

Resposta Completa à Terapia Neoadjuvante no Câncer de Reto: Apenas Sorte ou um Resultado Previsível?

Complete Response to Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: Just Chance or a Predictable Result?

MAURO PINHO¹

¹ *Membro Titular da Sociedade Brasileira de Coloproctologia.*

PINHO M. Resposta Completa à Terapia Neoadjuvante no Câncer de Reto: Apenas Sorte ou um Resultado Possível? *Rev bras Coloproct*, 2007;27(4): 474-478.

RESUMO: Os bons resultados obtidos através da associação da quimioterapia à radioterapia levaram à adoção da terapia neoadjuvante no tratamento do câncer de reto com o objetivo de promover uma redução do tamanho do tumor possibilitando melhores condições de ressecabilidade e de preservação esfinteriana. Estudos recentes sugerem um tratamento não operatório em casos de resposta completa à terapia neoadjuvante. Isto nos demonstra a necessidade de uma melhor definição sobre o prognóstico da responsividade tumoral à terapia neoadjuvante afim de estabelecer-se uma estratégia individual de terapêutica do câncer retal. Existem hoje amplas evidências de que a resposta à terapia neoadjuvante varia individualmente de acordo com a composição biomolecular de cada tumor. Diversos estudos tem relatado uma correlação entre os níveis de expressão tumoral de diversas proteínas, como a p53 e a timidilato sintetase, e os respectivos índices de regressão à terapia neoadjuvante, embora seu valor preditivo permaneça insuficiente para influir na conduta terapêutica. Por outro lado, estudos utilizando a técnica de microsequências para analisar a expressão de um conjunto de genes tem apresentando resultados bastante encorajadores, com valores preditivos para a regressão tumoral em níveis próximos a 100%, representando uma consistente perspectiva para uma indicação mais precisa e individualizada da terapia neoadjuvante.

Descritores: Câncer retal; radioterapia; biologia molecular.

Durante as últimas décadas temos observado uma grande mudança de conceitos referentes ao tratamento do câncer retal em decorrência da crescente adoção de uma abordagem multidisciplinar.

Inicialmente considerada como ineficaz devido a seus reduzidos índices de resposta, a radioterapia foi utilizada de forma esporádica até o final da década de 1970 como adjuvância pós-operatória e consistindo de doses totais de aproximadamente 25-35 Gy^{1,2}.

Estes conceitos foram radicalmente alterados durante os anos seguintes em consequência da introdução de duas importantes modificações neste esquema terapêutico, que foram a ampliação da dose total para 45-50 Gy e a associação com a quimioterapia, a

qual adicionaria o benefício de uma ação sinérgica visando o controle de eventuais resíduos tumorais pós-cirúrgicos. Desta forma, baseado em abrangentes estudos prospectivos como aqueles publicados pelo Gastrointestinal Tumors Study Group (GITSG)³ e pela Mayo Clinic/ North Central Cancer Treatment Group (MC/NCCTG)⁴, foi estabelecido através de uma conferência de consenso promovida pelo National Cancer Institute (NCI)⁵, em 1990, que o tratamento adjuvante padrão para o câncer de reto em estágio igual ou superior a T3 consistia na administração pós-operatória de radio e quimioterapia combinadas. Esta abordagem contribuiu de forma decisiva para uma importante redução dos índices de recidiva local, embora o impacto

Trabalho realizado no Laboratório de Biologia Molecular e Disciplina de Clínica Cirúrgica do Departamento de Medicina da UNIVILLE, Joinville, SC e Departamento de Cirurgia do Hospital Municipal São José, Joinville, SC.

Recebido em 07/10/2007

Aceito para publicação em 23/11/2007

sobre a sobrevida tenha sido ainda modesta na maior parte dos estudos.

Os bons resultados obtidos através da associação da quimioterapia à radioterapia motivaram o surgimento da terapia neoadjuvante para o tratamento do câncer de reto, através de sua aplicação no período pré-operatório com os objetivos de promover uma redução do tamanho do tumor possibilitando melhores condições de ressecabilidade e preservação esfinteriana. Em 1992, Minsky e cols⁶ publicaram a experiência do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center com esta nova modalidade de terapia combinada pré-operatória, demonstrando que a adição da quimioterapia possibilitou um impacto significativo na redução tumoral evidenciada através uma maior taxa de margens cirúrgicas negativas, menor número de linfonodos comprometidos e, em especial, um achado de 20% dos espécimes cirúrgicos sem evidência de doença neoplásica residual, sendo esta caracterizada então como *resposta completa* à terapia neoadjuvante.

