

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

LUIZ FERNANDO GIROTTI BALAREZO

**Perfil de pacientes com câncer de reto atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade
de Medicina de Ribeirão Preto: estudo transversal**

Ribeirão Preto

2019

LUIZ FERNANDO GIROTTI BALAREZO

Perfil de pacientes com câncer de reto atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto: estudo transversal

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Saúde pública

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Luane Marques de Mello

RIBEIRÃO PRETO

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Perfil de pacientes com câncer de reto atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto: estudo transversal

Balarezo, Luiz Fernando Girotto

Perfil de pacientes com câncer de reto atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto: estudo transversal, Ribeirão Preto, 2019.

69 f. : il. + 1 CD

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde pública

Orientadora: Prof^a Dr^a Luane Marques de Mello

1. Câncer 2. Câncer Colorretal 3. Adenocarcinoma de Reto 4. Diabetes Mellitus 5. Metformina . 6. Neoadjuvância 7. Resposta Patológica Completa

Folha de Aprovação

Nome: BALAREZO, Luiz Fernando Girotto.

Título: Perfil de pacientes com câncer de reto atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto: estudo transversal

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em / /

Comissão Julgadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Dedicatória

Dedico este trabalho a minha família, Heloisa e
Maria Luisa, amores da minha vida.

Agradecimentos

A Heloisa e Maria, pela dedicação e paciência.

Aos meus pais, irmãos e família.

Aos amigos, em especial aos “Seletis” “Pamonhas” e “Eixo”.

Aos colegas de profissão.

Aos professores e minha orientadora.

A todos que colaboraram direta ou indiretamente para que este trabalho fosse realizado

*"Y si nada nos libra de la muerte, al menos
que el amor nos salve de la vida"*
(FRÍAS, 2002)

RESUMO

BALAREZO, Luiz Fernando Giroto. **Perfil de pacientes com câncer de reto atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto: estudo transversal.** 2019. 69 f. Dissertação. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Os adenocarcinomas retais apresentam uma parcela importante dos cânceres incidentes no Brasil, que pode ser explicado pelo envelhecimento da população, mudanças no estilo de vida e pelo o diabetes mellitus. Por outro lado, estudos têm indicado o papel protetor da metformina no risco de incidência para CCR e mortalidade específica. Portanto, vê-se a importância de investigar o papel da metformina como aliada aos tratamentos padrões objetivando um aumento das taxas de sobrevida, redução de recidivas e redução de risco de CCR em pacientes com DM. Trata-se de um estudo transversal que buscou descrever o perfil dos pacientes com adenocarcinoma de reto, através de informações clínicas e epidemiológicas, de acordo com os registros em prontuários dos pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, no período de 2006 a 2016. Resultados: Do total de 742 inicialmente selecionados, 113 responderam aos critérios de elegibilidade e foram analisados quanto aos dados demográficos epidemiológicos e clínicos. A média de idade da amostra foi próxima entre homens e mulheres, acima de 60 anos, como indica a literatura para prevalência dos cânceres de reto. A maioria dos pacientes eram provindos de municípios vizinhos ao do hospital. Do total, 19(16,8%) eram diabéticos, 17(15%) faziam uso de metformina, 10(8,8%) faziam uso de AAS, 48(42,4%) era tabagistas, 44(38,9%) tinham história familiar de câncer, 22(19,4%) apresentaram resposta patológica completa, 87 (77%) apresentavam tumor em reto baixo e 26 (23%) apresentavam tumor em reto médio. Através de regressão logística foi estimada as associações entre essas variáveis e a resposta patológica completa. O modelo estimou que indivíduos sem diabetes mellitus tem maior chance de ter resposta patológica completa, sendo a razão (OR) 2.252 [IC] 95%, 0.113 - 41.051 para pacientes diabéticos, em relação a não diabéticos. O uso da Metformina aparece como um fator protetor, com razão (OR) para pacientes em uso do fármaco de 0.263 [IC] 95%, 0.010-7.286 em relação aos que não faziam uso. Na análise das associações, não obtivemos resultados estatisticamente consistentes na associação da resposta patológica completa com demais variáveis. Porém, as razões de possibilidades encontradas sugerem que possa existir associações. Portanto, novos estudos com diferentes abordagens e métodos, buscando investigar fatores de bom prognóstico para o paciente, devem ser realizados.

Palavras Chave: Câncer; Câncer Colorretal; Adenocarcinoma de Reto; Diabetes Mellitus; Metformina; Resposta Patológica Completa; Neoadjuvância.

