

Radioterapia neoadjuvante no carcinoma do recto: resposta à terapêutica e sua toxicidade

Neoadjuvant radiotherapy in rectal carcinoma: response to therapy and toxicity

João Casalta-Lopes^{1,2}, Inês Nobre-Góis¹, Tânia Teixeira¹, Mário Rui Silva³, Anabela Sá⁴, Margarida Borrego¹, Paula Soares¹

¹ Serviço de Radioterapia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

² Unidade de Biofísica, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

³ Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

⁴ Serviço de Oncologia Médica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

RESUMO

Introdução: O carcinoma do recto localmente avançado (CRLA) é habitualmente tratado com Radioterapia (RT) seguida por Cirurgia. Existem dois esquemas possíveis para irradiação neoadjuvante: o longo (EL), associado a quimioterapia (QT), e o curto (EC). **Objectivos:** Comparar resposta e toxicidade à terapêutica com EL e EC em doentes com CRLA. **Material e Métodos:** Foram incluídos doentes com CRLA tratados de 2002 a 2012, que realizaram RT pré-operatória segundo EL ou EC. A resposta foi avaliada pela classificação pTNM e regressão de Dworak (GRD); a toxicidade foi avaliada pela escala CTCAE3. **Resultados:** Foram incluídos 215 doentes de EL e 55 de EC. Os de EC tinham idade superior e Karnofsky inferior aos de EL ($p < 0,001$). 20% dos EC eram estágio IV e 92,6% dos EL estágio III ($p < 0,001$). Efectuaram cirurgia curativa 208 doentes após EL e 47 após EC; foram realizadas mais cirurgias conservadoras. Obteve-se GRD 4 em 16,8% vs. 6,4%, downstaging N em 66,3% vs. 23,4% e resposta loco-regional em 79,8% vs. 57,4% (EL vs. EC; $p < 0,001$). Não foi descrita toxicidade aguda no EC; no EL ocorreu em 77,7% ($p < 0,001$) mas apenas 7,9% com grau 3/4 ($p = 0,028$). Não houve diferenças nas complicações pós-operatórias ($p = 0,299$). Mais doentes EL realizaram QT adjuvante ($p < 0,001$). Pior resposta patológica pTN e GRD 0-1 no EL estão associados a mais ressecções R+ ($p < 0,01$). **Conclusões:** O EL aparenta estar associado a melhor resposta do que o EC, o que facilita uma ressecção curativa, à custa de uma toxicidade tolerável.

Palavras chave: Carcinoma do recto localmente avançado; radioterapia neoadjuvante; radioterapia esquema longo; radioterapia esquema curto.

ABSTRACT

Introduction: Locally advanced rectal carcinoma (LARC) is usually treated using radiotherapy (RT) followed by Surgery. There are two possible schemes for neoadjuvant irradiation: long-course (LC) irradiation, associated with concomitant chemotherapy, and short-course (SC). **Aim:** Compare the response and toxicity to therapy with LC and SC irradiation in patients with LARC. **Material and Methods:** Patients with LARC who underwent preoperative RT according to LC and SC irradiation between 2002 and 2012 were included. Response to therapy was evaluated using pTNM classification and Dworak's Regression Grade (DRG); toxicity was assessed using CTCAE3. **Results:** 215 LC patients and 55 SC patients were included. SC patients were older and had lower Karnofsky index than LC ($p < 0,001$). 20% of SC patients had stage IV disease and 92.6% of LC patients had stage III ($p < 0,001$). After irradia-



tion, 208 LC and 47 SC patients underwent surgery; more conservative surgeries were performed. DRG4 was obtained in 16.8% vs. 6.4%, N downstaging in 66.3% vs. 23.4% and locoregional response in 79.8% vs. 57.4% (LC vs. SC; $p < 0.001$). No acute toxicity was described in SC patients; for LC it occurred in 77.7% ($p < 0.001$), but only 7.9% experiencing grade 3/4 toxicity ($p = 0.028$). No differences were observed in post-operative complications ($p = 0.299$). LC patients underwent adjuvant chemotherapy ($p < 0.001$). In LC, worse pathologic pTN response and DRG 0-1 were associated with more R+ resections ($p < 0.01$). **Conclusion:** LC irradiation seems to be associated with better response than SC, which eases performing a curative resection, at the expense of tolerable toxicity.

