

## Escalonamento de dose em radioterapia para tratamento neoadjuvante de câncer de reto: revisão integrativa

Dose escalation in neoadjuvant radiation treatment for rectal cancer: integrative review

Sobreimpresión de dosis de radiación en el tratamiento neoadyuvante del cancer rectal: revisión integrativa

Ricardo de Alencar Vilela<sup>1</sup>, Flávia Oliveira de Almeida Marques da Cruz<sup>2</sup>, Elaine Barros Ferreira<sup>3</sup>, Marcos Antônio Santos<sup>4</sup>, Paula Elaine Diniz dos Reis<sup>5</sup>

### Resumo

**Objetivo:** identificar as evidências científicas disponíveis na literatura acerca do escalonamento de dose de radioterapia no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de reto localmente avançado (CRLA). **Método:** revisão integrativa, cuja questão norteadora da pesquisa foi: “Quais são as evidências disponíveis na literatura acerca do escalonamento de dose em radioterapia no tratamento neoadjuvante de pacientes com CRLA?”. Foram utilizadas as bases eletrônicas de dados Cochrane Library, Lilacs, PubMed e *Web of Science*, por meio de

combinação de descritores controlados.

**Resultados:** após análise de 957 publicações inicialmente encontradas, foram selecionados 15 estudos que abordavam a utilização de dose física de radiação  $\geq 60$  Gy para tratamento de CRLA. Os artigos incluídos na amostra possuem caráter prospectivo, três dos quais são ensaios controlados randomizados e com resultados a longo prazo. A taxa de resposta patológica completa mediana foi de 21%, com amplitude de 0-44%. As taxas de toxicidade aguda grave variam de 0-43%. **Conclusão:** o uso de doses de radiação  $\geq 60$  Gy no tratamento neoadjuvante de CRLA mostra-se viável, levando a aceitáveis níveis de toxicidade aguda e promissoras taxas de resposta patológica completa. Maiores ensaios clínicos controlados randomizados devem ser realizados para esclarecimento do tema.

**Descritores:** Neoplasia Retal; Radioterapia; Fracionamento de Dose; Terapia Neoadjuvante; Quimiorradioterapia.

<sup>1</sup> Médico rádio-oncologista, mestrando pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) da Universidade de Brasília (UnB). E-mail: [alencarvilela@gmail.com](mailto:alencarvilela@gmail.com)

<sup>2</sup> Enfermeira especialista em Atenção Oncológica, mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem (PPGEnf) da UnB e doutoranda pelo PPGCS/UnB. E-mail: [flaviaoamcruz@gmail.com](mailto:flaviaoamcruz@gmail.com)

<sup>3</sup> Enfermeira, mestre e doutoranda pelo PPGEnf/UnB. E-mail: [elaine.barrosf@gmail.com](mailto:elaine.barrosf@gmail.com)

<sup>4</sup> Médico rádio-oncologista, chefe do Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia do Hospital Universitário de Brasília (CACON/HUB), doutorando do programa Cátedra UNESCO de Bioética da UnB. E-mail: [mrcsantos@unb.br](mailto:mrcsantos@unb.br)

<sup>5</sup> Enfermeira oncologista, Professora Adjunta da Faculdade de Ciências da Saúde, docente do PPGEnf/UnB e do PPGCS. E-mail: [pauladiniz@unb.br](mailto:pauladiniz@unb.br)

## Abstract

**Purpose:** to identify the scientific evidence available in the literature on radiation dose escalation, in the neoadjuvant setting, for locally advanced rectal cancer patients.

**Methods:** an integrative review was undertaken, whose guiding research question was: "What are the evidence available in the literature about radiation dose escalation, in the neoadjuvant setting, for locally advanced rectal cancer patients?".

Electronic databases searched were Cochrane Library, Lilacs, PubMed and Web of Science, with the combination of controlled descriptors. **Results:** after analyzing 957 articles previously found, 15 papers that dealt with the use of physical radiation dose  $\geq 60$  Gy for treatment of locally advanced rectal cancer patients were selected. All included studies are prospective, and three of them were randomized controlled trial which showed long-term outcomes. The median pathological complete response rate was 21%, ranging from 0 to 44%. Severe acute toxicity rate ranged from 0 to 43%.

**Conclusion:** The use of radiation doses  $\geq 60$  Gy in the neoadjuvant setting for locally advanced rectal cancer patients is feasible, resulting in acceptable levels of acute toxicity and promising

pathological complete response rates. Larger randomized controlled trials are needed to figure out this issue.

**Descriptors:** Rectal Neoplasms; Radiotherapy; Dose Fractionation; Neoadjuvant Therapy; Chemoradiotherapy.

## Resumen

**Objeto:** identificar la evidencia científica disponible en la literatura acerca de la sobreimpresión de dosis de radiación en el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.