ABSTRACT

BALAREZO, Luiz Fernando Giroto. **Profile of patients with rectal cancer attended at the Hospital das Clínicas of the Ribeirão Preto Medical School: cross-sectional study.** 2019. 69 p. Master's Degree Dissertation. Hospital of Ribeirão Preto Medical School, University of Sao Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Rectal adenocarcinomas present a large number of cancers incident in Brazil, which can be explained by aging populations, lifestyle changes and diabetes mellitus. Other studies showed that metformin has utility for the treatment and may reduce risk of incidence for CRC and mortality. Therefore, it is important to investigate metformin in combination with standard treatments aiming at an increase in survival rates, relapse reduction and risk reduction for CRC in patients with DM. This is a cross-sectional study that described the profile of patients with rectal adenomarcinoma, using clinical and epidemiological information, according to the patient records of the Hospital of Ribeirão Preto Medical School, University of Sao Paulo, from 2006 to 2016. Out of a total of 742 patients, 113 were selected and analyzed for demographic, epidemiological, and clinical data. The mean age of the sample was close between men and women and according to the studies. Most of the patients were from neighboring municipalities to the hospital. Of the total, 19(16.8%) were diabetic, 17(15%) used metformin, 10(8.8%) used AAS, 48(42.4%) were smokers, 44(38.9%) had a family history of cancer, 22(19,4%) had a complete pathological response, 87(77%) had a low rectal tumor and 26(23%) had a medium rectal tumor. Through logistic regression we estimated the associations between these variables and the complete pathological response. The model estimated that individuals without diabetes mellitus had more chances to have a *pathologic complete response*, with the odds ratio (OR) 2,252 [IC] 95%, 0.113 - 41.051 for diabetic patients compared to non-diabetic patients. The use of Metformin appears as a protective factor, with odds ratio (OR) for patients in use of the drug of 0.263 [ICI] 95%, 0.010-7.286 compared to those who did not use it. We did not obtain statistically consistent results in the association of pathologic complete response with other variables. However, the odds ratio found suggest that there may be associations. Therefore, new studies with different approaches and methods, seeking to investigate factors of good prognosis for the patient, should be performed.

Keywords: Cancer; Colorectal Cancer; Rectal Adenocarcinoma; Metformin; Diabetes Mellitus; Pathologic Complete Response; Neoadjuvant

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Estadiamento TNM para câncer colorretal segundo classificação do American Joint Committee on Cancer, 2017.

Figura 2. Fluxograma de seleção dos prontuários, com indicação do número de prontuários incluídos e excluídos, com as respectivas justificativas de indivíduos com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016 no HCFMRP-USP.

Figura 3. Diagrama de Venn com a relação dos locais de recidiva de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016 no HCFMRP-USP.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Caracterização por média e mediana de idade e sexo de indivíduos com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016 no HCFMRP-USP.

Gráfico 2. Antecedentes de câncer na família, por tipo de câncer, de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016 no HCFMRP-USP.

Gráfico 3. Classificação de *performance status* de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016 no HCFMRP-USP.

Gráfico 4. Classificação do local do tumor, de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016 no HCFMRP-USP.

Gráfico 5. Descrição da patologia para tumores adenocarcinoma, de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016 no HCFMRP-USP.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização dos dados demográficos e clínicos de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP.

Tabela 2. Antecedentes de câncer na família, por tipo de câncer, de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP.

Tabela 3. Características dos tumores de acordo com grau de diferenciação tumoral da biópsia inicial, de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP.

Tabela 4. Estadio clínico dos tumores após avaliação inicial das imagens e avaliação clínica de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP.

Tabela 5. Caracterização dos níveis de CEA, de acordo com tabagismo ou não tabagismo, de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP.

Tabela 6. Caracterização dos pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP de acordo com resposta patológica, procedimento cirúrgico, invasão angiolinfática e invasão perineural.

Tabela 7. Caracterização dos tipos de quimioterapia utilizados na terapia adjuvante de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP.

Tabela 8. Associação da resposta patológica completa com as variáveis sexo, história familiar, diabetes mellitus, uso de metformina, uso de AAS, tabagismo, localização do câncer, grau de diferenciação tumoral e idade, de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016 no HCFMRP-USP.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5FU: 5-fluorouracil;
AAP: Amputação Abdomino Perineal
AJCC: American Joint Committee on Cancer;
AMP: Adenosina Monofosfato
AMPK: Proteína quinase ativada por AMP
CAPOX: Capecitabine com Oxaliplatina
CCR: Câncer Colorretal
CEA: Antígeno Carcinoembriônico
CID: Classificação Internacional das Doenças
COX2: Ciclooxigenase-2
CRT: Quimiorradioterapia
CT: Tomografia
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events
DM: Diabetes Mellitus
Downstaging: Grau de regressão tumoral
DRS: Departamento Regional de Saúde
EC: Estadio Clínico
ECOG: Eastern Collaborative Oncology Group;
ESMO: European Society for Medical Oncology
EUA: Estados Unidos Da America
FLOX: Oxaliplatina com 5Fluorouracil e leucovorin
FOLFOX: Oxaliplatina com 5Fluorouracil e leucovorin
FOLFIRI: Irinotecano com 5Fluorouracil e Leucovorin
GLOBOCAN: Global Câncer Statistics
HCFMRP-USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana
HR: Taxas de risco
IC: Intervalo de confiança
INCA: Instituto Nacional de Câncer
kDa: kilodaltons
LKB1: Quinase Hepatica B1
LV: Leucovorin
MTF: Metformina
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
OMS: Organização Mundial de Saúde
OR: Odds Ratio
PAF: Polipose Adenomatosa Familiar
RPC: Resposta patologica completa
PI3K: Fosfatidilinositol-3-quinase
PS: Performance status;
PTGS2: Prostaglandina-endoperoxídeo sintase 2.
QT: Quimioterapia
OR: Razões de possibilidades
RNM: Ressonância Magnética
R0: Resection, 0 (microscopically clear resection margin);
RCC: Resposta Clínica Completa
ROC curve: Receiver operating characteristic curve;

