

O que há de novo em tratamento neoadjuvante em câncer de reto?

What's new in neoadjuvant therapy for rectal cancer?

Alexander Mol Papa¹, Theara Cendi Fagundes², Munir Murad Júnior³, Paulo Henrique da Costa Diniz⁴ e Cristina Barbosa Leite Pirfo⁵

¹ Oncologista Clínico - Cenatron, Núcleo de Hematologia, Hospital Vera Cruz, Hospital Life Center, Hospital das Clínicas (UFMG), Hospital Nossa Senhora das Dores (Itabira) e Hospital Mater Dei (molpapa@hotmail.com)

^{2,3,4,5} Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais/ Ambulatório Borges da Costa

➤ PALAVRAS CHAVE

Câncer de reto, neoadjuvância, quimioterapia em câncer de reto, drogas alvo em câncer de reto

➤ KEYWORDS

Rectal cancer, neoadjuvant therapy, chemotherapy in rectal cancer, target therapy in rectal cancer

■ RESUMO

O tratamento neoadjuvante em câncer de reto se configura uma terapêutica multimodal que têm demonstrado benefícios principalmente em controle local, sobrevida livre de doença e taxa de preservação de esfíncter. Esta revisão objetiva discutir os estudos mais importantes que envolvem quimioterápicos e drogas alvo e sua repercussão clínica neste cenário potencialmente curativo.

■ ABSTRACT

The neoadjuvant treatment in rectal cancer is configured as a multimodal therapy that has demonstrated benefits particularly in local control, disease-free survival, rate of sphincter preservation. This review discusses the main studies involving chemotherapy and drug target and its clinical consequences in this scenario of a potentially curative disease.

■ INTRODUÇÃO

O câncer colorretal configura uma neoplasia de importância mundial, representando, em termos de incidência no mundo, a terceira causa mais comum de câncer em homens e a segunda em mulheres. As estimativas no Brasil para o ano de 2012 são de 14.180 casos novos em homens e 15.960 casos novos em mulheres o que corresponde respectivamente a 7,3% e 8,4% de incidência considerando todos os cânceres com exceção do câncer de pele não melanoma.¹ As estatísticas norte-americanas mostram para o ano de 2011 uma incidência de câncer de reto, em ambos os sexos, de 39.870 casos novos. Estimam-se, para o mesmo período, 49.380 mortes devido ao câncer colorretal². Apesar disto, tem-se observado

uma redução na mortalidade de câncer de reto de mais de 35% no período de 1990 a 2007³. Esta redução pode ser atribuída à utilização de métodos de rastreamento mais eficazes na detecção precoce da doença e a melhores modalidades de tratamento⁴.

O tratamento cirúrgico é o principal tratamento curativo para o câncer de reto⁵. As modalidades cirúrgicas de tratamento de câncer de reto se dividem em ressecções locais como a ressecção transanal que pode ser feita por via cirúrgica ou por colonoscópio. A excisão total do mesorreto consiste na retirada do tecido gorduroso que envolve o reto, e linfonodos associados com preservação de nervos hipogástricos e idealmente se acompanha da ressecção anterior do reto. Na ressecção abdominoperineal, também é feita excisão total do mesorreto, porém devido à impossibilidade de preservação de esfíncter,

➤ ENVIADO: 19/03/2012 | APROVADO: 02/10/2012

resulta no emprego de colostomia permanente a depender da extensão e localização tumoral distal ⁶.

A divisão anatômica do reto é feita em três regiões a partir da borda anal sendo classificado desta forma como reto baixo até 3-6 cm da borda anal, reto médio 5-6 a 8-10 cm da borda anal e reto alto 8-10 a 12-15 cm da borda anal, tal divisão deve considerar que a porção retroperitoneal do intestino grosso atinja a localização de 12 cm da borda anal⁷.

Esta distinção anatômica é importante, pois o câncer de reto superior pode ser considerado como parte do câncer do cólon, compartilha comportamento biológico semelhante podendo se submetido à mesma estratégia terapêutica: em 80% dos casos é tratado radicalmente por cirurgia no momento do diagnóstico com ressecção da porção intestinal acometida, recorrência loco regional é mais rara; e usualmente se dissemina para locais distantes como linfonodos, fígado e pulmão. O câncer de reto médio e baixo inclui a neoplasia de região extra peritoneal do reto. Ele recorre no local da lesão primária em 5% dos casos no período de 5 anos, quando feito excisão total do mesorreto⁸ esta taxa pode chegar a 1% em 3 anos quando antecedida por radioterapia pré-operatória⁹. O câncer de reto médio e baixo que apresenta tamanho tumoral T3 ou T4 ou linfonodo positivo é definido como câncer de reto localmente avançado, o tratamento de quimioirradiação neoadjuvante nestes casos é útil para promover redução tumoral ¹⁰.

