

Resposta patológica completa ao tratamento neoadjuvante como fator prognóstico para pacientes com câncer de reto

Pathologic complete response to neoadjuvant treatment as a prognostic factor for patients with rectal cancer

Fernanda Borges Silva Ferreira¹, Claudia Vaz de Melo Sette, Damila Cristina Trufelli, Felipe José Silva Melo Cruz, Auro del Giglio

| Resumo

Objetivo: Analisar a presença de resposta patológica completa (RPC) como fator prognóstico para sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) e avaliar se há algum fator preditivo para RCP após realização de tratamento neoadjuvante em pacientes com câncer de reto localmente avançado. **Métodos:** Estudo retrospectivo de pacientes admitidos no hospital Mário Covas no período de 01/01/2009 a 01/04/2014, com diagnóstico de câncer de reto localmente avançado. Foram coletados dados demográficos, clínicos e patológicos dos prontuários dos pacientes incluídos. As informações obtidas foram submetidas à análise estatística. **Resultados:** Foram incluídos 91 pacientes. Verificou-se melhor prognóstico, com aumento de SLP em pacientes com RCP após neoadjuvância, e linfonodos negativos no estadiamento patológico. Não houve associação entre essas características e aumento de SG. Nenhuma variável mostrou ser fator preditivo de RPC. **Conclusão:** A casuística apresentada demonstrou que RCP pós-tratamento neoadjuvante para câncer de reto localmente avançado é fator prognóstico em relação a SLP.

| Abstract

Objective: The role of pathological complete response (Pcr) as a prognostic factor for overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) and evaluate if there is any predictor of pathologic complete response after neoadjuvant treatment completion in patients with locally advanced rectal cancer. **Methods:** Retrospective study of patients admitted in the hospital Mario Covas from 01/01/2009 to 04/01/2014, diagnosed with locally advanced rectal cancer. We collected demographic, clinical and pathological data of medical records of patients included. The information obtained was submitted to statistical analysis. **Results:** During the study period 91 patients was included and PCR after neoadjuvant therapy and negative lymph nodes during the pathological staging was associated with better PFS. There was no association between these characteristics and increased in OS. No variable was found to be predictive of PCR. **Conclusion:** The series presented demonstrated that complete post-neoadjuvant pathological response for locally advanced rectal cancer is a prognostic factor for progression-free survival (PFS).

| Palavras-chave

Neoplasia de reto, tratamento neoadjuvante, quimiorradioterapia, valor preditivo, prognóstico.

| Keywords

Rectal cancer, neoadjuvant treatment, predictive value, chemoradiotherapy, prognosis.

Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil; Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, SP, Brasil.

¹Autor correspondente | Avenida Príncipe de Gales, 821 – Príncipe de Gales – CEP: 09060-650 – Santo André, SP, Brasil | Telefone: (11) 4993 – 5400 | E-mail: fernandabor-gessilvaferreira@yahoo.com.br

| Introdução

O câncer colorretal é o terceiro mais frequente diagnosticado no Brasil. Em 2014, foram estimados 32.600 novos casos de câncer de reto no Brasil (15.070 casos em homens; 17.530 casos em mulheres).¹ A sobrevida média global em cinco anos é de 55%.²

Algumas informações sobre a patologia devem ser avaliadas no câncer colorretal como preditoras de resposta ao tratamento, sendo elas: tamanho e grau tumoral, profundidade e extensão da lesão, número de linfonodos comprometidos pela neoplasia, presença ou não de metástases a distância, invasão linfovascular e/ou perineural, status das margens proximais, distais e circunferenciais tumorais.³

A principal modalidade de tratamento para câncer de reto localmente avançado (doença ressecável, não metastática) é o tratamento neoadjuvante, baseado em quimioterapia e radioterapia concomitantes, devendo ou não estar associado a quimioterapia adjuvante; com esta abordagem, aumentam as chances de cirurgia conservadora com maior probabilidade de preservação esfinteriana, permitindo também tratamento inicial de doença micrometastática e aumento das taxas de resposta patológica completa.⁴

A RPC pode ser definida como ausência de tumor invasivo residual e ausência de linfonodos comprometidos em espécie cirúrgica. Um recente estudo retrospectivo de 725 pacientes demonstrou que RCP ao tratamento neoadjuvante se correlacionou com resultados persistentes a longo prazo. Taxas de sobrevida livre de recorrência ao longo de cinco anos foram 90.5%, 78.7% e 58.5% em pacientes com resposta completa, intermediária e pobre, respectivamente ($p < .001$).⁵