A partir deste relato e de outros semelhantes publicados nos anos seguintes, tornaram-se evidentes as vantagens da terapia combinada pré-operatória, em especial após os trabalhos de Quirke e cols⁷ enfatizando a importância da margem radial e o desenvolvimento de métodos de imagem como a ultra-sonografia endorretal e a ressonância magnética para a identificação dos tumores com maior risco de recidiva local.

Como efeito benéfico colateral do aprimoramento das técnicas de radioterapia e a introdução de novas drogas para quimioterapia, observou-se uma progressiva melhora dos resultados, destacando-se entre estes um consistente índice de resposta completa tumoral oscilando entre 20% e 35% dos casos⁸⁻¹¹.

A observação destas respostas tumorais completas à terapia neoadjuvante introduziu uma nova questão no tratamento do câncer de reto, uma vez que o achado de espécimes cirúrgicos sem doença residual levou ao questionamento sobre a exposição eventualmente desnecessária de pacientes aos riscos e seqüelas resultantes de uma abordagem cirúrgica radical. Neste sentido destacam-se os trabalhos publicados por Habr-Gama e cols¹²⁻¹³, sugerindo a validade de um tratamento não operatório em casos de aparente resposta completa à terapia neoadjuvante. Esta conduta, inicialmente rejeitada devido a um possível elevado risco de recidivas, tem sido recentemente reavaliada por outros autores como uma alternativa viável desde que conduzida dentro de estritos proto-

colos afim de determinar seu exato papel no tratamento do câncer de reto¹⁴.

Por outro lado, alguns autores tem restringido a indicação de terapia neoadjuvante apenas aos tumores com sinais de invasão local, visando evitar a exposição desnecessária aos riscos deste procedimento sem seus eventuais benefícios do ponto de vista dos resultados oncológicos¹⁵.

Terapia neoadjuvante: qual o objetivo atual?

Diante do acima exposto, observamos uma mudança nas expectativas em relação ao resultado a ser obtido através da administração da terapia neoadjuvante no câncer de reto. Mantendo-se o objetivo inicial de obter apenas uma redução tumoral afim de melhorar as condições de ressecabilidade, deve-se restringir suas indicações ao tumores localmente avançados. Por outro lado, caso seja possível estabelecer-se previamente as possibilidades de resposta completa, poder-se-ia considerar sua indicação em tumores menos invasivos, cujo potencial para uma resposta completa poderia ser possivelmente maior. Além disto, o conhecimento prévio de uma eventual resistência tumoral à terapia neoadjuvante poderia evitar uma morbidade desnecessária adicional ao procedimento cirúrgico.

Isto nos demonstra a necessidade de uma melhor definição sobre o prognóstico da responsividade tumoral à terapia neoadjuvante afim de estabelecer-se uma estratégia individual de terapêutica do câncer retal.

Até o momento, esta tentativa prévia de definição da resposta tumoral baseia-se em métodos de imagens como a endossonografia e a ressonância magnética. Tais exames, entretanto, embora apresentando razoáveis níveis de correlação com os achados histológicos e os índices de recidiva, possibilitam apenas um registro do estágio de evolução da doença, sem possibilidade de identificação das características biológicas tumorais.

Análise biomolecular da resposta à terapia neoadjuvante: utopia ou realidade?

O grande desenvolvimento da biotecnologia ao longo dos últimos anos proporcionou um enorme avanço no conhecimento do comportamento biológico das neoplasias malignas. Inicialmente consideradas como fatores aleatórios, as diferenças observadas entre a evolução dos vários tipos de tumores mostrou-se na verdade consequência da ação de algumas moléculas

no metabolismo interno de cada célula e em seu relacionamento com outros mediadores externos¹⁶.

Da mesma forma, existem fortes evidências de que a resposta às terapias adjuvante e neoadjuvante varia também individualmente de acordo com a composição biomolecular de cada tumor, uma vez que seus efeitos estão relacionados a sua interação com diversos mecanismos celulares¹⁷⁻²⁴.

