetros de exame físico, endoscópico, radiológico e de biópsia. A resposta foi classificada como completa quando não houve alterações na investigação e em resposta incompleta se houve alguma alteração.

A avaliação da resposta patológica foi montada em três grupos com base nos seus achados patológicos no espécime cirúrgico (Resposta completa – ypT0N0, Resposta intermediária – ypT1-2N0 e Resposta pobre – ypT3-4N0 ou ypTanyN+).⁽¹²⁾

Ao final da coleta de dados, foi feita uma análise descritiva dos resultados encontrados e a comparação com os dados presentes na literatura nacional e internacional. Os resultados foram estudados e analisados usando conceitos de frequência, porcentagem, média e desvio-padrão.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CAAE – 20428713.8.0000.5546)

6. RESULTADOS

Dez pacientes foram incluídos no estudo e tiveram seus prontuários revisados. Houve um predomínio do sexo masculino, com seis pacientes (60%), sobre o sexo feminino, com quatro pacientes (40%). (Tabela 1) A idade variou de 32 a 70 anos, com média de 54,1 anos e

desvio-padrão de 11,77. A maior frequência de casos ocorreu na quinta (30%) e sexta (30%) décadas de vida. (Tabela 2)

O diagnóstico foi firmado a partir de biópsia realizada durante retossigmoidoscopia ou colonoscopia e o tipo histológico de tumor mais encontrado foi o adenocarcinoma (90%), seguido pelo tumor de células em anel de sinete (10%). (Tabela 3) Quanto ao grau de diferenciação, 70% dos tumores foram considerados moderadamente diferenciados e 30% foram considerados bem diferenciados. Não foram evidenciados tumores indiferenciados. (Tabela 4)

Com relação à localização anatômica, 60% dos pacientes apresentaram tumores de reto médio e 40% apresentaram tumores de reto baixo. (Tabela 5) Quanto ao tamanho do tumor, nos dez prontuários havia menção ao tamanho do mesmo. Destes, 90% foram classificados como T3 e 10% como T4. Com relação ao estadiamento, nove pacientes foram classificados como estágio clínico IIA de acordo com os critérios da AJCC.⁽²⁾(Tabela 6) Um paciente não tinha informações sobre o estágio clínico.

Após o tratamento neoadjuvante foi avaliada a resposta. Na avaliação clínica 20% dos pacientes apresentaram resposta completa, enquanto 80% apresentaram resposta incompleta. (Tabela 7) Com relação à resposta patológica foi possível recuperar o estudo anatomopatológico de sete pacientes. Um paciente que apresentou resposta clínica completa não foi submetido à cirurgia, outro ainda não constava com o resultado do anatomopatológico. Destes sete, 43% apresentaram resposta patológica intermediária enquanto que 57% apresentaram resposta patológica pobre. (Tabela 8) Como complicações da neoadjuvância um paciente apresentou diarreia e outro apresentou retite actínica. Os demais pacientes não tinham registro de complicações agudas.

O tempo médio entre a neoadjuvância e a realização do procedimento cirúrgico foi de 13,1 semanas, variando de 8 a 22 semanas, com desvio-padrão de 3,66. O procedimento mais realizado foi a RAP com 40% dos casos, seguida pela ressecção anterior baixa com 30%.

Um dos pacientes apresentou doença progressiva apesar da QT+RT e revelou ter um tumor irressecável no momento da cirurgia. Outro paciente que obteve resposta clínica incompleta necessitou de uma ressecção alargada, com histerectomia e ressecção do terço superior da vagina. Posteriormente, este apresentou deiscência de anastomose no pós-operatório e fístula retovaginal, evoluindo com enterorragia volumosa, sepse, choque séptico

e por fim óbito. Um paciente não foi submetido ao procedimento cirúrgico após a radioquimioterapia neoadjuvante.