■ DISCUSSÃO

No câncer de reto o tratamento de quimioirradiação inicialmente era realizado no pós-operatório. Um estudo do grupo German Rectal Cancer Study se propôs a comparar os efeitos da quimioirradiação neoadjuvante no **câncer de reto** estadio II e III tendo como objetivo primário sobrevida global. Foram randomizados 421 pacientes para tratamento pré-operatório de quimioirradiação e 402 pacientes para tratamento pós-operatório. O tratamento pré-operatório consistiu em radioterapia com 5040 cGy em frações diárias de 180cGy, e quimioterapia infusional com fluorouracil por 120 horas na dose de 1000mg/m² de superfície corporal durante a primeira e quinta semanas de radioterapia. A cirurgia foi realizada 6 semanas após este tratamento. A quimioirradiação foi feita de forma idêntica no grupo de tratamento pós-operatório com exceção de um boost de 540cGy. Em pacientes avaliados antes da neoadjuvância como candidatos a cirurgia abdomino-perineal pelo cirurgião, a taxa de cirurgia com

preservação de esfíncter foi maior que o dobro após a quimioirradiação em tumores de reto baixo. No grupo pré-operatório 39% realizaram cirurgia com preservação de esfíncter e no pós-operatório 19% (P=0,04). O estudo não encontrou diferença em sobrevida global no grupo submetido a neoadjuvância. A sobrevida global em 5 anos foi de 76% no grupo experimental e 74 % no tratamento adjuvante (P 0.8). Também não foi encontrada diferença entre as taxas de recidiva à distância. A recorrência local foi significativamente reduzida no tratamento pré-operatório 6% *versus* 13 % (P=0.01) . A toxicidade aguda grau 3 e 4 ocorreu em 27% nos pacientes submetidos a neoadjuvância e 40% dos pacientes no grupo de tratamento pós-operatório. Embora não aumentando a sobrevida global estes resultados de melhor controle local, menor toxicidade e maior índice de preservação de esfíncter favoreceram o emprego de tratamento neoadjuvante no câncer de reto⁵.

O estudo NSABP R-03 tentou definir qual seria o melhor tempo de realizar quimioirradiação: se pré-operatório ou após a cirurgia no câncer de reto. Foram randomizados 267 pacientes com adenocarcinoma de reto estágio II e III, sendo que destes, 123 se submeteram ao tratamento neoadjuvante, 131 ao tratamento adjuvante e 11 foram considerados ineligíveis. Os objetivos primários foram sobrevida livre de doença e sobrevida global, outros objetivos foram melhora de recorrência local e taxa de preservação de esfíncter. O tratamento consistiu em quimioterapia utilizando fluorouracil e leucovorin e radioterapia com 4.5 Gy em 25 frações e um boost de 5.4Gy. A cirurgia foi realizada após 8 semanas de quimioirradiação no grupo submetido a neoadjuvância. Os resultados em 5 anos mostraram uma sobrevida livre de doença de 64,7% no grupo pré-operatório *versus* 53,4% no pós-operatório (P=0.011) e sobrevida global 74,5% *versus* 65,6% (P=0.065) respectivamente. O trabalho demonstrou maior taxa de sobrevida livre de doença para o grupo da neoadjuvância, sem entretanto demonstrar diferença estatisticamente significativa em sobrevida global ¹¹.