Assim, realizamos um estudo retrospectivo cujos objetivos foram analisar a presença de RPC como fator prognóstico para SG e SLP e avaliar se há algum fator preditivo para resposta patológica completa após realização de tratamento neoadjuvante em pacientes com câncer de reto localmente avançado.

| Metodologia

Pacientes

Estudo retrospectivo em que foram extraídos os dados dos prontuários de pacientes diagnosticados com câncer de reto localmente avançado não metastático, no período de 01/01/2009 a 01/04/2014, atendidos consecutivamente no Serviço de Oncologia do Hospital Estadual Mário Covas e que foram submetidos a tratamento neoadjuvante baseado em quimiorradioterapia. Pacientes com metástase à distância ao diagnóstico e que não realizaram cirurgia após tratamento neoadjuvante foram excluídos. A análise do perfil epidemiológico e

identificação dos fatores prognósticos foram realizadas em toda casuística.

Características avaliadas

No presente trabalho analisamos características específicas dos pacientes submetidos a quimiorradioterapia neoadjuvante. São elas: idade, sexo, co-morbidades, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), quimioterapia adjuvante com/sem oxaliplatina, realização de quimioterapia adjuvante completa/incompleta, ocorrência de progressão de doença e/ou óbito, grau tumoral, presença de alteração no marcador tumoral pré cirurgia, linfonodos comprometidos no estadiamento patológico, presença de resposta completa após neoadjuvância.

Tratamento

O tratamento realizado consistiu em neoadjuvância com radioterapia concomitante a quimioterapia (fluorouracil + leucovorin), seguidos de cirurgia (retossigmoidectomia e/ou amputação do reto), podendo ser ou não realizada quimioterapia adjuvante (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatina) a depender do estadiamento inicial do tumor.

Análise estatística

Variáveis contínuas foram descritas através da média e do desvio padrão ou da mediana e valores mínimo e máximo. Já variáveis categorizadas foram descritas através de frequências absolutas e relativas. Comparações da frequência de um fenômeno entre grupos de variáveis foram realizadas com aplicação do teste do qui-quadrado. Já para comparações entre variáveis qualitativas e quantitativas foi utilizado os testes t-Student ou ANOVA. Para as análises de sobrevivência livre de progressão de doença e global foi utilizado o método de Kaplan-Meier. As pacientes foram censuradas na data do evento (óbito e/ou progressão) ou do último contato. A comparação entre as curvas foi realizada utilizando-se o teste de Log-Rank. Todas as análises foram realizadas com o auxílio do programa SPSS® versão 17.0 (SPSS® Inc.; Illinois, EUA). Em todas as comparações foi estabelecido um erro α ou tipo I com valor menor ou igual a 5% ($p < 0,05$).

| Resultados

Um total de 91 pacientes foram identificados com câncer de reto localmente avançado e receberam quimiorradioterapia neoadjuvante. Destes, 48 (52,7 %) pacientes eram do sexo feminino, e 43 (47,3 %) do sexo masculino. A mediana de idade dos pacientes foi de 62 anos, variando entre 18 a 89 anos. As características clínicas e patológicas estão descritas nas tabelas 1 e 2 respectivamente.

Tabela 1. Análise descritiva das características clínicas de todos os pacientes incluídos

Característica	Total (N = 91) N (%)
Comorbidades	
Sim	50 (54,9 %)
Não	41 (45,1 %)
ECOG	
0	60 (65,9 %)
1	25 (27,5 %)
2	4 (4,4 %)
3	2 (2,2 %)
Quimioterapia adjuvante	
Com oxaliplatina	28 (45,2 %)
Sem oxaliplatina	34 (54,8 %)
Quimioterapia adjuvante	
Completa	70 (88,6 %)
Incompleta	9 (11,4 %)
Elevação de CEA (pré cirurgia)	
Sim	32 (35,2 %)
Não	59 (64,8 %)
Progressão de doença	
Sim	31 (34,1 %)
Não	60 (65,9 %)
Óbito	
Sim	17 (18,7 %)
Não	74 (81,3 %)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG 0: paciente ativo, assintomático; ECOG 1: paciente tem sintomas da doença porém realiza suas atividades sozinho; ECOG 2: paciente com sintomas da doença mas passa menos que 50% de seu tempo acamado; ECOG 3: paciente com sintomas da doença e passa mais que 50% de seu tempo acamado; CEA: antígeno carcinoembrionário.