RPC: Resposta patológica completa
RSA: Retossigmoidectomia Abdominal
RTA: Ressecção Transanal
RxT: Radioterapia
SAS: Statistical Analysis System
SG: Sobrevida Global
SLD: Sobrevida Livre de Doença
SRR: Specific Relative Risk
TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TME: Total mesorectal excision;
TNM: Classificação de Tumores Malignos (T – tumor) (N- Linfonodos) (M-Metástase)
TRG: Tumor regression grade.
US: Ultrassom
XELOX: Xeloda® (Capecitabina) com Oxaliplatina
WHO: World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1. CÂNCER COLORRETAL.....	16
1.2. CÂNCER DE RETO.....	19
1.3. CÂNCER DE RETO, DIABETES MELLITUS E METFORMINA.....	24
1.4. JUSTIFICATIVA.....	27
2. OBJETIVO.....	28
2.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	28
3.MATERIAL E MÉTODOS.....	29
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	29
3.2 LOCAL DE ESTUDO.....	29
3.3 PARTICIPANTES DO ESTUDO.....	29
3.4 COLETA DE DADOS.....	30
3.5 ANÁLISE DOS DADOS.....	30
3.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	31
4. RESULTADOS.....	32
5. DISCUSSÃO.....	45
6.CONCLUSÃO.....	55
REFERÊNCIAS.....	56
ANEXO.....	69

1.INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar (metástase) para outras regiões do corpo. (INCA, 2015)

A Organização Mundial de Saúde (OMS), através do Global Cancer Statistics (Globocan), relata que em 2018 houve 18 milhões de novos casos de câncer, com previsão de aumento de 70% nas próximas duas décadas. É uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo, representando um grande problema de saúde pública. (WHO, 2018)

Constituem a segunda causa de morte no mundo, logo atrás das doenças cardiovasculares. Foram 9,6 milhões de óbitos em 2018, sendo os tumores de pulmão (1,76 milhões de mortes), tumores colorretais (em segundo lugar com 862 mil óbitos), tumores de estômago, tumores de fígado e de mama, os responsáveis pelas maiores taxas de mortalidade, em sua maioria (70%) ocorridas em países de renda baixa e média. (WHO, 2018).

Na América do Norte, em 2018 foram registrados 1.896.063 novos casos e 692.970 mortes por câncer. (BRAY et al, 2018).

No Brasil, a estimativa para o biênio 2018-2019, aponta a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos de câncer. Entre estes, 180 mil casos são de pele não-melanoma. Excluindo-se tumores de pele, os tipos mais comuns no Brasil por ordem de frequência entre os homens são: próstata, pulmão, colorretal, gástrico e cabeça e pescoço e os mais frequentes entre as mulheres são: mama, colorretal, colo uterino, pulmão e estômago. (INCA, 2017) Essa estimativa, evidencia o câncer colorretal (CCR) como segundo em risco para mulheres e terceiro para homens, demonstrando a necessidade de aumentar os estudos específicos.

1.1 CÂNCER COLORRETAL

Os tumores retais, são analisados em conjunto aos tumores de colón pelos principais órgãos e associações, como INCA no Brasil, com sua denominação de referência cânceres intestinais ou câncer colorretais (CCR).

Para o biênio 2018-2019, a estimativa de CCR no Brasil, é de 17.380 casos novos para homens e 18.980 novos casos em mulheres. (INCA, 2017)

A incidência é mais alta em países mais desenvolvidos como Nova Zelândia, Austrália, Estados Unidos (EUA), Canadá. (TORRE et al, 2015).