■ PAPEL DA OXALIPLATINA NA NEOADJUVÂNCIA

Um estudo fase 3 prospectivo randomizado ACCORD 12/0405-Prodige2 comparou tratamento neoadjuvante com capecitabina associada à radioterapia e capecitabina e dose intensificada de radioterapia mais oxaliplatina com o objetivo primário de avaliar taxa de resposta patológica completa na peça operatória. Foram randomizados 299 pacientes para tratamento com capecitabina 800mg/m² dose total em duas tomadas diárias, cinco dias por semana concomitante com radioterapia 45 Gy em 25 frações (Cap 45) e 299 pacientes foram tratados com capecitabina na mesma dose e oxaliplatina 50mg/m² uma vez por semana associado a radioterapia 50 Gy/25 frações (Capox 50). O estudo mostrou toxicidade grau 3 e 4 em 10,9% do grupo Cap 45 e 25,4% em Capox 50, este aumento de incidência de toxicidade grau 3 e 4 foi

■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais/
Ambulatório Borges da Costa
Avenida Alfredo Balena, 110 – Santa Efigênia
Belo Horizonte - Minas Gerais
CEP 30130-100

atribuído principalmente a diarreia (3,2 *versus* 12,6%). Diferença entre taxas de controle local, recorrência, sobrevida e toxicidade tardia não foram estatisticamente significativas, todavia é necessário considerar o curto período de análise do estudo para estas variáveis. Taxas de resposta patológica completa foram encontradas em 13,9% do grupo Cap45 e 19,2% no Capox50 (P=0,09), entretanto no grupo experimental a dose recebida de radioterapia foi maior, podendo justificar tal fato. A taxa de margens cirúrgica circunferencial positivas (entre 0 e 2) foi 19,3% com Cap 45 e 9,9% com Capox50 (P=0,02). Este estudo demonstrou ausência de benefício no uso de oxaliplatina como radio sensibilizante em neoadjuvância associado a aumento de toxicidade aguda¹².

O estudo STAR-01 também mostrou resultado negativo com uso de oxaliplatina em neoadjuvância de reto, 747 pacientes com adenocarcinoma de reto médio e baixo foram randomizados para tratamento radioterápico com 50.4 Gy em 28 frações diárias, concomitante a quimioterapia com fluorouracil infusional 225mg/m² isolado (grupo A, n=379) ou fluorouracil mais oxaliplatina (60mg/m² semanal por 6 semanas (grupo B n=368) . O objetivo primário do estudo foi analisar benefício em sobrevida global com acréscimo de oxaliplatina. A cirurgia foi planejada 6 a 8 semanas após a quimiorradiação. Toxicidade aguda foi uma razão de descontinuidade de tratamento em 4% dos pacientes do grupo A e 7% dos pacientes do grupo B. A incidência global de efeitos adversos grau 3 e 4 durante a neoadjuvância foi 24% com oxaliplatina *versus* 8% em fluorouracil isolado, sendo as principais causas diarreia, radiodermatite e astenia. As taxas de resposta patológica completa foram iguais, 16% nos dois grupos. As taxas de ressecção abdominoperineal foram similares. A adição de oxaliplatina à radioterapia não teve efeito em resposta no tumor primário nem em linfonodos regionais¹³.

Outro estudo fase 3 randomizado CAO/ARO/AIO-04 avaliou quimiorradiação pré-operatória associada a oxaliplatina, seguido por excisão total do mesorreto, tendo como objetivo primário sobrevida livre de doença e objetivos secundários toxicidade, aderência e resposta histopatológica. Foram alocados 623 pacientes para o grupo controle que recebeu radioterapia 50,4 Gy mais fluorouracil infusional na dose 1000mg/m² nos dias 1-5 e 29-33, seguido por cirurgia e adjuvância com quatro ciclos de fluorouracil em bolus 500mg/m² dias 1-5 e 29. No grupo experimental 613 pacientes realizaram radioterapia na mesma dose combinado com fluorouracil infusional 250mg/m² dias 1-14 e 22-35 e oxaliplatina 50mg/m² dias 1,8,22 e 29, seguido de cirurgia e mais 8 ciclos adjuvantes de oxaliplatina 100mg/m² dias 1 e 15, leucovorin 400mg/m² dia 1 e 15 e fluorouracil infusional 2400mg/m² dias 1-2 e 15-16 (período total de 4 meses). Toxicidade grau 3 e 4 ocorreu em 23% dos pacientes no grupo experimental e 20% no grupo controle, dentre estes

eventos adversos os principais foram diarreia, náusea e vômitos. Resposta patológica completa foi encontrada em 17% dos pacientes do grupo oxaliplatina e 13% do grupo fluorouracil isolado (p=0,038). O estudo até o momento não encontrou diferença significativa de sobrevida livre de recorrência entre os grupos, maior seguimento mostrou-se necessário para uma possível diferença¹⁴.