**Método:** revisión integrativa de la literatura, que tenía la siguiente pregunta orientadora: "¿Cuáles son las evidencias disponibles en la literatura acerca de la sobreimpresión de dosis de radiación en el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado?". Las bases de datos electrónicas que se utilizaron fueron Cochrane Library, Lilacs, PubMed y Web of Science, utilizando la combinación de descriptores controlados.

**Resultados:** en la análisis de 957 publicaciones encontradas, se identificaron 15 artículos que abordan el uso de dosis de radiación física  $\geq 60$  Gy para el tratamiento de pacientes con cáncer rectal localmente avanzado. Todos los estudios seleccionados tienen

carácter prospectivo, y tres entre ellos muestran resultados a largo plazo de ensayos aleatorios. La tasa de respuesta completa patológica mediana fue de 21%, con un rango de 0-44%. La tasa de toxicidad aguda severa varía de 0 a 43%. **Conclusión:** El uso de dosis de radiación  $\geq 60$  Gy en el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado es factible, y resulta en niveles aceptables de toxicidad aguda y tasas de respuesta completa patológica prometedoras. Se necesitan ensayos aleatorios más amplios para aclarar esta cuestión.

**Descriptor:** Neoplasias Del Recto; Radioterapia; Fraccionamiento De La Dosis; Terapia Neoadyuvante; Quimioradioterapia.

### Introdução

O câncer de cólon ou reto, também denominado colorretal, é o terceiro tipo de câncer com maior incidência no mundo, atrás de tumores de pulmão e de mama. Por ano, estima-se o diagnóstico de 1,36 milhão de casos novos e 694 mil óbitos pela doença<sup>(1)</sup>. No Brasil, a incidência anual estimada é de 32,6 mil casos, correspondendo a um risco de aproximadamente 16 casos novos a cada 100 mil habitantes<sup>(2)</sup>.

Define-se o câncer retal como uma neoplasia maligna localizada em até 12 cm de distância da borda anal<sup>(3)</sup>. Historicamente, a cirurgia tem sido a principal base do manejo terapêutico dessa doença. Tal tratamento oferece satisfatório controle de doenças com estadiamento mais precoce, porém, existem consistentes evidências de que a abordagem cirúrgica isolada resulta em altas taxas de falha no cenário de doença localmente avançada<sup>(4-5)</sup>. Portanto, faz-se necessário a adição de tratamento adjuvante ao manejo terapêutico para tais casos. Várias estratégias foram e continuam sendo testadas com o objetivo de melhorar esses resultados.

Atualmente, é estabelecido, como abordagem padrão do câncer retal localmente avançado (CRLA), o tratamento neoadjuvante com radioterapia externa na dose de 45 a 50,4 Gy, concomitante à quimioterapia baseada em fluoropirimidinas. Posteriormente, é realizada cirurgia com a técnica de excisão mesorretal total<sup>(6-9)</sup>.

Apesar dos constantes avanços nas técnicas de tratamento, essa doença ainda apresenta elevadas taxas de recorrência local. Em análise retrospectiva, Yu et al.<sup>(10)</sup> mostraram que 65% destas falhas ocorreram dentro de regiões previamente irradiadas, fato

que favorece a teoria de que estes pacientes se beneficiariam de maiores doses de radioterapia, levando a melhor controle local. Anteriormente, a toxicidade relacionada ao tratamento limitava tal incremento de dose, no entanto, o advento de modernas técnicas radioterápicas na última década, em especial o *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT), promete acrescentar precisão ao tratamento e, assim, reduzir a severidade dos efeitos colaterais<sup>(11)</sup>.

Ainda são poucos os dados na literatura que esclarecem o papel do escalonamento de dose de radioterapia no controle de doença. Os resultados clínicos são altamente dependentes da resposta tumoral ao tratamento neoadjuvante, a qual pode ser avaliada por meio da análise anatomopatológica da peça cirúrgica<sup>(12-13)</sup>. O principal objetivo do tratamento neoadjuvante é, então, proporcionar a resposta patológica completa (RPC) do tumor. Em recentes revisões da literatura sobre o tratamento de CRLA, Glynne-Jones e Kronfli<sup>(14)</sup> sugeriram que seja pesquisado o reforço de dose na região do tumor primário, enquanto Burbach et al.<sup>(15)</sup> mostraram que, apesar da escassez de evidências sobre o tema, há registros de altas taxas de RPC, com níveis toleráveis de toxicidade aguda, em

tratamentos neoadjuvantes com elevadas doses de radiação.

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo identificar as evidências científicas disponíveis na literatura acerca do escalonamento de dose em radioterapia no tratamento neoadjuvante de pacientes com CRLA.

## Método

Trata-se de revisão integrativa da literatura, cuja questão norteadora da pesquisa foi: “Quais são as evidências disponíveis na literatura acerca do escalonamento de dose em radioterapia no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de reto localmente avançado”? Tal questão foi construída utilizando-se a estratégia PICO, a qual se baseia no acrônimo Paciente, Intervenção, Comparação e *Outcomes* (desfecho)<sup>(16)</sup>.