Visando a melhor compreensão desta interação, diversos estudos tem analisado diferentes aspectos através da correlação entre os níveis de expressão tumoral de diversas proteínas e os respectivos índices de regressão à terapia neoadjuvante. Dentre as muitas proteínas analisadas, duas tem sido mais freqüentemente relacionadas a um valor preditivo de resposta tumoral, sendo estas a p53 e a timidilato sintetase.

Proteína p53

Como sabemos, um dos principais efeitos da radio e quimioterapia está relacionado à sua ação tóxica sobre o DNA celular, induzindo à ocorrência de alterações que variam desde anormalidades na sequência de nucleotídeos até extensas perdas cromossomiais. Grande parte do efeito terapêutico destas terapias baseia-se exatamente na existência de mecanismos moleculares de proteção os quais tem a função de detectar a existência destas anormalidades e bloquear o ciclo celular ao final da fase G1, quando a célula se prepara para a duplicação de seu material genético anteriormente à mitose. É esta, essencialmente, a função da proteína p53 a qual, através do desdobramento de uma cascata de reações, irá determinar se a célula comprometida será destruída através da apoptose ou sofrerá um processo de correção da mutação através da ativação de proteínas de reparo^{16,21,23}.

Assim sendo, a presença de uma ação efetiva da proteína p53 representa aparentemente uma condição de grande relevância para a sensibilidade tumoral à terapia neoadjuvante.

Diversos estudos têm confirmado a importância da expressão normal desta proteína como fator prognóstico para a resposta tumoral. Spitz e cols²³, por exemplo, observaram uma incidência de 77% de integridade da proteína p53 entre os pacientes que apresentaram resposta completa e 31% nos pacientes com resposta parcial. Outros autores, no entanto, não puderam comprovar a significância desta correlação, em especial no que diz respeito aos índices de recidiva e sobrevida²¹.

Timidilato sintetase

Esta é uma enzima de grande importância para a síntese de DNA, etapa fundamental para a divisão celular, e sua inibição resulta em morte celular por apoptose devido à depleção intracelular de timidina. Como as células neoplásicas apresentam uma elevada atividade proliferativa, são mais sensíveis à esta depleção, sendo por isto a timidilato sintetase alvo da terapia com 5-FU²².

Diversos estudos têm demonstrado uma correlação positiva entre os níveis tumorais de timidilato sintetase e o prognóstico no câncer colorretal. Tumores com elevada expressão desta enzima estão associados a uma redução da sobrevida, ao aumento da recidiva e a uma maior resistência à quimioterapia com 5-FU²¹.

Diversos autores, como Saw e cols²¹ analisaram, entre outros dados, a relação entre os níveis tumorais de timidilato sintetase observados à imunoistoquímica e a extensão da regressão tumoral em resposta à terapia neoadjuvante em dois grupos com e sem quimioterapia associada. Como resultado, observaram que a ausência da expressão desta proteína, foi associada à redução tumoral após quimio e radioterapia, mas não à radioterapia apenas. Okonkwo e cols²⁰ relataram ausência de expressão de timidilato sintetase em 92% dos tumores retais com resposta à radioquimioterapia e 53% daqueles sem resposta. Estes resultados, entre outros similares, sugerem que esta proteína seja um dos fatores mais promissores para a determinação do prognóstico de resposta à terapia neoadjuvante.

Análise da expressão gênica por microseqüências

Apesar das evidências descritas acima, observa-se que embora a análise de marcadores isolados possa vir a representar uma tendência para a identificação dos tumores responsivos à terapia neoadjuvante, seu valor preditivo permanece insuficiente para a determinação da conduta terapêutica, sendo portanto necessária uma evolução neste sentido.

Estudos publicados recentemente sugerem que a análise da expressão gênica tumoral, realizada pela técnica de microseqüências pode significar um grande avanço, com potencial para predizer com elevada acurácia as possibilidades de obtenção de uma resposta completa à terapia neoadjuvante nos tumores retais¹⁷⁻¹⁹.

Este exame, ao possibilitar a análise simultânea de milhares de genes, permite a identificação de um conjunto cuja diferença de expressão entre tumores responsivos e não responsivos pode agregar uma importante informação na avaliação diagnóstica individual de cada portador de câncer de reto.