Após análise realizada nessa casuística, nenhuma das características avaliadas mostrou ser fator preditivo de resposta patológica completa (RPC).

Em relação à sobrevida livre de progressão (SLP), foi observado que pacientes com linfonodos negativos verificados no estadiamento patológico (pN0), apresentaram maior SLP (73,2 %) em relação aos pacientes com linfonodos positivos (SLP: 38,7 %), estatisticamente significativa ($p = 0,001$), como mostra a figura 1.

Tabela 2. Análise descritiva das características patológicas de todos os pacientes incluídos

Característica	Total (N = 91) N (%)
Grau Histológico	
Bem diferenciado	25 (27,5 %)
Mod. diferenciado	63 (69,2 %)
Pouco diferenciado	3 (3,3 %)
Estadio clínico tumor (cT)	
cTx	5 (5,7 %)
cT2	2 (2,3 %)
cT3	47 (53,4 %)
cT4	34 (38,6 %)
Estadio clínico tumor (cN)	
cN0	12 (13,6 %)
cN1	13 (14,8 %)
cN2	8 (9,1 %)
cNX	55 (62,5 %)
Resposta Patológica Completa	
Sim	14 (16,1 %)
Não	73 (83,9 %)
Estadio patológico (ypT)	
ypT0	14 (16,1 %)
ypT1	2 (2,3 %)
ypT2	19 (21,8 %)
ypT3	42 (48,3 %)
ypT4	10 (11,5 %)
Estadio patológico (ypN)	
ypN0	49 (56,3 %)
ypN1	25 (28,7 %)
ypN2	9 (10,3 %)
ypNX	4 (4,6 %)

Pacientes com resposta patológica completa pós tratamento neoadjuvante demonstraram maior SLP (100%) em relação aos pacientes que se apresentaram com doença residual (SLP: 49,1 %), se mostrando estatisticamente significativa ($p = 0,015$), como pode ser avaliado na figura 2.

Em relação à sobrevida global (SG), nenhum fator foi associado com aumento ou diminuição da mesma.

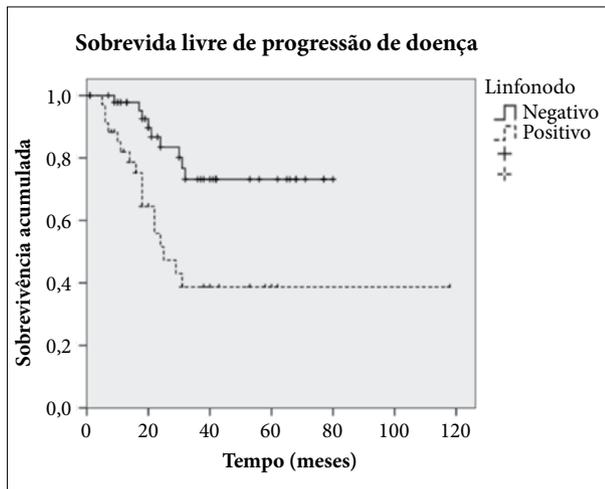


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier demonstrando a sobrevida livre de progressão de doença para pacientes com linfonodo positivo e negativo no estadiamento patológico.

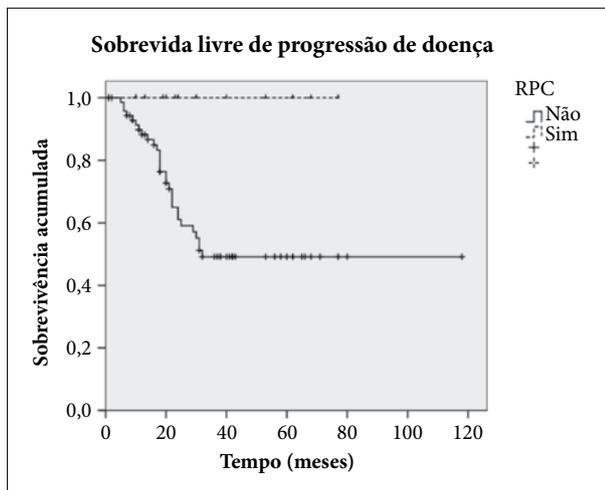


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier demonstrando a sobrevida livre de progressão de doença em pacientes com presença ou ausência de resposta patológica completa (RPC).