A busca ocorreu no mês de abril de 2015, utilizando-se as bases de dados Cochrane Library, Lilacs, PubMed e Web of Science. Foram utilizados termos da Medical Subject Headings (MESH) para busca na Cochrane Library, PubMed e Web of Science, e dos Descritores em Saúde (DECS) especificamente para busca na base de dados LILACS. Para o cruzamento, foi utilizado o operador booleano “OR” entre descritores similares e “AND”

entre descritores diferentes, conforme o

Quadro

1.

**Quadro 1** - Termos utilizados para a busca e os cruzamentos realizados nas bases de dados selecionadas. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Base de Dados	Cruzamento
Cochrane Library	(rectal cancer OR rectal cancers OR rectal neoplasm OR rectal neoplasms) AND (neoadjuvant therapy OR neoadjuvant therapies OR neoadjuvant treatment OR neoadjuvant treatments OR radiotherapy) AND (dose escalation OR radiotherapy boost)
Lilacs	(rectal neoplasms OR neoplasias del recto OR neoplasias retais) AND (radiotherapy OR radioterapia OR radioterapia) AND (dose fractionation OR fraccionamiento de la dosis OR fracionamento de dose)
PubMed	(rectal cancer OR rectal cancers OR rectal neoplasm OR rectal neoplasms) AND (neoadjuvant therapy OR neoadjuvant therapies OR neoadjuvant treatment OR neoadjuvant treatments OR radiotherapy) AND (dose escalation OR radiotherapy boost)
Web of Science	(rectal cancer OR rectal cancers OR rectal neoplasm OR rectal neoplasms) AND (neoadjuvant therapy OR neoadjuvant therapies OR neoadjuvant treatment OR neoadjuvant treatments OR radiotherapy) AND (dose escalation OR radiotherapy boost)

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos científicos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados entre o período de janeiro de 2005 a abril de 2015, que abordassem resultados clínicos da utilização de dose física de radiação  $\geq$  60 Gy para tratamento neoadjuvante de câncer retal localmente avançado (T3-4 N0-2 M0).

Como critérios de exclusão, foram desconsiderados estudos realizados com pacientes previamente irradiados ou aqueles que abordassem a radioterapia com intenção paliativa, bem como estudos que apresentassem dose física de radiação  $<$  60 Gy. Revisões de literatura também foram excluídas da amostra, assim como resumos de estudos apresentados e/ou

publicados em anais de congressos, que não foram publicados na íntegra.

Foi realizada leitura de todos os títulos e resumos encontrados por meio da busca nas bases de dados, aplicando os critérios de inclusão e exclusão. Os estudos identificados, após leitura dos títulos e resumos, foram lidos na íntegra, sendo extraídas as informações necessárias para a análise. Procedeu-se, também, busca manual na lista de referências bibliográficas dos artigos incluídos.