Key words: *Locally advanced rectal carcinoma; neoadjuvant radiotherapy; long-course radiotherapy; short-course radiotherapy.*

INTRODUÇÃO

O cancro colo-rectal é a neoplasia com a segunda maior incidência nas mulheres e a terceira nos homens a nível europeu, ocupando o segundo lugar em Portugal; trata-se da segunda maior causa de morte por cancro.¹

O carcinoma do recto apresenta elevada taxa de recorrência quando tratado apenas com cirurgia. Estudos randomizados revelaram que a associação de radioterapia (RT) à terapêutica cirúrgica em tumores localmente avançados diminui a taxa de recorrência local, sendo este efeito mais evidente em tumores do recto médio e baixo.²⁻⁴ A adição de quimioterapia (QT) de radiosensibilização permite a obtenção de uma maior taxa de respostas patológicas completas e maior controlo local, embora à custa de uma maior toxicidade.^{5,6} Sauer *et al* estabeleceram que a radioquimioterapia (RQT) permite um maior controlo local quando utilizada a título neoadjuvante, em comparação com a sua realização após cirurgia.^{7,8}

Existem dois esquemas para irradiação pélvica neoadjuvante no carcinoma do recto: o esquema longo, que consiste em RT numa dose de 50,4 Gy / 28 fr / 5,5 semanas, associada a QT; e o esquema curto, com a dose de 25 Gy / 5 fr / 1 semana, sem associação de QT. O objectivo da RQT esquema longo é a obtenção de *downstaging* e *downsizing* tumoral, sendo habitualmente a cirurgia agendada para 6-8 semanas após o término do tratamento.⁹ Em contraste, no esquema curto a cirurgia é habitualmente realizada na primeira semana após o final da RT.

Os doentes com carcinoma do recto submetidos a RQT neoadjuvante podem apresentar uma ampla

variabilidade de resposta, desde a total ausência de resposta até à resposta patológica completa. Esta última verifica-se em 11% a 16% dos casos, em função das séries, e foi associada a um maior controlo local da doença.^{10,11}

Estudos randomizados recentes que compararam o esquema longo com o esquema curto utilizados a título neoadjuvante,^{12,13} mostraram controlo local semelhante, embora a utilização do esquema longo esteja associada a maior taxa de respostas patológicas completas.

A resposta patológica obtida está igualmente dependente do tempo decorrido entre a terapêutica neoadjuvante e a intervenção cirúrgica.^{9,11,14} Desta forma, o aumento do intervalo decorrido entre a realização de RT esquema curto e a cirurgia poderá estar associado a uma maior taxa de respostas patológicas completas, encontrando-se este aspecto a ser avaliado em um ensaio randomizado fase III ainda em curso.¹⁵

O presente estudo pretende avaliar e comparar as terapêuticas neoadjuvantes com RQT esquema longo e RT esquema curto, no que respeita à toxicidade e resposta patológica, em doentes com carcinoma do recto localmente avançado (CRLA).

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional (não randomizado) com inclusão e recolha de dados de modo prospectivo. Foram incluídos os doentes com CRLA tratados com RT neoadjuvante entre 2002 e 2012 na nossa instituição. O doentes foram divididos em dois grupos. No GRUPO 1 foram incluídos os doentes



que realizaram RT esquema longo, sendo administrada uma dose total de 50,4 Gy / 28 fr / 5,5 semanas e QT concomitante. No GRUPO 2 foram incluídos os doentes tratados com RT segundo esquema curto, sendo administrada uma dose total de 25 Gy / 5 fr / 1 semana.

Todos os doentes realizaram uma tomografia computadorizada (TC) pélvica na posição de tratamento para planeamento tridimensional. A maioria dos doentes foi posicionada em decúbito ventral sobre *bellyboard*, um sistema de imobilização utilizado para afastar as ansas intestinais da região pélvica. Apenas nos doentes tratados no início do período de inclusão não foi utilizado este sistema de imobilização. Foram obtidas imagens desde L5-S1 até 2 cm abaixo do ânus. Foi delineado o *Gross Tumor Volume* (GTV) na TC. O *Clinical Target Volume* (CTV) incluiu o GTV com margem de 2 cm em todas as direcções, assim como os gânglios peri-rectais, obturadores, ilíacos internos e pré-sagrados; os gânglios ilíacos externos foram incluídos em tumores cT4 com invasão da próstata, vesículas seminais, vagina ou útero; no caso de haver invasão do canal anal foram incluídos os gânglios inguinais. O *Planning Target Volume* (PTV) foi obtido com uma margem de 1 cm relativamente ao CTV.

No planeamento foram utilizados três ou quatro campos com técnica isocêntrica, utilizando feixes de fótons de 18 MV, conformados utilizando colimador multifolhas. A distribuição de dose ao PTV seguiu as indicações da *International Commission on Radiation Units and Measurements*.

Os doentes do GRUPO 1 foram submetidos a QT concomitante com 5-FU infusional ou fluoropirimidinas orais (UFT ou capecitabina). No regime infusional o 5-FU foi administrado numa dose de 225 mg/m²/dia em infusão contínua, 5 dias por semana (segunda a sexta-feira). O UFT foi administrado numa dose de 100 mg/m² 3 id, associado a LV numa dose de 90 mg/dia, 5 dias por semana (segunda a sexta-feira). A capecitabina foi administrada numa dose de 825 mg/m² 2 id, 7 dias por semana.

Todos os doentes tiveram consultas semanais com controlo analítico, onde foi avaliada a toxicidade da

terapêutica segundo a escala *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), versão 4.0.