Um ensaio clínico fase 3 ainda não publicado NSAPB-R04 possui com objetivos primários avaliar taxa de recorrência local na quimiorradiação pré-operatória em grupos recebendo capecitabina *versus* fluorouracil endovenoso contínuo e taxa de recorrência local em pacientes recebendo fluoropirimidina com oxaliplatina *versus* sem oxaliplatina. Radioterapia na dose de 4500 cGy em 25 frações mais um boost de 540cGy a 1080cGy concomitante aos seguintes grupos: 1) fluorouracil 225mg/m² infusão contínua 5 dias na semana, 2) fluorouracil 225mg/m² 5 dias na semana associado a oxaliplatina 50mg/m² 1 vez na semana por 5 semanas, 3) capecitabina 825mg/m² BID 5 dias na semana e 4) capecitabina 825mg/m² BID 5 dias na semana e oxaliplatina 50mg/m² 1 vez na semana por 5 semanas. Até o momento o estudo não mostrou diferença estatisticamente significativa em resposta patológica completa 20,9 *versus* 19,1 (P0,46), cirurgia com preservação de esfíncter 60,4 *versus* 63,6 (P0,28) ou redução tumoral 19,2 *versus* 23 (0,48), os primeiros valores correspondem ao grupo com oxaliplatina. A toxicidade foi significativa no grupo com oxaliplatina 6,6% *versus* 15,4% (P<0,0001)¹⁵.

■ PAPEL DO IRINOTECANO NA NEOADJUÂNCIA

Outro quimioterápico que tem ação consagrada em câncer colorretal metastático, o irinotecano, foi estudado em neoadjuvância em um estudo fase II, do Radiation Oncology Group Trial 0012. O objetivo primário do estudo foi avaliar resposta patológica completa e objetivos secundários toxicidade aguda e tardia. Os pacientes com câncer de reto T3/T4 localizado a 9 cm da borda anal foram randomizados para tratamento em dois grupos. No grupo 1 52 pacientes receberam infusão contínua de fluorouracil 225mg/m²/dia, durante 7 dias na semana, mais radioterapia pélvica na dose de 45.6 a 1.2Gy BID, e um boost de 9.6 Gy para T3 e 14.4 Gy para T4; no grupo 2, 54 pacientes foram tratados com fluorouracil em infusão contínua 225mg/m² por dia de segunda a sexta associado a irinotecano 50mg/m² uma vez por semana por 4 semanas, mais radioterapia pélvica na dose de 45 Gy (1.8 Gy/dia com um boost de 5.4 Gy para T3 e 9Gy para T4. A cirurgia foi realizada no tempo médio de 7 semanas após quimiorradiação. A taxa de resposta patológica completa foi de 29% no grupo 1 e 31% no grupo 2. O tratamento foi bem tolerado de uma forma geral nos dois grupos. Toxicidade aguda (grau ≥3) foi encontrada em 42% do grupo 1 e 51% dos pacientes do grupo 2. Este estudo mostrou que quimiorradiação para câncer