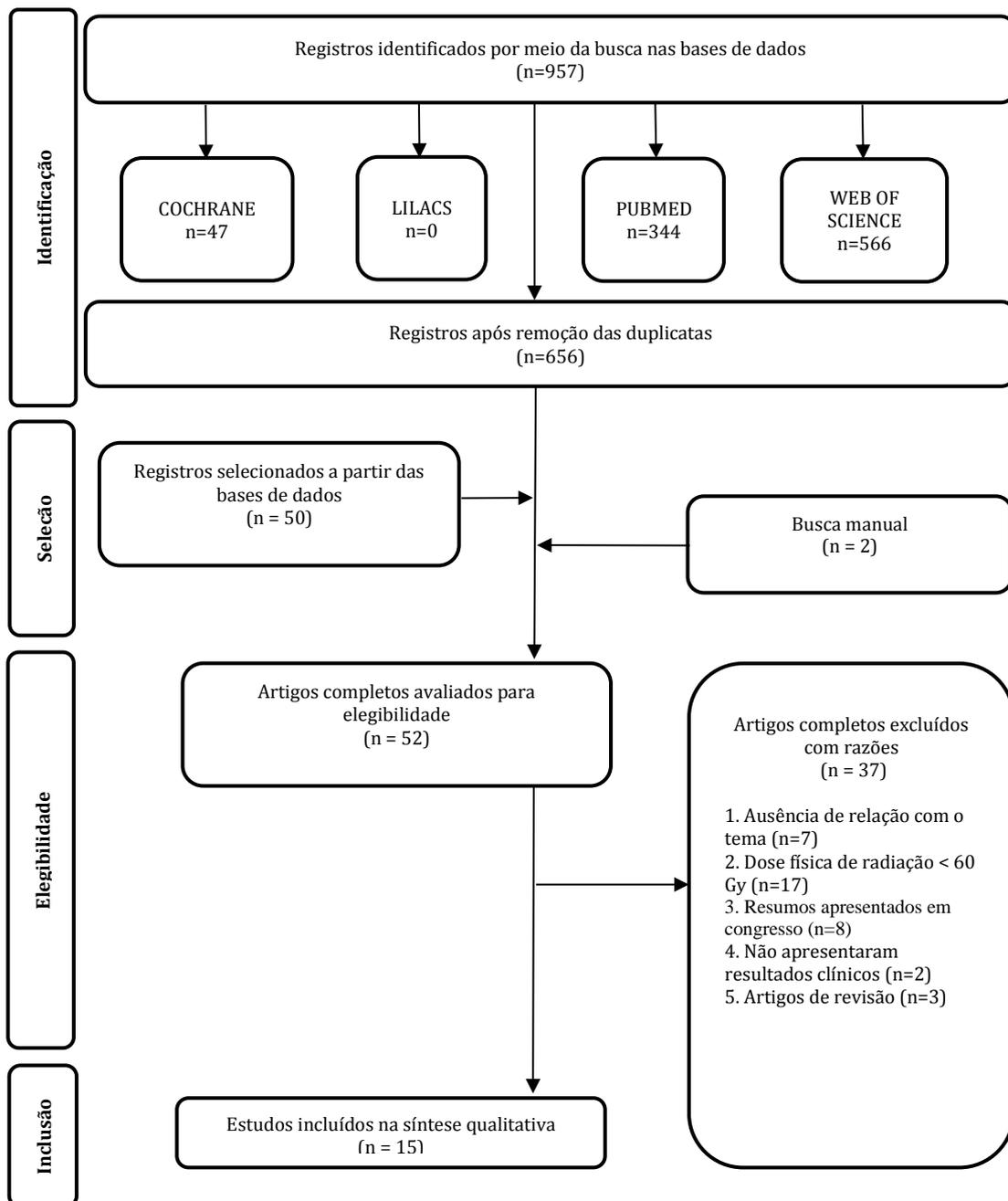
Os estudos foram avaliados de forma pareada, onde os revisores 1 e 2 trabalharam de forma independente, sendo que as divergências foram discutidas e solucionadas. No caso de divergências não solucionadas, um terceiro revisor foi consultado.

## Resultados

Foram incluídos 15 estudos que abordavam a utilização de dose física de

radiação  $\geq 60$  Gy para tratamento neoadjuvante de câncer retal localmente avançado, conforme a Figura 1.

**Figura 1** – Fluxograma segundo critérios de seleção dos estudos. Brasília, DF, Brasil, 2015.



Com relação ao idioma dos artigos selecionadas, todos foram publicados em língua inglesa. Quanto à origem, foram prevalentes os artigos dinamarqueses (n=8). Observou-se relevante heterogeneidade em relação à metodologia utilizada, porém, todos apresentavam direcionalidade prospectiva. Quanto ao nível de evidência das publicações, utilizando-se os critérios sugeridos pelo Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence<sup>(17-19)</sup>, encontrou-se seis artigos com nível 2<sup>(20-25)</sup>, e nove estudos com nível 3 de evidência<sup>(26-34)</sup>.

A taxa de resposta patológica completa variou de 0 a 44%, com mediana de 21%, enquanto a toxicidade aguda grave teve amplitude de 0 a 43% e mediana de 6%, conforme o Quadro 2.