Nos doentes do GRUPO 1, a intervenção cirúrgica foi agendada para 6 a 8 semanas após o final da terapêutica neoadjuvante. Para os doentes do GRUPO 2, a cirurgia foi agendada para a semana seguinte à realização de RT; nos últimos doentes incluídos neste estudo a cirurgia foi programada com um intervalo semelhante ao do esquema longo. Em ambos os grupos foi realizada ressecção abdomino-perineal ou cirurgia conservadora com excisão total do meso-recto.

A resposta à terapêutica foi avaliada na análise histológica da peça operatória. Foi feita a avaliação segundo o estadiamento da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) vigente na altura da análise. Nos doentes submetidos a cirurgia após 2006 foi ainda determinado o Grau de Regressão Tumoral (GRT) segundo o descrito por Dworak *et al.*¹⁶ Considerou-se a existência de *downstaging* tumoral / ganglionar quando o estágio patológico (ypT / ypN) foi inferior ao estágio clínico (cT / cN). A existência de resposta loco-regional foi definida por *downstaging* tumoral e/ou ganglionar. Foi considerada a obtenção de resposta patológica completa quando não há evidência de tumor ou metastização ganglionar na peça operatória.

A análise estatística foi realizada com recurso ao *software* IBM® SPSS Statistics, versão 20.0. Na análise descritiva dos resultados foram determinadas medidas de tendência central e de dispersão para variáveis quantitativas. No que diz respeito a variáveis nominais, foram utilizadas frequências relativas e absolutas na descrição dos resultados.

Na análise comparativa, as variáveis nominais foram comparadas utilizando os testes de qui-quadrado ou exacto de Fisher (de acordo com as regras de Cochran). Na comparação de variáveis quantitativas foi inicialmente testada a normalidade da distribuição dos valores com recurso ao teste Kolmogorov-Smirnov. De acordo com a distribuição foi utilizado o teste paramétrico t de Student ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Considerou-se um erro tipo I de 0,05 para todas as comparações.



RESULTADOS

Foram incluídos 270 doentes com CRLA neste estudo, dos quais 215 (79,6%) pertencem ao GRUPO 1 e 55 (20,4%) ao GRUPO 2. Na Tabela 1 encontram-se representadas as características dos dois grupos de estudo.

TABELA 1 – Características dos doentes por grupo

		GRUPO 1	GRUPO 2	<i>p</i>
		n = 215	n = 55	
Idade	Min – Máx	20–82	51–92	< 0,001
	Mediana	64,0	79,0	
Sexo	Masculino	140 (65,1%)	39 (70,9%)	0,417
	Feminino	75 (34,9%)	16 (29,1%)	
Índice de Karnofsky	100%	128 (59,5%)	15 (27,5%)	< 0,001
	90%	78 (36,3%)	27 (49,0%)	
	≤ 80%	9 (4,2%)	13 (23,5%)	
Distância à margem anal	0–5 cm	104 (48,5%)	23 (41,8%)	0,385
	6–11 cm	111 (51,5%)	32 (58,2%)	
Método imagiológico de estadiamento	TC	15 (7,0%)	3 (5,5%)	0,507
	RM	199 (92,5%)	51 (92,7%)	
	EEL	1 (0,5%)	1 (1,8%)	
cT	cT2	22 (10,2%)	2 (3,6%)	0,191
	cT3	165 (76,7%)	48 (87,3%)	
	cT4	28 (13,0%)	5 (9,1%)	
cN	cN0	16 (7,4%)	19 (34,5%)	< 0,001
	cN+	199 (92,6%)	36 (65,5%)	
Estadio Clínico	II	16 (7,4%)	18 (32,7%)	< 0,001
	III	199 (92,6%)	26(47,3%)	
	IV	0 (0,0%)	11 (20,0%)	

TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética; EEL: ecografia endoluminal

A idade mediana foi significativamente superior nos doentes do GRUPO 2 (64,0 vs. 79,0; $p < 0,001$), apresentando estes doentes um *performance status* inferior ($p < 0,001$). No que diz respeito ao estadiamento, foram incluídos no GRUPO 1 mais doentes

cN+ (92,6% vs. 65,5%; $p < 0,001$) e no estágio III (92,6% vs. 47,3%; $p < 0,001$). Não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos nas restantes características avaliadas.

A toxicidade aguda mais frequentemente verificada durante a terapêutica neoadjuvante encontra-se descrita na Tabela 2. Globalmente, a terapêutica foi bem tolerada em ambos os grupos. Não foi registada toxicidade aguda (durante o período de tratamento de radioterapia) no GRUPO 2, tendo sido assinalada em 77,7% dos doentes do GRUPO 1 ($p < 0,001$), com apenas 7,9% a apresentarem toxicidade grau 3 ou 4 ($p = 0,028$). Apesar da toxicidade verificada todos os doentes completaram a dose de RT prescrita inicialmente, sendo necessária suspensão de QT em 4,7% dos doentes.