7. DISCUSSÃO

Atualmente a radioquimioterapia neoadjuvante seguida do procedimento cirúrgico representa o tratamento de escolha para pacientes portadores de câncer de reto baixo e médio. Estudos randomizados mostraram melhora significativa do controle local em longo prazo e um melhor perfil de toxicidade quando comparado ao tratamento de escolha anterior.^(6,7) Além disso, foi visto que a neoadjuvância pode induzir resposta completa do tumor em uma porcentagem de pacientes, o que parece estar relacionado com o prognóstico.⁽¹³⁾

Foi visto um predomínio do sexo masculino sobre o feminino na proporção de 1,5:1, semelhante ao valor encontrado na literatura nacional, que é de 1,4:1.⁽²⁾ As faixas etárias mais acometidas foram a sexta e a sétima décadas de vida. A idade variou de 32 a 70 anos, com média de 54,1 anos. Foi observada uma média de idade acima dos 50 anos, porém abaixo da encontrada por outros estudos, que a situam em torno dos 62 anos.^(7,8,14)

Foram observados dois tipos histológicos: nove casos de adenocarcinoma (90%) e um caso de carcinoma de células em anel de sinete (10%). Este último representa em torno de 1 a 2% do total de tumores colorretais e geralmente está associado a um comportamento mais agressivo.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Neste caso em particular, o paciente apresentou resposta clínica incompleta à radioquimioterapia, manteve-se com doença estável e foi realizada a RAP, sendo depois evidenciado uma resposta patológica pobre. Semelhante à literatura, os adenocarcinomas representaram a vasta maioria dos tumores.⁽¹⁷⁾

Nove pacientes tinham registro de estadiamento clínico IIA (T3N0M0), resultado que se assemelha a outros estudos analisados que avaliavam a neoadjuvância no câncer de reto^(6,8), porém este achado pode não ser fidedigno, pois não havia registro de realização de ultrassonografia ou ressonância magnética transretal. Este alto índice de estágios semelhantes pode estar relacionado à incapacidade de estadiar precisamente os pacientes. Os dez pacientes tinham apenas a descrição do tamanho do tumor em relação ao seu crescimento intraluminal e acometimento circunferencial do reto. O paciente que não apresentava registro do estágio

clínico foi estadiado a partir do estudo anatomopatológico da peça cirúrgica e ficou classificado como IIIB (T3N1M0).

A avaliação da resposta ao tratamento pode ser dividida em duas formas: a resposta clínica e a resposta patológica. Na avaliação clínica é realizada investigação com parâmetros de exame físico, endoscópico, radiológico e de biópsia. O paciente é classificado em resposta completa se não houver alterações na investigação e em resposta incompleta se houver alguma alteração. A avaliação da resposta patológica é feita a partir do estudo anatomopatológico do espécime cirúrgico e mostra com maior acurácia se houve eliminação do tumor. Este último parece ser o melhor método de avaliação, visto que foi evidenciado que uma parcela razoável dos pacientes estadiados clinicamente como resposta completa apresentam lesões microscópicas.^(12,13,18,19)

Neste estudo, a taxa de resposta clínica completa encontrada foi discretamente menor do que o encontrado na literatura (20 vs 26%).⁽¹³⁾ Com relação à resposta patológica, os resultados encontrados na literatura variam bastante. Isto parece ocorrer pela diferença no intervalo entre o término da radioquimioterapia e a realização da cirurgia. No presente estudo os achados de resposta intermediária e resposta pobre foram superiores ao encontrado na literatura, 43% vs 29% e 57% vs 53%, respectivamente. Não houve pacientes com resposta patológica completa até o término do estudo. Dois pacientes apresentaram resposta clínica completa, porém um ainda aguardava o resultado do estudo anatomopatológico do espécime cirúrgico e o outro não realizou a cirurgia.