**Quadro 2** – Caracterização dos estudos segundo autor, ano de publicação, método, seguimento, amostra, idade, dose total, esquema de reforço de dose, quimioterapia associada, toxicidade aguda, taxa de ressecabilidade e taxa de resposta patológica completa. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Autor, ano de publicação	Método	Seguimento mediano (anos)	n com dose ≥ 60 Gy	Idade mediana (anos)	Dose total (Gy)	Esquema de reforço de dose	QT associada	Toxicidade aguda		Taxa de ressecabilidade	Taxa de RPC
								Grau 3	Grau 4		
Pfeiffer, 2005	Fase I/II	4,1	14	65	60	30 x 2 Gy EBRT	Baseada em 5-FU	6%	0%	78%	7%
Movsas et al., 2006	Fase II	3,3	21	64	62	14 x 1,2 Gy BID EBRT	Baseada em 5-FU	13%*	-	100%	0%
Jakobsen et al., 2006	Prospectivo braço único	-	50	61	65	3 x 2 Gy EBRT + 5 Gy BQT	Baseada em 5-FU	6%	0%	96%	26%
Mohiuddin et al., 2006	ECR	-	16	56	60	12 x 1,2 Gy BID EBRT	Baseada em 5-FU	43%*	-	92%	31%
Sun Myint et al., 2007	Prospectivo braço único	1,6	16	-	75	1 x 30 Gy BQT	Baseada em 5-FU	-	0%	-	44%
Lindebjerg et al., 2008	Prospectivo braço único	2,2	135	65	60-65	1 x 5 Gy BQT	Baseada em 5-FU	-	-	100%	19%
Vestermarck et al., 2008	Fase II	-	36	60	60	3 x 2 Gy EBRT	Baseada em 5-FU	5%	0%	75%	8%
Jakobsen et al., 2008	Prospectivo braço único	-	35	65	65	3 x 2 Gy EBRT + 5 Gy BQT	Baseada em 5-FU	6%	0%	94%	21%
Maluta et al., 2010	Fase II	4,2	76	60	60	5 x 2 Gy EBRT	Baseada em 5-FU + Oxaliplatina	1%	0%	100%	24%
Ortholan et al., 2012	ECR	11	45	69	124	35 Gy + 30 Gy + 20 Gy RT de contato	Nenhuma	0%	0%	100%	26%
Vestermarck et al., 2012	Fase I	-	16	62	60	3 x 2 Gy EBRT	Baseada em 5-FU + Oxaliplatina	-	-	-	31%
Jakobsen et al., 2012	ECR	-	109	63	60,4	2 x 5 Gy BQT	Baseada em 5-FU	10%	0%	93%	18%
Mohiuddin et al., 2013	ECR	6,4	16	56	60	12 x 1,2 Gy BID EBRT	Baseada em 5-FU	43%	-	-	31%
Engineer et al., 2013	ECR	1,7	44	42	64,8	11 x 1,8 Gy EBRT	Nenhuma	5%	0%	34%	11%
Appelt et al., 2014	ECR	5,4	109	63	60,4	2 x 5 Gy BQT	Baseada em 5-FU	10%	0%	93%	18%

\*Não discriminando entre grau 3 ou 4. 5-FU = fluorouracila; BID = bis in die (duas vezes ao dia); BQT = braquiterapia; EBRT = *external beam radiation therapy* (radioterapia de feixes externos); ECR = estudo clínico randomizado; QT = quimioterapia; RPC = resposta patológica completa; RT = radioterapia.

Seis estudos apresentam grupo controle randomizado. Desses, três apresentam resultados a curto prazo (Quadro 3) enquanto dois reportam atualização de resultados de estudos já incluídos na presente revisão (Quadro 4). A atualização publicada por

Ortholan et al.<sup>(21)</sup> mostra desfechos a longo prazo do estudo fase III conhecido como Lyon R 96-02, que teve sua publicação inicial em 2004<sup>(22)</sup>.

**Quadro 3** – Resultados, a curto prazo, de ensaios clínicos controlados randomizados. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Autor, ano de publicação	Esquema terapêutico		Número total de pacientes	Número de pacientes $\geq 60$ Gy	Toxicidade aguda grau 3/4		Taxa de RPC	
	GC	$\geq 60$ Gy			GC	$\geq 60$ Gy	GC	$\geq 60$ Gy
Mohiuddin et al., 2006	QRT convencional + irinotecano	QRT convencional + dose de reforço	106	16	51%	43%	14%	31%
Ortholan et al., 2012*	EBRT 39 Gy	EBRT 39 Gy + RT de contato	88	45	-	-	7%	21%
Jakobsen et al., 2012	QRT convencional	QRT convencional + dose de reforço	243	109	8%	10%	18%	18%
Engineer et al., 2013	QRT convencional	RT com dose de reforço	90	44	9%	5%	6%	11%

\*Resultados de 10 anos de seguimento de Gerard et al. (2004). EBRT = *external beam radiation therapy* (radioterapia de feixes externos); GC = grupo controle; QRT convencional = quimioterapia baseada em 5-FU concomitante à radioterapia 45-50,4 Gy; RPC = resposta patológica completa; RT = radioterapia.

**Quadro 4** – Resultados, a longo prazo, de estudos randomizados e controlados. Brasília, DF, Brasil, 2015.

Autor, ano de publicação	Esquema terapêutico		Número total de pacientes	Número de pacientes $\geq 60$ Gy	Taxa de recorrência local		Sobrevida doença específica		Sobrevida global	
	GC	$\geq 60$ Gy			GC	$\geq 60$ Gy	$\geq 60$ Gy	$\geq 60$ Gy	GC	$\geq 60$ Gy
Ortholan et al., 2012*	EBRT 39 Gy	EBRT 39 Gy + RT de contato	88	45	15%	10%	72%	75%	56%	55%
Mohiuddin et al., 2013**	QRT convencional + irinotecano	QRT convencional + dose de reforço	106	16	-	-	71%	87%	-	-
Appelt et al., 2014***	QRT convencional	QRT convencional + dose de reforço	243	109	6%	13%	-	-	71%	64%

\*Resultados de 10 anos de seguimento de Gerard et al. (2004); \*\*Resultados de 5 anos de seguimento de Mohiuddin et al. (2006); \*\*\* Resultados de 5 anos de seguimento de Jakobsen et al. (2012). EBRT = *external beam radiation therapy* (radioterapia de feixes externos); GC = grupo controle; QRT convencional = quimioterapia baseada em 5-FU concomitante à radioterapia 45-50,4 Gy; RT = radioterapia.