TABELA 2 – Toxicidade aguda

	GRUPO 1	GRUPO 2	<i>p</i>
	n = 215	n = 55	
Grau ≥ 1	167 (77,7%)	0 (0,0%)	< 0,001
Grau 3 / 4	17 (7,9%)	0 (0,0%)	0,028
Diarreia	68 (31,6%)	---	---
Leucopenia	19 (8,8%)	---	---

O tempo mediano decorrido após o final da RT até à realização da cirurgia foi diferente entre os dois grupos ($p < 0,001$), sendo de 7 semanas para o GRUPO 1 (variando entre 3 e 17 semanas) e de 2 semanas para o GRUPO 2 (de 1 a 8 semanas).

Foram submetidos a terapêutica cirúrgica 208 doentes (96,7%) do GRUPO 1 e 47 doentes (85,5%) do GRUPO 2 ($p = 0,004$). Na Tabela 3 encontram-se resumidas as características dos dois grupos no que respeita ao tipo de cirurgia, margens de ressecção e complicações pós-operatórias. Em ambos os grupos foram realizadas mais cirurgias conservadoras do que ressecções abdomino-perineais, não havendo diferenças entre os dois grupos em relação à obtenção de margens livres na ressecção ou à ocorrência



de complicações pós-operatórias. As complicações pós-operatórias mais frequentemente encontradas foram infecções (17,3% no GRUPO 1 vs. 10,9% no GRUPO 2, $p=0,249$), a deiscência de sutura (7,7% vs. 3,6%, $p=0,380$) e a ocorrência de fístulas (5,3% vs. 9,1%, $p=0,339$). Não foi registada mortalidade pós-operatória em nenhum dos grupos.

TABELA 3 – Ressecção cirúrgica e complicações pós-operatórias

		GRUPO 1 n = 208	GRUPO 2 n = 47	<i>p</i>
Cirurgia Conservadora		134 (64,7%)	38 (80,9%)	---
Ressecção Abdomino-Perineal		73 (35,3%)	9 (19,1%)	
Outros (Proctocolectomia Total)		1 (0,04%)	0 (0,0%)	
Ressecção	R0	191 (91,8%)	41 (87,2%)	0,395
	R+	17 (8,2%)	6 (12,8%)	
Complicações pós-operatórias		76 (36,5%)	21 (44,7%)	0,299

Os doentes do GRUPO 1 foram submetidos com mais frequência a QT adjuvante do que os do GRUPO 2 (69,5% vs. 14,3%; $p < 0,001$).

A avaliação da resposta encontra-se ilustrada na Figura 1. Verificou-se maior taxa de resposta loco-regional no GRUPO 1, com diferença significativa em relação ao GRUPO 2 (79,8% vs. 57,4%, $p < 0,001$), traduzida por um maior *downstaging* ganglionar (66,3% vs. 23,4%, $p < 0,001$). Não foram encontradas diferenças no *downstaging* tumoral (53,8% vs. 48,9%, $p = 0,542$) ou na percentagem de respostas patológicas completas entre os dois grupos (13,9% vs. 6,4%, $p = 0,158$).

A resposta patológica foi ainda estratificada em ausência de resposta (ypT3-4 ou N+), resposta parcial (ypT1-2N0) ou resposta completa (ypT0N0), não tendo sido encontradas diferenças significativas entre os dois grupos segundo esta estratificação ($p = 0,260$) (Figura 2A).

Avaliando a resposta segundo o GRT de Dworak, os doentes foram estratificados em 3 grupos: GRT 0-1,

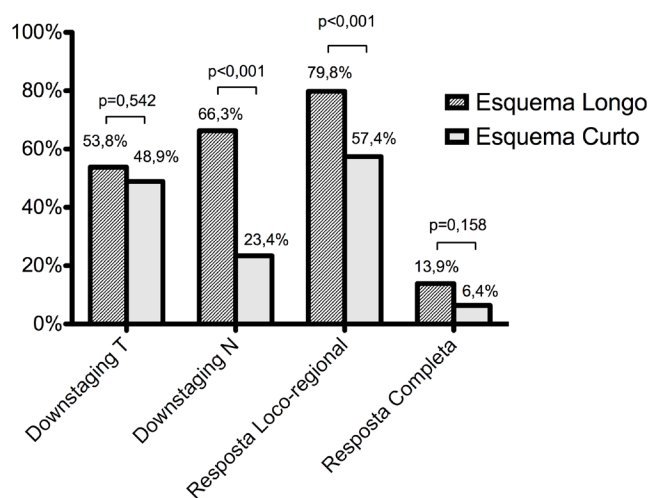


FIG. 1 – Comparação de respostas à terapêutica entre os dois grupos

GRT 2-3 e GRT 4 (Figura 2B). Segundo esta divisão verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p < 0,001$), apresentando o GRUPO 1 maior percentagem de GRT 2-3 (50,9% vs. 10,6%) e de GRT 4 (16,8% vs. 6,4%).