Acredita-se que a resposta à radioquimioterapia pode ser utilizada como fator prognóstico em longo prazo. Uma coorte retrospectiva com 725 pacientes submetidos a radioquimioterapia neoadjuvante os dividiu em três grupos de resposta com base nos seus achados patológicos no espécime cirúrgico e foi evidenciada melhor sobrevida global em cinco anos e melhor sobrevida livre de doença em cinco anos nos pacientes com resposta completa. Isso mostra que a resposta patológica ao tratamento parece ser um excelente marcador de desfecho no longo prazo. Contudo, estes achados não tiveram associação com a resposta clínica, o que aumenta a importância da avaliação da peça cirúrgica.^(12,13)

O tempo médio entre a neoadjuvância e o procedimento cirúrgico, 13,1 semanas, mostrou-se um pouco acima do preconizado pela literatura. O tempo médio preconizado para a realização da cirurgia varia de 3 a 10 semanas em um estudo, 4 a 6 semanas em outro, 6 a 8

semanas em um terceiro estudo, podendo chegar até 12 semanas segundo um quarto estudo diferente.^(6,9,12,13)

O padrão utilizado no serviço é realizar o tratamento cirúrgico em torno das 12 semanas após radioquimioterapia neoadjuvante. Em estudo anterior foi observado que a colonoscopia realizada entre 4 e 8 semanas poderia não demonstrar resposta clínica completa e o exame repetido nos mesmos pacientes com 12 semanas mostraria um aumento na taxa de resposta completa e/ou uma melhora nos critérios de ressecabilidade. O intervalo maior parece mostrar um aumento na taxa de resposta completa devido à morte celular continuada causada pela radioquimioterapia. Este mesmo estudo levantou a possibilidade da não realização do tratamento cirúrgico, sugerindo uma avaliação clínica otimizada após a terapia neoadjuvante. Ele sugere que a redução da profundidade do tumor e a esterilização dos linfonodos gerada pelo efeito *downstaging* pode ser suficiente para determinar a erradicação de todas as células tumorais viáveis nesses locais. Contudo, essa conduta ainda é bastante controversa na literatura.⁽¹³⁾

Apenas dois pacientes do grupo estudado apresentaram complicações agudas ao tratamento neoadjuvante, revelando um valor menor do que o encontrado na literatura. Isso reforça o achado de que a radioquimioterapia neoadjuvante apresenta um bom perfil de toxicidade e é bem tolerado pelos pacientes tanto em curto quanto em longo prazo.^(7,9)

8. CONCLUSÃO

Todos os pacientes estudados foram submetidos ao tratamento neoadjuvante para câncer de reto com esquema equivalente ao preconizado atualmente. Foi visto um intervalo de tempo levemente aumentado entre a neoadjuvância e o tratamento cirúrgico, porém não houve um atraso significativo. Observou-se taxa de resposta clínica completa ao tratamento neoadjuvante próxima ao encontrado em outros trabalhos. A taxa de resposta patológica encontra-se dentro da variação encontrada na literatura. As complicações encontradas mostram um bom perfil de toxicidade da radioquimioterapia neoadjuvante. Isso mostra que, apesar das dificuldades de assistência à saúde, todos os pacientes conseguiram receber o tratamento adequado.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional do Câncer. Síntese de resultados e comentários. Available from: URL: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>
2. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual. 7th ed. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. Springer, New York, 2010.
3. McCourt M, Armitage J, Monson JR. Rectal cancer. *Surgeon* 2009; 7:162.
4. Jessup JM, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on patterns of care for adenocarcinoma of the rectum, 1985-95. *Cancer* 1998; 83:2408.
5. Kim TW, Lee JH, Lee JH, Ahn JH, Kang YK, Lee KH, *et al.* Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in Stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:1025.
6. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, *et al.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1114-23.
7. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731.
8. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, *et al.* Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23:5620.
9. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, *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* June 1, 2012; 30 (16): 1926-1933.
10. Murrel ZA, Dixon MR, Vargas H, Arnell TD, Kumar R, Stamos MJ. Contemporary indications for and early outcomes of abdominoperineal resection. *American Surgeon*. 2005;71(10):837-840.
11. SUS-ONCO. Ministério da Saúde. Ano 4, nº 1, p1-2, maio 1999. Available from: URL: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/decas/oncomaio99.htm>
12. Park JJ, You N, Agarwal A, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, *et al.* Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:1770-1776.
13. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Souza AHS Jr, *et al.* Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy. *Ann Surg* 2004;240:711-718.
14. Lieberman D. Progress and Challenges in Colorectal Cancer Screening and Surveillance. *Gastroenterology* 2010;138:2115-2126.