## Discussão

Após extensa busca na literatura, foram encontrados alguns estudos prospectivos a respeito do escalonamento de dose em radioterapia para câncer retal localmente avançado (CRLA). No entanto, as evidências são ainda limitadas quanto à validação do seu uso na prática clínica de rotina. Entre os artigos avaliados, há grande heterogeneidade quanto à técnica de reforço de dose, dose total e fracionamento radioterápico utilizados. O número de pacientes reportados ainda é pequeno, mas alguns resultados promissores foram publicados<sup>(20-21,28-29,32-34)</sup>.

As taxas de toxicidade aguda grave registradas em pacientes que receberam maior dose de radioterapia foram semelhantes àsquelas encontradas nos pacientes que receberam tratamento convencional. Em estudo clínico randomizado publicado em 2006, Mohiuddin et al.<sup>(20)</sup> obtiveram altas taxas de toxicidade grave, sendo 43% no grupo que realizou quimiorradioterapia (QRT) convencional seguida de reforço de dose, e 51% naqueles que utilizaram QRT convencional associada ao quimioterápico irinotecano. Ainda assim, 90% dos pacientes completaram o esquema de tratamento como previsto

no protocolo. Os demais estudos reportam aceitáveis taxas de toxicidade aguda grave causada pelo tratamento neoadjuvante com escalonamento de dose radioterápica, com amplitude de 0 a 13% para toxicidade grau 3. Tais dados são semelhantes àquelas encontrados nos grupos controle dos estudos randomizados<sup>(21-22,24,26-34)</sup>. As baixas taxas de efeitos adversos encontradas reforçam a viabilidade do aumento de dose de radiação para tratamento de CRLA, sem aumento substancial do risco a que estes pacientes são expostos.

Também são promissoras as taxas de resposta patológica completa (RPC) encontradas, que é importante fator preditor de prognóstico<sup>(12-13)</sup>. Apesar de Movsas et al.<sup>(27)</sup> não terem obtido casos de RPC, isso pode ser explicado pelo avançado estadiamento apresentado pelos pacientes participantes, dos quais 91% apresentavam-se com doença estadiada como T4 (invasão da camada serosa, com ou sem acometimento de órgãos adjacentes). Outras duas publicações registraram taxas de RPC menor que 10%, sendo que, em ambas, foram incluídos apenas pacientes com tumor fixo e/ou irressecável<sup>(26,31)</sup>.

Estudos que utilizam o que é tido, hoje, como tratamento

neoadjuvante padrão para CRLA, reportam taxas de RPC em cerca de 10 a 20%<sup>(8,36-37)</sup>, a maior parte dos artigos que testam o escalonamento de dose radioterápica reportam taxas maiores de 20%, atingindo um máximo de 44%<sup>(20-21,28-29,32-34)</sup>.

Levando em conta apenas os estudos randomizados que apresentam resultados a curto prazo, dois deles mostram melhores resultados de RPC para os pacientes que utilizaram dose de radiação  $\geq 60$  Gy. Orholan et al.<sup>(21)</sup>, em atualização de dados de Gerard et al.<sup>(35)</sup>, que se utilizava da radioterapia de contato para realização do reforço de dose, identificaram taxa de 21% para os pacientes com escalonamento e 7% para os demais. Engineer et al.<sup>(24)</sup> não utilizaram quimioterapia nos pacientes com dose  $\geq 60$  Gy, e, ainda assim, obtiveram melhores resultados, sendo 11% contra 6% de taxa de RPC. Já Mohiuddin et al.<sup>(20)</sup> não encontraram diferença significativa para os grupos, com taxas de 31% e 29% para o grupo experimental e grupo controle, respectivamente, assim como Jakobsen et al.<sup>(22)</sup> que obtiveram taxa de 18% para ambos os grupos de estudo.

Nas publicações de resultados a longo prazo dos tratamentos realizados em estudos randomizados, não são observadas suficientes evidências de

benefício quanto aos principais desfechos clínicos. Appelt et al.<sup>(25)</sup> mostraram, inclusive, uma tendência de piores resultados para os pacientes que utilizaram da braquiterapia para aumento de dose radioterápica. Por sua vez, em estudo publicado em 2013, Mohiuddin et al.<sup>(23)</sup> utilizaram dose  $\geq 60$  Gy apenas em pacientes com doença T4 no grupo de estudo, notando, para pacientes com esse estadiamento, sobrevida doença específica em 5 anos de 87,5% (95% IC, 71%-100%) no grupo com reforço de dose, comparado a 71,4% (95% IC, 47%-96%) no grupo sem incremento de dose.