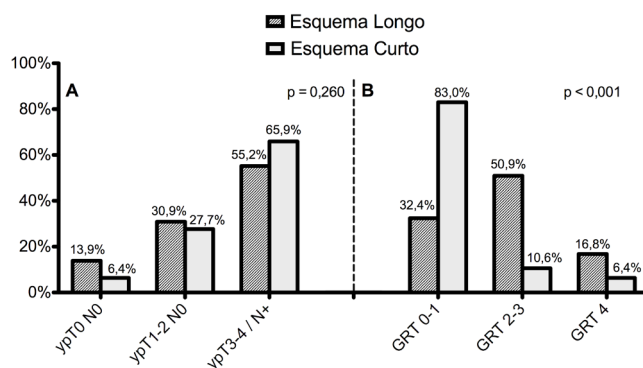


FIG. 2 – Estratificação dos dois grupos de acordo com a resposta terapêutica neoadjuvante; A) Resposta avaliada de acordo com o estadiamento da AJCC; B) Resposta avaliada segundo o GRT de Dworak.

Nos doentes do GRUPO 1 foi avaliada a influência da resposta patológica na obtenção de margens de ressecção livres após a cirurgia. Os resultados estão representados na Tabela 4. Uma pior resposta patológica esteve associada a uma maior percentagem de



ressecções R+, avaliada de acordo com o estadiamento patológico TNM/AJCC ($p = 0,003$) ou o GRT de Dworak, ($p < 0,001$).

TABELA 4 – Resposta patológica vs. ressecção cirúrgica

	Ressecção R0	Ressecção R+	<i>p</i>
ypT0N0	29 (100%)	0 (0,0%)	0,003
ypT1-2N0	63 (98,4%)	1 (1,6%)	
ypT3-4 / N+	98 (86,0%)	16 (14,0%)	
GRT 0-1	43 (81,1%)	10 (18,9%)	< 0,001
GRT 2-3	81 (100%)	0 (0,0%)	
GRT 4	22 (100%)	0 (0,0%)	

GRT: grau de regressão tumoral

DISCUSSÃO

No presente trabalho foram avaliadas a toxicidade e a resposta às terapêuticas neoadjuvantes actualmente utilizadas no CRLA: o esquema longo, que associa RT a QT concomitante de radiosensibilização, e o esquema curto.

A selecção da melhor entre estas duas abordagens terapêuticas não é consensual, dividindo-se os defensores de uma ou outra modalidade no que toca às suas indicações precisas.

Na realidade são poucas as situações em que o favorecimento do esquema curto pode ser assumido, incluindo:

a) existência de co-morbilidades importantes, frequentemente em relação com idade mais avançada e pior performance status, que impossibilite a realização de QT concomitante; tal vai de encontro ao constatado no nosso trabalho, verificando-se serem os doentes tratados com esquema curto aqueles com idade superior e pior performance status.

b) estratégia inversa na abordagem de doentes estádio IV *ab initio*. No contexto de oligometastização hepática, se exequível, pode ser ponderada a realização de QT de cito-redução com vista à excisão das lesões secundárias hepáticas no mesmo tempo operatório da

abordagem do tumor primário; desta forma, a maior duração da RQT neoadjuvante e maior intervalo de tempo necessário até à cirurgia podem comprometer o controlo das lesões hepáticas.^{17,18}

Na presença de situações clínicas que não se enquadrem nos exemplos atrás referidos existe, no entanto, maior divergência de opinião. As várias linhas orientadoras internacionais actualmente disponíveis em relação ao tratamento do cancro do recto apontam diferentes abordagens para contextos clínicos sobreponíveis. Assim, se por um lado a *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*¹⁹ recomenda a realização de esquema longo para todos os doentes estadiados como cT3, cT4 ou cN+, já a *European Society for Medical Oncology (ESMO)*¹⁷ sugere a possibilidade de realização de RT esquema curto em doentes com tumores do recto médio e baixo, estadiados por ressonância magnética em cT3a ou cT3b na ausência de adenopatias (cN0); nas recomendações europeias surge ainda a possibilidade de realização de esquema curto com cirurgia diferida em doentes sem condições para a realização de QT concomitante.

Na tentativa de obtenção de maior acordo foi realizada em final de 2012 a reunião de um painel de *experts* envolvidos no tratamento do cancro do recto, do qual resultou a publicação recente de um artigo de consenso;²⁰ as recomendações foram semelhantes às apresentadas nas *guidelines* da ESMO, apontando a utilização do esquema curto para doentes sem adenopatias (cN0) e classificados em cT3a.

Acompanhando as indicações atrás referidas, verificou-se no nosso trabalho maior percentagem de doentes cN+ no GRUPO 1 e apenas foram incluídos doentes com metastização ao diagnóstico no GRUPO 2.