Kim e cols¹⁹ identificaram um conjunto de 261 genes cuja expressão representou a diferença entre a ocorrência de resposta completa e incompleta em 31 pacientes submetidos à terapia neoadjuvante. A partir deste conjunto inicial, foi aplicado um teste prospectivamente incluindo os 95 genes aparentemente mais importantes nesta diferença de comportamento biológico para validar a possibilidade de prever a regressão tumoral completa em outros 15 pacientes. Neste grupo, todos os quatro casos de resposta completa foram corretamente previstos (100%), assim como nove dos 11 casos de resposta parcial (82%).

Ghadimi e cols¹⁸, usando uma metodologia semelhante, identificaram um conjunto de 54 genes cuja expressão foi capaz de diferenciar com 83% de acurácia os pacientes que apresentaram resposta à terapia neoadjuvante daqueles sem resposta ($p=0.2$).

Watanabe e cols¹⁷ analisaram 35 pacientes com câncer retal dos quais sete foram identificados como tendo regressão (completa e quase completa)

após a terapia neoadjuvante, sem a presença de diferenças histológicas entre estes e aqueles sem regressão. Ao analisar o perfil de expressão gênica, 33 genes que foram selecionados como responsáveis por esta diferença de responsividade foram validados para prever a resposta à terapia neoadjuvante em um grupo subsequente de 17 pacientes. Neste grupo ocorreram apenas três erros de avaliação quanto à previsão de resposta, possibilitando um valor preditivo positivo de 100% e negativo de 78,6%.

CONCLUSÃO

Os avanços no estudo da biologia molecular tumoral representam hoje uma consistente possibilidade para que possamos em breve prever com elevados índices de acerto a ocorrência de uma regressão tumoral em resposta à terapia neoadjuvante. Esta possibilidade irá introduzir grandes mudanças na abordagem do câncer de reto, estendendo a indicação da terapia neoadjuvante não apenas aos pacientes com tumores localmente avançados, mas também para aqueles com lesões mais restritas cujas biópsias demonstrem uma elevada probabilidade de resposta completa sendo, conseqüentemente, potenciais candidatos ao tratamento não cirúrgico.

ABSTRACT: The good results obtained by chemoradiotherapy as neoadjuvant therapy in the treatment of rectal cancer have included it as a routine procedure in order to improve resectability and sphincter preservation. Recent studies suggest a non operative approach in cases of complete tumour response and demonstrate the need of a better definition for prognosis of tumour response to neoadjuvant therapy as individual therapeutic approach. There are now evidences that this responsiveness is related to biomolecular tumour profile. Tissue expression of several proteins such as p53 and thymidylate synthase have shown significant correlation with tumour regression, although its predictive value has been insufficient to influence clinical decision. On the other hand, studies using microarray techniques to analyze a specific subsets of gene expressions have shown very encouraging results, with predictive values for tumour regression close to 100%, as a consistent possibility for clinical application in defining a more precise and individual indication for neoadjuvant therapy.

Key words: Rectal cancer, radiotherapy, molecular biology.

REFERÊNCIAS

1. Second report of the MRC Working Party. The evaluation of low dose preoperative x-ray therapy in the management of operable rectal cancer: results of a randomly controlled trial. *Br J Surg* 1984;71:21-25.
2. Gérard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pène F, Kempf P, Bosset JF, Gignoux M, Arnaud JP, Desai C, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg*. 1988 Nov;208(5):606-14.
3. Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ, Thomas PR, Lindblad AS, Mittleman A, Stablein DM, Bruckner HW. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med*. 1986 Nov 13;315(20):1294-5.
4. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard

- JA, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1991 Mar 14;324(11):709-15.
5. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 1990 Sep 19;264(11):1444-50.
 6. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Reichman B, Saltz L, Sigurdson ER, Frankel J. Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1992 Jan;10(1):79-84.
 7. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet*. 1986 Nov 1;2(8514):996-9.
 8. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U Jr, Nadalin W, Gansl R, Sousa AH Jr, Campos FG, Gama-Rodrigues J. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum*. 1998 Sep;41(9):1087-96.
 9. Luna-Pérez P, Rodríguez-Ramírez S, Rodríguez-Coria DF, Fernández A, Labastida S, Silva A, López MJ. Preoperative chemoradiation therapy and anal sphincter preservation with locally advanced rectal adenocarcinoma. *World J Surg*. 2001 Aug;25(8):1006-11
 10. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, Pazdur R, Dubrow R, Cleary KR, Allen PK, Lynch PM, Globler G, Wolff R, Rich TA, Skibber J. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Jul 15;44(5):1027-38.
 11. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, Minsky BD, Paty PB, Guillem JG, Wagman R, Saltz LB, Wong WD. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg*. 2002 Feb;194(2):131-5
 12. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004 Oct;240(4):711-7
 13. Habr-Gama A. Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy. *Colorectal Dis*. 2006 Sep;8 Suppl 3:21-4.
 14. O'Neill BD, Brown G, Heald RJ, Cunningham D, Tait DM. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol*. 2007 Jul;8(7):625-33.
 15. Ferrigno R, Novaes PE, Silva ML, Nishimoto IN, Nakagawa WT, Rossi BM, Ferreira Fde O, Lopes A. Neoadjuvant radiochemotherapy in the treatment of fixed and semi-fixed rectal tumors. Analysis of results and prognostic factors. *Radiat Oncol*. 2006 Mar 28;1:5.
 16. Pinho M. *Biologia molecular do câncer – fundamentos para a prática médica*. Livraria e Editora Revinter Ltda., Rio de Janeiro, p. 55-71, 2005.
 17. Watanabe T, Komuro Y, Kiyomatsu T, Kanazawa T, Kazama Y, Tanaka J, Tanaka T, Yamamoto Y, Shirane M, Muto T, Nagawa H. Prediction of sensitivity of rectal cancer cells in response to preoperative radiotherapy by DNA microarray analysis of gene expression profiles. *Cancer Res*. 2006 Apr 1;66(7):3370-4.
 18. Ghadimi BM, Grade M, Difilippantonio MJ, Varma S, Simon R, Montagna C, Füzesi L, Langer C, Becker H, Liersch T, Ried T. Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 20;23(9):1826-38.
 19. Kim IJ, Lim SB, Kang HC, Chang HJ, Ahn SA, Park HW, Jang SG, Park JH, Kim DY, Jung KH, Choi HS, Jeong SY, Sohn DK, Kim DW, Park JG. Microarray gene expression profiling for predicting complete response to preoperative chemoradiotherapy in patients with advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2007 Sep;50(9):1342-53.
 20. Okonkwo A, Musunuri S, Talamonti M, Benson A 3rd, Small W Jr, Stryker SJ, Rao MS. Molecular markers and prediction of response to chemoradiation in rectal cancer. *Oncol Rep*. 2001 May-Jun;8(3):497-500.
 21. Saw RP, Morgan M, Koorey D, Painter D, Findlay M, Stevens G, Clarke S, Chapuis P, Solomon MJ. p53, deleted in colorectal cancer gene, and thymidylate synthase as predictors of histopathologic response and survival in low, locally advanced rectal cancer treated with preoperative adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*. 2003 Feb;46(2):192-202.
 22. Phan J, Steadman D, Koli S, Ding WC, Minor W, Dunlap RB, Berger S, Lebiada S. Structure of Human Thymidylate Synthase Suggests Advantages of Chemotherapy with Noncompetitive Inhibitors *Biol. Chem* 2001;276:14170-14177.
 23. Spitz FR, Giacco GG, Hess K, Larry L, Rich TA, Janjan N, Cleary KR, Skibber JM. p53 immunohistochemical staining predicts residual disease after chemoradiation in patients with high-risk rectal cancer. *Clin Cancer Res*. 1997 Oct;3(10):1685-90.
 24. Suzuki T, Sadahiro S, Fukasawa M, Ishikawa K, Kamijo A, Yasuda S, Makuuchi H, Ohizumi Y, Murayama C. Predictive factors of tumor shrinkage and histological regression in patients who received preoperative radiotherapy for rectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2004 Dec;34(12):740-6.

Endereço para correspondência:

MAURO PINHO
Rua Palmares 380,
Atiradores, Joinville, SC
89203-230
mauro.pinho@terra.com.br