Tabela 1. Estadiamento e localização tumoral

ESTUDO	Localização anatômica do tumor (%) em relação à borda anal(cm)	Porcentagem T2,T3 e T4	Porcentagem N0/N1/N2
SAUER R ⁵	Grupo pré-operatório: <5cm=39%, 5-10cm= 41%, >10cm= 12%. Grupo pós-operatório:<5cm=30%, 5-10cm=43%, >10cm= 18%.	Grupo pré-operatório: T3=68%, T4=6%, grupo pós-operatório:T3=66%, T4=3%.	Grupo pré-operatório N0 41%, N1-2 54%, grupo pós-operatório: N0 39%, N1-2 51%.
ROH MS ¹¹	Até 15 cm não fala subdivisões	T3 ou T4, não fala subdivisões.	Grupo pré-operatório N0 62,7% pós-operatório N0 52,5%.
GE'ARD,J.P ¹²	Cap45 69,6% até 6 cm da borda anal, 30,4% acima de 6 cm. Capox 50 63,2% até 6cm, 36,8% acima de 6cm	Cap 45 T2 7,9%, T3 87%, T4 5,1%. Capox 50 T2 7,2%, T3 87,3%, T4 6,5%.	Cap 45 N0 29,3%, N1-2 70,7%, Capox 50 N0 27%, N1-2 73%.
ASCHELE,C. ¹³	Grupo A <4cm 23%, 4-8cm 53%, >8cm 21%. Grupo B <4cm 19%, 4-8 cm 58% e >8 cm 21%.	Grupo A T1-2=2%, T3=81%, T4=17%, Grupo B T1-2=5%, T3=82%, T4=14%.	Grupo A N0 35%, N1-2 64%, Grupo B N0 33%, N1-2 67%.
RÖDEL,C. ¹⁴	Até 12cm(grupo controle 35% até 5cm, 53%>5-10cm 10%>10cm,experimental 40% até 5cm,49% >5-10cm 9%>10cm	T1-T2 6%,T3 84%,T4 8% (grupo controle) T1-T2 4%,T3 89%,T4 7%(grupo experimental)	N0 25%N1-2 71%(grupo controle) N0 24%N1-2 73%(grupoexperimental)
ROH, MS ¹⁵	Até 12cm	Não fala subdivisões por grupo	Não especifica.
MOHIUDDIN,M. ¹⁶	Até 9cm não especifica subdivisões.	Grupo 1: T3 68%, T4 32%. Grupo 2: T3 75%, T4 25%.	
WILLET, CG. ¹⁷	Não especifica	T3 87% ou T4 12%	N0 28%, N1-2 71%
CRANE, CH ¹⁸	60% até ≤ 5cm, 40%> 5 cm	Todos T3	N0 80%, N1 20%.
VELENIK, V. ¹⁹	Até 11 cm (média 6cm)	T2 5%, T3 84%, T4 11%.	N0 8%, N1 38%, N2 54%
HORISBERGER,K. ²⁰	Até 13 cm (média 7,5cm)	T2 10%, T3 84%, T4 4%.	N 0 26%, N+ 74%

de reto pode ser segura, com toxicidade aguda aceitável e toxicidade tardia com baixa incidência. A taxa de redução de estadiamento tumoral foi alta 80% e resposta patológica completa correspondente a 28% significativa. Os desfechos relativos a pCR, redução de estadiamento tumoral e tolerância foram similares nos 2 grupos.¹⁶

■ TERAPIA ALVO

Tentativas para emprego de terapia alvo vêm sendo desenvolvidas, um estudo fase I/II com bevacizumab, anticorpo monoclonal que bloqueia fator de crescimento endotelial molecular, foi feito com 32 pacientes submetidos a neoadjuvância para câncer de reto. A intenção foi avaliar segurança e eficácia de bevacizumab com quimiorradiação padrão em câncer de reto localmente avançado e correlacionar com biomarcadores de resposta. O tratamento foi feito com infusão de bevacizumab (5 a 10 mg/kg) no 1º dia de cada ciclo, infusão de fluorouracil (225 mg/m²/24horas) durante os ciclos 2 e 4, radioterapia da pelve (50.4 Gy em 28 frações por 5.5 semanas) e

cirurgia 7 a 10semanas após completada toda a terapia neoadjuvante. Durante a fase I do estudo foi concluído que a dose limitante de toxicidade é 5mg/kg. Foram medidos biomarcadores celulares, moleculares e fisiológicos, antes do tratamento, durante monoterapia com bevacizumab e durante tratamento combinado. A avaliação de resposta foi feita por meio de imagem funcional utilizando PET/CT realizado 12 dias antes da administração de bevacizumab e após completada toda a neoadjuvância uma semana antes da cirurgia e retossigmoidoscopia. Um decréscimo do valor de T foi identificado em 50% dos casos. A toxicidade do tratamento foi bem tolerada, não houve toxicidade grau 4 e 5. As complicações pós-operatórias encontradas como hematoma, abscesso, lenta cicatrização de ferida e infecção, e até o momento não foram atribuídas claramente ao uso de bevacizumab. Bevacizumab causa decréscimo de pressão fluida intersticial tumoral e fluxo sanguíneo, medição de sVEGFR1, VEGF, PIGF e IL6 em linha de base e durante o tratamento e células endoteliais circulantes mostraram correlação significativa com desfecho¹⁷.