Em relação à toxicidade e recidiva local após irradiação vários foram os estudos randomizados que abordaram estas questões. O ensaio randomizado da *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22921*⁵ demonstrou que a associação de QT de radiosensibilização à RT neoadjuvante diminui significativamente a falência local comparativamente à RT realizada isoladamente (8,6% vs. 17,1%, $p = 0,002$), embora com toxicidade acrescida



(toxicidade aguda graus 3 e 4 de 13,9% vs. 7,4%, $p < 0,001$). Também o estudo da *Fédération Francophone de Cancérologie Digestive* (FFCD) 9203⁶ mostrou as mesmas conclusões, com taxas de recorrência local de 8,6% vs. 16,5% ($p = 0,004$) e aumento de toxicidade aguda (14,9% vs. 2,9%, $p < 0,001$).

Bujko *et al.*¹³ avaliaram a toxicidade da RQT neoadjuvante em comparação à RT esquema curto, verificando que a toxicidade aguda graus 3 e 4 ocorre com maior frequência nos doentes submetidos ao esquema longo (18,2% vs. 3,2%, $p < 0,001$). O mesmo foi confirmado nos nossos doentes, com uma percentagem significativamente maior de toxicidade graus 3 e 4 durante o tratamento no GRUPO 1.

É de salientar que nos nossos doentes submetidos a RQT a percentagem de ocorrência de toxicidade graus 3 e 4 é inferior às descritas na literatura.^{5,6,13} Este facto pode dever-se à utilização de sistemas de imobilização específicos (*bellyboard*), com posicionamento em decúbito ventral, e à realização de tratamento com a bexiga em repleção, medidas que permitem o afastamento das ansas de intestino delgado da região pélvica. De facto, um maior volume de intestino delgado irradiado está associado a maior toxicidade gastrointestinal e as medidas referidas permitem uma diminuição significativa da dose administrada às ansas de intestino delgado.^{19,21-24} Por outro lado, a utilização de técnica conformacional 3D também contribui para a menor toxicidade do tratamento, técnica que não foi utilizada em todos os doentes dos estudos referidos.

O período de latência entre o final da RQT neoadjuvante e a realização de cirurgia tem importância na obtenção de resposta patológica. O ensaio randomizado Lyon R90-01⁹ mostrou que um aumento desse período de 2 semanas para 6 a 8 semanas está associado a uma melhor resposta clínica e patológica completa, sem aumento de incidência de complicações, morbidade, recorrência local ou sobrevivência. Alguns estudos sugerem que uma espera de 10 a 12 semanas após a RQT poderá ser útil para a maximização da obtenção de resposta patológica, sem aumento significativo da taxa de resposta completa após este intervalo.^{11,14}

Nos doentes submetidos a RT esquema curto, a cirurgia é habitualmente realizada na primeira semana após o final da RT. Na análise interina do estudo Stockholm III¹⁵ verificou-se um maior número de complicações pós-operatórias após o esquema curto nos doentes submetidos a cirurgia entre os 11 e 17 dias, sendo recomendada a sua realização imediatamente após a RT ou diferida por mais que 4 semanas.

A realização de RT esquema curto com cirurgia diferida faz actualmente parte das recomendações internacionais de tratamento de CRLA,¹⁷ sendo o seu papel reservado para doentes com necessidade de realização de RQT sem condições para realização de QT. Aguardam-se os resultados definitivos do estudo randomizado Stockholm III¹⁵ referentes a controlo local e sobrevivências para melhor estabelecimento da utilidade deste esquema terapêutico.

No nosso estudo houve diferenças significativas entre os dois grupos no que diz respeito ao intervalo entre o final da RT e a cirurgia, sendo este superior no GRUPO 1. Este resultado é expectável tendo em conta os tempos preconizados para cada esquema. De notar que no GRUPO 2 é apresentado um máximo de 8 semanas de intervalo entre a RT esquema curto e a cirurgia, que está de acordo com a realização de cirurgia diferida após este tipo de esquema.

É importante realçar ainda que houve uma percentagem significativamente menor de doentes do GRUPO 2 a realizar cirurgia, o que poderá estar relacionado com o facto de apresentarem uma maior idade e pior *performance status*.

Neste estudo não foram identificadas diferenças em termos de complicações pós-operatórias entre os dois esquemas, nomeadamente no que respeita à infecção perineal e à taxa de fístulas. Estes achados corroboram o descrito por Bujko *et al.*^{13,25}

Considerando a resposta à terapêutica neoadjuvante, os estudos EORTC 22921⁵ e FFCD 9203⁶ demonstraram que a associação de QT de radiossensibilização à RT neoadjuvante esquema longo aumenta significativamente a percentagem de respostas patológicas completas obtidas, sendo esta observada em 11% a 16% dos doentes.^{5,6,12,13} No nosso estudo



obtivemos resposta patológica completa em 13,9% dos doentes do GRUPO 1, o que está de acordo com o descrito. De facto, um dos *endpoints* mais precocemente reportado nos estudos que avaliam a terapêutica neoadjuvante no cancro do recto é a percentagem de resposta patológica completa, estando esta associada a melhor controlo loco-regional.^{5,10,11,26-33}