Por fim, Ortholan et al.<sup>(21)</sup> mostram taxa de colostomia permanente em 10 anos de 29% no grupo que utilizou reforço de dose com radioterapia (RT) de contato, contra 63% naqueles que realizaram RT externa exclusiva ( $p < 0,001$ ), mantendo semelhantes taxas de recorrência local em 10 anos (10% no grupo RT de contato vs. 15% RT externa exclusiva;  $p = 0,69$ ), sobrevida livre de doença em 10 anos (53% no grupo RT de contato vs. 54% RT externa exclusiva;  $p = 0,99$ ) e sobrevida global em 10 anos (55% no grupo RT de contato vs. 56% RT externa exclusiva;  $p = 0,85$ ) em ambos os grupos. Tal fato sugere que o aumento de dose radioterápica poderia

permitir maior número de cirurgias com preservação funcional do reto, provavelmente melhorando a qualidade de vida desses pacientes, sem prejudicar, no entanto, o controle de doença. Porém, não existem informações relevantes com relação à toxicidade tardia ocasionada por este tipo de tratamento.

### Conclusão

A presente revisão de literatura identificou as evidências disponíveis acerca do escalonamento de dose em radioterapia no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de reto. Nota-se grande heterogeneidade quanto às técnicas de reforço de dose utilizadas nos diferentes estudos, assim como um número de casos publicados ainda pequeno, insuficiente para conclusões definitivas e alterações no padrão de conduta clínica.

Contudo, tal intervenção mostra-se viável, levando a aceitáveis níveis de toxicidade aguda e promissores resultados de resposta patológica. Ainda não existem evidências de benefícios em resultados clínicos de longo prazo. É premente a necessidade de realização de outros ensaios clínicos controlados e randomizados, com longo tempo de seguimento e com amostras maiores e representativas dessa população de

pacientes. Técnicas modernas de radioterapia poderão ser utilizadas, visando a minimização de riscos e toxicidades aos pacientes.

### Referências

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359–86.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA; 2014.
3. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:583-596.
4. Gloekler L, ed. SEER cancer statistic review 1973–1991. Bethesda, MD:US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, 1994. NIH publication No. 94–2789.
5. Greenberg J, Shibata D, Herndon J, Steele G, Mayer R, Bleday R. Local excision of distal rectal cancer: an update of cancer and leukemia group B 8984. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:1185.
6. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative

chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Eng J Med*. 2004; p. 1731-40.

7. Lindsetmo RO, Joh YG, Delaney CP. Surgical treatment for rectal cancer: an international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3281-3289.
8. Roh M, Colangelo K, O'Connell M, Yothers G, Deutsch M, Allegra C, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol*. 2009; p. 5124-30.
9. Fiorica F, Cartei F, Licata A, Enea M, Ursino S, Colosimo C, et al. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev*. 2010; p. 539-49.
10. Yu TK, Bhosale PR, Crane CH, Iyer RB, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA. Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71: 1175-1180.
11. Yang Y, Feng L, Wang Y, Ge R, Gong H, Xie C. A Dosimetric Analysis of Preoperative Intensity-modulated and Image-guided Radiation Therapy with and without Simultaneous Integrated Boost for Locally Advanced Rectal Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2014; tcrt.2012.500442.

12. Vecchio F, Valentini V, Minsky B, Padula G, Venkatraman E, Balducci M, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; p. 752-60.

13. Maas M, Nelemans P, Valentini V, Das P, Rodel C, Kuo L, 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; p. 835-44.

14. Glynne-Jones R, Kronfli M. Locally advanced rectal cancer: a comparison of management strategies. *Drugs*. 2011 Jun 18;71(9):1153-77.

15. Burbach JP, den Harder AM, Intven M, van Vulpen M, Verkooijen HM, Reerink O. Impact of radiotherapy boost on pathological complete response in patients with locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2014 Oct;113(1):1-9. doi: 10.1016/j.radonc.2014.08.035. Epub 2014 Oct 1.

16. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question Construction and evidence search. *Rev Latino-am Enferm*. 2007;15(3):508-511.

17. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o>

=5653. Acessado em 22 de junho de 2015.

**18.** Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, et al. "Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document)". Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. Acessado em 22 de junho de 2015.

**19.** Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, et al. The 2011 Oxford CEBM Levels of Evidence (Introductory Document). Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. Acessado em 22 de junho de 2015.

**20.** Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, Hanna N, Yuen A, Nichols C, 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 Feb 1;24(4):650-5.

**21.** Ortholan C, Romestaing P, Chapet O, Gerard JP. Correlation in rectal cancer between clinical tumor response after neoadjuvant radiotherapy and sphincter or organ preservation: 10-year results of the Lyon R 96-02 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jun 1;83(2):e165-71.