Tabela 2. Características dos estudos

Estudo	N	Tempo de Seguimento	Randomização	Objetivos primários
SAUER R ⁵	823	45,8 meses	Sim	Sobrevida global
ROH, MS ¹²	267	72 meses	Sim	Sobrevida global e sobrevida livre de doença
GE' RARD, J.P. ¹²	598	40 meses	Sim	Resposta patológica completa
ASCHELE, C. ¹³	747	44 meses	Sim	Sobrevida global
RÖDEL, C. ¹⁴	1236	43 meses	Sim	Sobrevida livre de doença
ROH, MS. ¹⁵	Em andamento		Sim	Taxa de recorrência local
MOHIUDDIN, M. ¹⁶	106	23 meses	Sim	Resposta patológica completa
WILLET, CG. ¹⁷	32	64 meses	Não	Avaliar segurança e eficácia de bevacizumab e correlacionar com biomarcadores de resposta.
CRANE, CH ¹⁸	25	32,4 meses	Não	Avaliar segurança e eficácia de bevacizumab
VELENIK, V. ¹⁹	37	25,6 meses	Não	Taxa de resposta patológica completa
HORISBERGER, K. ²⁰	50	23 meses	Não	Avaliar toxicidade do tratamento

Outro estudo fase II com bevacizumab em neoadjuvância de câncer de reto foi realizado com 25 pacientes. O tratamento foi feito com radioterapia 50.4Gy em 28frações durante 5.5 semanas, bevacizumab cada 2 semanas (3 doses de 5mg/kg) e capecitabina (900mg/m² duas vezes ao dia durante a radioterapia) seguido por ressecção cirúrgica num tempo médio de 7,3 semanas após. O propósito do estudo foi avaliar segurança e eficácia de quimioirradiação neoadjuvante concomitante ao uso de bevacizumab e capecitabina. O objetivo primário foi avaliação de resposta patológica completa. Os objetivos secundários foram avaliação de toxicidade aguda, morbidade peri-operatória, duração de sobrevida livre de doença, duração de sobrevida global e sintomas relatados pelos pacientes. As maiores evidências de toxicidade aguda foram 12% sintomas gastrointestinais grau 2, 4% descamação perianal grau 3, 24% síndrome mão- pé grau 2 e fadiga 16%. Ocorreram 3 complicações de ferida operatória (12%) com necessidade de intervenção cirúrgica e 5complicações menores (20%) que foram manejadas sem reintervenção. A taxa de preservação de esfíncter foi 72%. No período médio de seguimento de 22,7 todos os pacientes estavam vivos e a sobrevida livre de doença foi 77,3% em 2 anos. A taxa de resposta patológica completa foi 32%. Neste estudo a adição de bevacizumab acrescenta uma taxa de resposta com quimioirradiação promissora, porém comparável ao estudo com irinotecano 28%¹⁰ e levanta a possibilidade que bevacizumab possa contribuir com pior perfil de cicatrização, o que necessita ser analisado por estudos maiores¹⁸.

Estudo prospectivo fase II com cetuximab, um anticorpo monoclonal, que se liga a receptor de crescimento epitelial (EGFR), em tratamento neoadjuvante de câncer de reto

estádio II/III. O tratamento foi feito com capecitabina 1250mg/m² duas vezes ao dia por 2 semanas. Cetuximab 400mg/m² foi administrado na semana 3, seguido de 250mg/m²/semana durante a radioterapia. Radioterapia foi feita na dose de 45Gy em 25 frações de 1.8 Gy por 5 semanas. O objetivo primário foi taxa de pCR. Objetivos secundários foram taxa de preservação de esfíncter em tumores de reto baixo, redução de estadiamento global, taxa de ressecções radicais(RO) e toxicidade. Houve suspensão de tratamento em 4 pacientes em uso de cetuximab devido a hipersensibilidade. Os efeitos colaterais mais frequentes foram rash acneiforme grau 1 e 2. O efeito grau 3 mais frequente foi radiodermatite. Seis pacientes apresentaram cicatrização lenta de ferida operatória. Os resultados mostraram 3 pCR. Redução de estadiamento global ocorreu em 73% dos pacientes. A taxa de preservação de esfíncter foi 76%.A taxa de resposta global foi 71%. Cetuximab combinado a quimioirradiação neoadjuvante neste estudo foi bem tolerado e embora pCR não foi alta, uma frequência significativa de redução tumoral foi encontrada¹⁹.