Ngan *et al*¹² e Bujko *et al*^{13,25} mostraram que a utilização de RQT esquema longo aumenta a obtenção de *downstaging* comparativamente à RT esquema curto, com maior percentagem de obtenção de tumores ypT1-2 e com um aumento significativo das respostas patológicas completas. No nosso estudo, embora também se tenha verificado uma resposta loco-regional superior no GRUPO 1, esta foi devido a um maior *downstaging* ganglionar, não se verificando diferenças significativas em termos de *downstaging* tumoral. Quando estratificados de acordo com o estadiamento ypT, não houve diferenças significativas entre os dois grupos, embora a percentagem de respostas patológicas completas tenha sido superior no grupo submetido a RQT (13,9% vs. 6,4%). Por outro lado, a obtenção de uma percentagem superior de RPC nos doentes submetidos a esquema curto em relação à literatura pode dever-se ao maior período de tempo decorrido entre o final da RT e a realização de cirurgia nos nossos doentes.

É importante salientar que a avaliação de *downstaging* ganglionar é realizada pela comparação dos resultados anatomo-patológicos encontrados com o estadiamento realizado por ressonância magnética pélvica antes do início da radioterapia. Embora este exame de estadiamento seja o recomendado para a correcta avaliação do CRLA e que a sua acuidade é aumentada com a utilização de ponderações em difusão, a sua sensibilidade e especificidade na avaliação ganglionar continua a ser subótima, uma vez que a discriminação entre gânglios normais e metastáticos se baseia em critérios dimensionais. Utilizando esses critérios, foram descritas sensibilidades e especificidades deste exame para avaliação ganglionar entre 55-78%.³⁴ A utilização de critérios morfológicos associados a critérios dimensionais pode aumentar

estes valores.³⁴ Deste modo, a avaliação de *downstaging* ganglionar reportada neste trabalho apresenta limitações inerentes aos métodos de estadiamento actualmente recomendados, uma vez que compara o estadiamento ganglionar clínico pré-terapêutica (estabelecido por ressonância magnética) ao estadiamento ganglionar pós-operatório, estabelecido por análise anatomo-patológica.

Dworak *et al* descreveu a resposta microscópica do carcinoma do recto à terapêutica neoadjuvante, tendo estabelecido uma escala que classifica a regressão tumoral em graus que variam de 0 a 4, onde 0 corresponde à ausência de resposta e 4 a uma resposta completa, com ausência de células tumorais viáveis.¹⁶ A obtenção de um maior GRT tem sido associada a um melhor controlo local.^{10,35,36} Neste estudo foi possível observar diferenças significativas entre os dois grupos após estratificação de acordo com o GRT de Dworak, verificando-se uma maior percentagem de GRT 2-3 e GRT 4 nos doentes do Grupo 1.

Analisando os resultados dos doentes submetidos a RQT esquema longo, podemos observar que a obtenção de uma melhor resposta à terapêutica tem influência na obtenção de margens de ressecção livres, avaliada de acordo com o estadiamento patológico TNM/AJCC ou o GRT de Dworak. Este resultado pode ter impacto no controlo loco-regional destes doentes, o que pode contribuir para os melhores resultados na análise de sobrevivência verificados nos doentes com melhor resposta em diferentes estudos.^{10,11}

Os doentes submetidos a RQT esquema longo foram mais frequentemente submetidos a QT adjuvante do que os doentes que realizaram RT esquema curto. A maior idade e pior *performance status* dos doentes do GRUPO 2 pode justificar esta opção, uma vez que a presença de co-morbilidades pode constituir um critério de selecção para realização de esquema curto, não associado a QT.

Uma das limitações do presente estudo prende-se com o facto de se tratar de um trabalho observacional, não existindo randomização entre os grupos. O esquema de radioterapia utilizado foi escolhido de acordo com características do doente e estadiamento



da doença, não sendo deste modo os grupos comparados sobreponíveis no que respeita à idade, *performance status* e estadiamento ganglionar inicial. Deste modo, os resultados obtidos neste estudo devem ser interpretados tendo em conta o viés de selecção inerente ao tipo de estudo realizado.

CONCLUSÃO

Na avaliação dos nossos doentes com CRLA verificou-se uma resposta à terapêutica neoadjuvante significativamente superior nos doentes submetidos a RQT esquema longo, quando comparada com a RT esquema curto. Uma melhor resposta à terapêutica, avaliada segundo o estadiamento TNM e pelo GRT

de Dworak, mostrou estar associada a maior percentagem de ressecções curativas, considerando apenas os doentes submetidos a RQT esquema longo.

A melhor resposta observada nos doentes que realizaram RQT esquema longo esteve associada a uma toxicidade aguda significativamente superior, que foi possível controlar adequadamente, sem diminuição da adesão à terapêutica.