**22.** Jakobsen A, Ploen J, Vuong T, Appelt A, Lindebjerg J, Rafaelsen SR. Dose-effect relationship in chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a randomized trial

comparing two radiation doses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Nov 15;84(4):949-54. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.006. Epub 2012 May 15.

**23.** Mohiuddin M, Paulus R, Mitchell E, Hanna N, Yuen A, Nichols R, et al. Neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: 5-year updated results of a randomized phase 2 study of neoadjuvant combined modality chemoradiation for distal rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jul 1;86(3):523-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.02.020. Epub 2013 Mar 29.

**24.** Engineer R, Mohandas KM, Shukla PJ, Shrikhande SV, Mahantshetty U, Chopra S, et al. Escalated radiation dose alone vs. concurrent chemoradiation for locally advanced and unresectable rectal cancers: results from phase II randomized study. *Int J Colorectal Dis*. 2013 Jul;28(7):959-66. doi: 10.1007/s00384-012-1630-4. Epub 2013 Jan 29.

**25.** Appelt AL, Vogelius IR, Pløen J, Rafaelsen SR, Lindebjerg J, Havelund BM, Bentzen SM, Jakobsen A. Long-term results of a randomized trial in locally advanced rectal cancer: no benefit from adding a brachytherapy boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Sep 1;90(1):110-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.023. Epub 2014 Jul 8.

**26.** Pfeiffer P. High-dose radiotherapy and concurrent UFT plus l-leucovorin in locally advanced rectal cancer: a phase I trial. *Acta Oncol*. 2005;44(3):224-9.

27. Movsas B, Diratzouian H, Hanlon A, Cooper H, Freedman G, Konski A, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation with a hyperfractionated radiation boost in locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2006 Oct;29(5):435-41.
28. Jakobsen A, Mortensen JP, Bisgaard C, Lindebjerg J, Hansen JW, Rafaelsen SR. Preoperative chemoradiation of locally advanced T3 rectal cancer combined with an endorectal boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Feb 1;64(2):461-5. Epub 2005 Oct 13.
29. Sun Myint A, Lee CD, Snee AJ, Perkins K, Jelley FE, Wong H. High dose rate brachytherapy as a boost after preoperative chemoradiotherapy for more advanced rectal tumours: the Clatterbridge experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007 Nov;19(9):711-9. Epub 2007 Sep 19.
30. Lindebjerg J, Spindler KL, Ploen J, Jakobsen A. The prognostic value of lymph node metastases and tumour regression grade in rectal cancer patients treated with long-course preoperative chemoradiotherapy. *Colorectal Dis*. 2009 Mar;11(3):264-9. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01599.x. Epub 2008 Jun 20.
31. Vestermark L, Jacobsen A, Qvortrup C, Hansen F, Bisgaard C, Baatrup G, Rasmussen P, Pfeiffer P. Long-term results of a phase II trial of high-dose radiotherapy (60 Gy) and UFT/l-leucovorin in patients with non-resectable locally advanced rectal cancer (LARC). *Acta Oncol*.
- 2008;47(3):428-33. doi: 10.1080/02841860701798866.
32. Jakobsen A, Mortensen JP, Bisgaard C, Lindebjerg J, Rafaelsen SR, Bendtsen VO. A COX-2 inhibitor combined with chemoradiation of locally advanced rectal cancer: a phase II trial. *Int J Colorectal Dis*. 2008 Mar;23(3):251-5. Epub 2007 Dec 7.
33. Maluta S, Romano M, Dall'oglio S, Genna M, Oliani C, Pioli F, et al. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemoradiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum. *Int J Hyperthermia*. 2010;26(2):108-17. doi: 10.3109/02656730903333958.
34. Vestermark L, Jensen H, Pfeiffer P. High-dose radiotherapy (60 Gy) with oral UFT/folinic acid and escalating doses of oxaliplatin in patients with non-resectable locally advanced rectal cancer (LARC): a phase I trial. *Acta Oncol*. 2012 Mar;51(3):311-7. doi: 10.3109/0284186X.2011.652740. Epub 2012 Jan 17.
35. Gerard J, Chapet O, Nemoz C, Hartweg J, Romestaing P, Coquard R, et al. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the lyon R96-02 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 15;22(12):2404-9.
36. Gerard J, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hannequin C, Etienne P, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the

phase III trial ACCORD 12/0405-  
Prodige 2. J Clin Oncol. 2010: p. 1638-  
44.

**37.** Wang L, Li ZY, Li ZW, Li YH,  
Sun YS, Ji JF, Gu J, Cai Y. Efficacy  
and safety of neoadjuvant intensity-  
modulated radiotherapy with concurrent  
capecitabine for locally advanced rectal  
cancer. Dis Colon Rectum. 2015  
Feb;58(2):186-92

Sources of funding: No  
Conflict of interest: No  
Date of first submission: 2015-10-02  
Last received: 2015-11-25  
Accepted: 2015-12-03  
Publishing: 2016-01-29