15. Green JB, Timmcke AE, Mitchel WT, Hicks TC, Gathright JB Jr, Ray JE. Mucinous carcinoma—just another colon cancer? *Dis Colon Rectum* 1993; 36:49.
16. Nissan A, Guillem JG, Paty PB, Wong WD, Cohen AM. Signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum: a matched control study. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1176.
17. Psathakis D, Schiedeck TH, Krug F, Oevermann E, Kujath P, Bruch HP. Ordinary colorectal adenocarcinoma vs. primary colorectal signet-ring cell carcinoma: study matched for age, gender, grade, and stage. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1618.
18. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel K, Kuo LJ, *et al.* Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11(9): 835-844.
19. Zmora O, Dasilva GM, Gurland B, Pfeffer R, Koller M, *et al.* Does rectal wall tumor eradication with preoperative chemoradiation permit a change in the operative strategy?. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(10): 1607-1612.

9. TABELAS

Tabela 1. Distribuição da frequência dos casos quanto ao sexo e conforme a faixa etária.

Sexo	Frequência	Percentual
Masculino	6	60%
Feminino	4	40%
Total	10	100%

Tabela 2. Distribuição da frequência dos casos conforme a faixa etária.

Faixa etária (anos)	Frequência	Percentual
31-40	2	20%
41-50	2	20%
51-60	3	30%
61-70	3	30%
Total	10	100%

Tabela 3. Distribuição da frequência dos casos de acordo com o tipo histológico.

Resultado	Frequência	Percentual
Adenocarcinoma	9	90%
Carcinoma em células em anel de sinete	1	10%
Total	10	100%

Tabela 4. Distribuição da frequência dos casos quanto à graduação histológica do tumor.

Grau	Frequência	Percentual
Bem diferenciado	3	30%
Moderadamente diferenciado	7	70%
Total	10	100%

Tabela 5. Distribuição da frequência de casos quanto à distância do tumor à margem anal.

Distância (cm)	Frequência	Percentual
<5	4	40%
5 - <10	6	60%
10 - <16	0	0
Total	100%	100%

Tabela 6. Classificação TNM para adenocarcinoma de reto.

Tumor Primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial ou invasão da lâmina própria
T1	Tumor invade submucosa
T2	Tumor invade muscular própria
T3	Tumor invade através da muscular própria para tecidos pericólicas
T4a	Tumor penetra a superfície do peritônio visceral
T4b	Tumor invade diretamente ou é aderente a outros órgãos e estruturas.
Linfonodo Regional (N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástase linfonodal regional
N1	Metástase em 1-3 linfonodos regionais
N1a	Metástase em 1 linfonodo regional
N1b	Metástase em 2-3 linfonodos regionais
N1c	Depósito tumoral na subserosa, mesentério ou tecidos pericólicos ou perirretais não peritonizados sem metástase linfonodal regional
N2	Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais
N2a	Metástase em 4-6 linfonodos regionais
N2b	Metástase em 7 ou mais linfonodos regionais
Metástases à Distância (M)	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância
M1a	Metástase confinada a um órgão ou local (ex., fígado, pulmão, ovário, linfonodo não-regional)
M1b	Metástases em mais de um órgão/local

Estágio Anatômico			
Estágio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b

Fonte: ⁽²⁾

Tabela 7. Distribuição da frequência dos casos com relação à resposta clínica à radioquimioterapia.

Resposta	Frequência	Percentual
Completa	2	20%
Incompleta	8	80%
Total	10	100%

Tabela 8. Distribuição da frequência dos casos com relação à resposta patológica à radioquimioterapia.

Resposta	Frequência	Percentual
Intermediária	3	43%
Pobre	4	57%
Total	7	100%