É importante ter em conta que este estudo não é randomizado, uma vez que as indicações estabelecidas para a realização de cada um dos esquemas utilizados não são totalmente sobreponíveis. Assim, e tendo em conta que se trata de um estudo observacional, alguns dos resultados obtidos podem ser influenciados pelo viés de selecção inerente ao facto de se tratar de um estudo observacional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer* **49**, 1374–403 (2013).
2. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N. Engl. J. Med.* **336**, 980–7 (1997).
3. Folkesson, J. *et al.* Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J. Clin. Oncol.* **23**, 5644–50 (2005).
4. Kapiteijn, E. *et al.* Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **345**, 638–46 (2001).
5. Bosset, J.-F. *et al.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **355**, 1114–23 (2006).
6. 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.* **24**, 4620–5 (2006).
7. Sauer, R. *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **351**, 1731–40 (2004).
8. 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.* **30**, 1926–33 (2012).
9. Francois, Y. *et al.* 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.* **17**, 2396 (1999).
10. Rödel, C. *et al.* Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J. Clin. Oncol.* **23**, 8688–96 (2005).
11. Kalady, M. F. *et al.* Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann. Surg.* **250**, 582–9 (2009).
12. 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.* **30**, 3827–33 (2012).
13. 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.* **93**, 1215–23 (2006).
14. Sloothaak, D. a M. *et al.* Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br. J. Surg.* **100**, 933–9 (2013).
15. Pettersson, D. *et al.* Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br. J. Surg.* **97**, 580–7 (2010).
16. Dworak, O., Keilholz, L. & Hoffmann, a. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int. J. Colorectal Dis.* **12**, 19–23 (1997).
17. Glimelius, B., Tiret, E., Cervantes, A. & Arnold, D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **24 Suppl 6**, vi81–8 (2013).



18. Lam, V. W. T. *et al.* A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. 101–108 (2014). doi:10.1111/hpb.12083
19. NCCN. Practice Guidelines in Oncology – Rectal Cancer – NCCN 3.2014. (2014). at <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf>
20. van de Velde, C. J. H. *et al.* EURECCA colorectal: multidisciplinary mission statement on better care for patients with colon and rectal cancer in Europe. *Eur. J. Cancer* **49**, 2784–90 (2013).
21. Gunnlaugsson, A. *et al.* Dose-volume relationships between enteritis and irradiated bowel volumes during 5-fluorouracil and oxaliplatin based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Acta Oncol.* **46**, 937–44 (2007).
22. Baglan, K., Frazier, R. & Yan, D. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. ... *J. Radiat. ...* **52**, 176–183 (2002).
23. Tho, L. M. *et al.* Acute small bowel toxicity and preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: Investigating dose–volume relationships and role for inverse planning. *Int. J. Radiat. Oncol.* **66**, 505–513 (2006).
24. Gallagher, M. & Brereton, H. A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. ... *J. Radiat. ...* **12**, (1986).
25. Bujko, K. *et al.* Postoperative complications in patients irradiated pre-operatively for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs chemoradiation. *Colorectal Dis.* **7**, 410–6 (2005).
26. Conde, S. *et al.* Impact of neoadjuvant chemoradiation on pathologic response and survival of patients with locally advanced rectal cancer. *Reports Pract. Oncol. Radiother.* **15**, 51–59 (2010).
27. Collette, L. *et al.* 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 Rad. *J. Clin. Oncol.* **25**, 4379–86 (2007).
28. Fernández-Martos, C. *et al.* Preoperative uracil, tegafur, and concomitant radiotherapy in operable rectal cancer: a phase II multicenter study with 3 years' follow-Up. *J. Clin. Oncol.* **22**, 3016–22 (2004).
29. Kim, N. K. *et al.* Oncologic outcomes after neoadjuvant chemoradiation followed by curative resection with tumor-specific mesorectal excision for fixed locally advanced rectal cancer: Impact of postirradiated pathologic downstaging on local recurrence and survival. *Ann. Surg.* **244**, 1024–30 (2006).
30. Park, I. J. *et al.* Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J. Clin. Oncol.* **30**, 1770–6 (2012).
31. Valentini, Vi. *et al.* Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. *Int. J. ...* **53**, 664–674 (2002).
32. Janjan, N. a. *et al.* Improved Overall Survival Among Responders to Preoperative Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer. *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials* **24**, 107–112 (2001).
33. Crane, C. H. *et al.* The addition of continuous infusion 5-FU to preoperative radiation therapy increases tumor response, leading to increased sphincter preservation in locally advanced rectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* **57**, 84–89 (2003).
34. Lambregts, D. M. J. & Beets-Tan, R. G. H. Optimal imaging staging of rectal cancer. *EJC Suppl.* **11**, 38–44 (2013).
35. Hermanek, P., Merkel, S. & Hohenberger, W. Prognosis of Rectal Carcinoma after Multimodal Treatment : ypTNM Classification and Tumor Regression Grading Are Essential. **566**, 559–566 (2013).
36. Arredondo, J. *et al.* Prognosis Factors for Recurrence in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer Preoperatively Treated With Chemoradiotherapy and Adjuvant Chemotherapy. *Dis. Colon Rectum* **56**, 416–421 (2013).

Correspondência:

JOÃO CASALTA-LOPES
e-mail: joao.casalta@gmail.com

Data de recepção do artigo:

16/09/2014

Data de aceitação do artigo:

19/01/2016