| Discussão

O tratamento neoadjuvante é o tratamento de escolha para o câncer de reto localmente avançado, a fim de reduzir a possibilidade de recorrência local e sistêmica. O mesmo se baseia em quimiorradioterapia a ser realizada antes da cirurgia. Este tratamento multimodal permitiu uma melhoria das taxas de controle local como mostraram vários estudos na literatura, os quais relataram uma taxa de RPC de 15% -27%, após

tratamento neoadjuvante, traduzindo-se também em melhora de sobrevida.⁶ Comparando os resultados do presente estudo, o qual mostrou uma taxa de resposta patológica completa de 16,1 %, podemos dizer que o mesmo condiz com a literatura estudada.⁷

Os pacientes com RPC têm um prognóstico melhor, com melhora nas taxas de sobrevivência. Isso pode ser comprovado em um estudo de coorte retrospectivo de 725 pacientes, avaliados entre 2007 e 2011. Os mesmos foram divididos entre RPC ou não RPC, e seguidos por 26 meses. RPC foi avaliada em 23,8 % dos pacientes, dos quais apenas 1,4 % apresentaram recidiva local.⁸

No presente estudo a casuística coletada em hospital público de referência em oncologia, com alta porcentagem de casos com doença localmente avançada nos permite observar que os dados obtidos foram semelhantes aos da literatura, já que na análise realizada, a RPC se mostrou como um imponente fator prognóstico para SLP. Em todos os pacientes que apresentaram RCP, nenhum apresentou progressão de doença ao longo do período de seguimento.

Sabe-se também que o número de linfonodos examinados é um fator prognóstico bem estabelecido em pacientes com câncer de reto. Estudos demonstram que a presença de linfonodos comprometidos pela neoplasia, em uma análise no estadiamento patológico, tem associação significativa com maiores taxas de recidiva local, e que a incapacidade para examinar um número suficiente de linfonodos pode levar à não identificação de linfonodos metastáticos e, portanto, a um pior prognóstico.⁹⁻¹⁴ Essa afirmação pôde ser exemplificada na casuística do presente estudo, no qual os pacientes que possuíam linfonodos comprometidos durante o estadiamento patológico, apresentaram menor sobrevida livre de doença (SLP) e pior prognóstico.

As limitações encontradas neste estudo foram inerentes de um estudo retrospectivo: dificuldade em descobrir datas das cirurgias de alguns pacientes, as quais não foram anotadas em prontuário, fazendo com que os pacientes fossem dessa forma retirados do estudo; perda de seguimento de alguns pacientes; pequeno tempo de seguimento dos pacientes, associado à pequena amostra dos mesmos. Além disso, devido ao fato de a associação entre RPC e SLP ter sido muito forte na análise univariada (não houve progressão de doença em nenhum dos pacientes que apresentaram RPC), matematicamente não foi possível incluir esta variável num modelo de regressão multivariada.

| Conclusões

Deste modo podemos concluir que nos pacientes avaliados com câncer de reto localmente avançado, a RPC pós tratamento neoadjuvante foi o principal fator prog-

nóstico para aumento de SLP, assim como a ausência de linfonodos comprometidos no estadiamento patológico. Não foi encontrado nenhum fator preditivo de RPC no presente estudo e nenhum dos fatores analisados mostraram aumento de SG.

| Referência bibliográfica

1. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA; 2014.
2. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *The Lancet*. 1986; 1(8496):1479–1482.
3. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *The Lancet*. 2009; 373(9666): 811–820.
4. [No authors listed]. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med*. 1985; 312:1465–1472.
5. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst*. 1988; 80:21–29.
6. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 1990; 264:1444–1450.
7. Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC. For patients with Dukes' B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of 6 or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer*. 1998; 83:666–672.
8. Cianchi F, Palomba A, Boddi V, et al. Lymph node recovery from colorectal tumor specimens: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. *World J Surg*. 2002; 26:384–389.
9. Sarli L, Bader G, Iusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2005; 41:272–279.
10. Rödel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jul;13(7):679–87.
11. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27:3109–3116.
12. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29:2773–2780.
13. Glynne-Jones R, Kronfli M (2011) Locally advanced rectal cancer: a comparison of management strategies. *Drugs* 71: 1153–1177.
14. Palma P, Conde-Muñoz R, Rodríguez-Fernández A, et al. (2010) The value of metabolic imaging to predict tumour response after chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol* 5: 119.