Outro estudo fase II com cetuximab foi realizado com 50 pacientes portadores de adenocarcinoma de reto (T3-4 e ou N+) até 16 cm da borda anal. Estes pacientes receberam radioterapia na dose total de 50.4 Gy em frações diárias de 1.8 Gy cinco dias na semana, concomitante ao 1º dia de radioterapia os pacientes receberam cetuximab (400mg/m² no dia 1 e 250mg/m² nos dias 8, 15,22 e 29, irinotecano foi administrado semanalmente (40mg/m² nos dias 1,8,15,22 e 29) e capecitabina oralmente duas vezes ao dia (500mg/m² diariamente dos dias 1-38). O objetivo primário do estudo foi acessar toxicidade e secundário eficácia (regressão tumoral usando graduação

JSCCR). Diarréia foi o efeito adverso mais comum com 30% dos pacientes apresentando diarréia grau 3. Rashs acneiforme grau 2 e 3 foram identificados em aproximadamente metade dos pacientes. Ocorreu um caso de leucopenia grau 4. Usando a escala de regressão JSCCR 68% dos pacientes apresentaram regressão moderada a boa (grau 2 e 3). A pCR encontrada 8%, foi pequena, demonstrando que a combinação de anticorpo anti-EGFR com quimioirradiação não acrescentou benefício contra atividade antitumoral²⁰.

■ CONCLUSÃO

A quimioirradiação neoadjuvante apresenta papel estabelecido em comparação com o mesmo tratamento adjuvante, pois aumenta o controle local, sobrevida livre de doença, e apresenta menor toxicidade^{5,7}. Estudos com drogas sabidamente úteis no tratamento de doença colorretal metastática como oxaliplatina e irinotecano não demonstraram benefício no contexto de neoadjuvância^{11,12,13}. Em se tratando de anticorpos monoclonais como bevacizumab e cetuximab é preciso estudos fase III para sustentarem seu emprego na prática clínica. Assim permanece como principal terapêutica o uso fluoropirimidinas durante a quimioirradiação^{15,16,17}.

■ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Instituto Nacional de Câncer. José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012 : incidência de câncer no Brasil Estratégicas, Coordenação de Prevenção- Rio de Janeiro : Inca, (2011):38-53
- Jemal,A., Siegel R, Xu J, Ward E.Cancer Statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians,(2011)60:213
- Cheng,L.,Eng C.,Nieman L.C.,Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol.* (2011);34(6):573-80
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN GuidelinesR) Rectal Cancer Version 3.2012. CopyrightR 2012 Nacional Comprehensive Cancer Network. Disponível em:< www.nccn.org>. Acesso em: 20 fev. 2012
- Sauer R, Becker H, Hohenberg W, et al: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*(2004) 351:1731-1740.
- Lindstermo RO, Joh, YG, Delanoy CP. Surgical treatment for rectal cancer: an international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know. *World J Gastroenterol*(2008) 14:3281-3289.
- DeVita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 9th Edition. Chapter 90 Cancer of the Rectum. Pg.1127
- MacFarlane, J.K. , Ryall, R.D.H. Heald, R.J. Mesorectal excision for rectal cancer. *The Lancet*(1993): 341, (8843), 457-460.
- Quirke P, Steele R, Monson J,et. All. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG C016 randomised clinical trial. *Lancet.*(2009) ; 373(9666):821
- Grassetto,G.,Marzola,M.C, Minicozzi,A. et al. F-18 FDG PET/CT in Rectal Carcinoma Where Are We Now? *Clin Nucl Med*(2011);36: 884-888
- Roh, MS, Colangelo LH, O'Connell MJ,et al: Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03.(2009) *J Clin Oncol* 27:5124-5130.
- G'erard,J.P, Azria,D., Bourgade, S.G.et al. Comparison of Two Neoadjuvant Chemoradiotherapy Regimens for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the Phase III Trial ACCORD 12/0405-Prodigie 2. *J Clin Oncol*(2010) 28:1638-1644.
- 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.
- 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)13(7):679-687.
- Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04 (abstract 3503). *J Clin Oncol* 2011; 29:221s.http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=102&abstractID=76910 >acesso em: 16 set. 2012
- Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol.* (2006) 24(4):650.
- Willet CG, Duda DG, di Tomaso E et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. *J Clin Oncol.*(2009);27(18):3020.
- Crane CH, Eng C, Feig BW,et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2010) 1;76(3):824-30.
- Velenik V, Ocvirk J, Oblak I et al. A phase II study of cetuximab, capecitabine and radiotherapy in neoadjuvant treatment of patients with locally advanced resectable rectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* (2010) 36(3):244
- Horisberger K, Treschl A, Mai S, Barreto-Miranda M,et al. Cetuximab in combination with capecitabine, irinotecan, and radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer: results of a Phase II MARGIT trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2009) 74(5):1487-93.