Nos EUA, a estimativa para o triênio 2017-2019 é de aproximadamente 96 mil novos casos de câncer de cólon e 40 mil novos casos de câncer de reto. Neste mesmo país, a mortalidade a estimativa para ambos os cânceres (cólon+reto) é de 50 mil casos em 2017. (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017)

No Brasil, o CCR ocupa a 3ª causa mais comum de tumores em homens e a 2ª causa em mulheres. (INCA, 2017)

Os fatores de risco relacionados ao CCR incluem: história prévia de tumor colorretal; síndromes genéticas (Lynch, Polipose Adenomatosa Familiar); história familiar positiva para tumores colorretais em parentes de 1º grau; Idade superior à 60 anos; Sexo masculino; Raça negra; Sedentarismo; Dietas industrializadas e baseada predominantemente em carnes vermelhas; Acromegalia; Doenças inflamatórias intestinais; Tabagismo; HIV; Diabetes; História Progressiva de Radioterapia em Pelve. (CHAN, GIOVANNUCCI; 2010).

Mesmo tendo a genética como fator relacionado, sabe-se que mais de 80% desses tumores são esporádicos e não relacionados a qualquer síndrome genética de alta suscetibilidade. (ANTELO et al, 2019)

Estima-se que 30 a 50% dos casos de CCR no mundo se devam a fatores ambientais potencialmente modificáveis como obesidade, dieta, sedentarismo e tabagismo. (DOUBENI et al, 2012; WILLETT, 2005)

Alguns pacientes são assintomáticos, outros podem ter sintomas como mudança do hábito intestinal, incluindo diarreia ou constipação, alteração na coloração das fezes, decorrentes de melena, sangramento retal ou nas fezes, desconforto abdominal inespecífico como cólicas, gases ou dor, sensação de esvaziamento intestinal incompleto, também fraqueza, fadiga, anemia, perda de peso. Outros sintomas incluem náuseas ou vômitos, sensação de dor em região anal com esforço ineficaz para evacuar. (HOFF, 2013)

O diagnóstico é obtido através de dados clínicos associado ao exame proctológico com biópsia. Se possível, deve-se realizar avaliação colonoscópica completa, posto que o risco de doença sincrônica é de 3%. Além de biópsias em lesões suspeitas, pode-se realizar ressecções de lesões polipóides. (NIKOLOUDIS, N. et al.; 2004)

Após confirmação anátomo-patológica, complementa-se com avaliação sistêmica, com exames os quais incluem avaliação Laboratorial: Hemograma, Função Hepática, Função Renal, o marcador tumoral Antígeno Carcinoembrionário (CEA) e com Exames de Imagem: Tomografias Computadorizadas (CT) de Tórax e/ou Rx Tórax; CT de Abdômen Superior e Pelve e também incluir Ressonância Magnética (RNM) de Pelve e/ou ultrassonografia (US) Endorretal nos tumores retais. (MOC, 2016; KATZ, 2014)

O CEA é uma glicoproteína com massa molecular de 30 a 150 kilodaltons (kDa), contendo a 55% de carboidratos. Sua concentração pode estar elevada em diversas neoplasias, sobretudo nas do trato gastrointestinal – colorretal e pâncreas, principalmente, mas também em câncer de pulmão, ovário, mama e útero – carecendo, portanto, de especificidade de tecido e de tipo de tumor. Níveis elevados também são observados em doenças não neoplásicas, tais como cirrose hepática, enfisema pulmonar, doença inflamatória intestinal e outras condições benignas da mama, caracterizando a falta de especificidade também em termos de natureza de doença. Por isso não é usado como diagnóstico e sim como prognóstico e acompanhamento. Na população normal, o limite de referência é até 3mg/l para não-fumantes e até 5mg/l para fumantes, porém pode ser variável, de acordo com laboratório avaliado.. (GUIMARÃES, 2004; KONISHI, 2018)

Os tumores colorretais em sua maioria são carcinomas e originam-se muitas vezes a partir de adenomas ou displasias planas. A progressão natural de adenoma para displasia grave e adenocarcinoma tem uma incidência de 1% a 4,6% para pólipos menores que 10mm, aumentando para 10% entre 10 e 20mm e de 10% a 46% naqueles pólipos maiores do que 20mm. (GUIMARÃES, 2004; KONISHI, 2018)

Podem ser classificados, de acordo com as características histopatológicas e de ocorrência (maior para menor frequência) em: Carcinomas de origem não especificada (80 a 90%); Carcinomas Mucinosos (11 a 17%); Carcinoma De Células em Anel De Sinete (1 a 2%); Carcinoma Medular; Carcinoma Adenoescamoso (0,05 a 0,2%). (HOFF, 2013)

O grau de penetração tumoral através da parede intestinal e a presença de linfonodos acometidos têm relação direta com o prognóstico da neoplasia. Outros fatores desfavoráveis incluem a infiltração do tumor na gordura pericólica, histologia desfavorável (menos

diferenciados e mucinosos), obstrução, perfuração, aderência a do tumor a órgãos e estruturas adjacentes, aneuploidias e invasão linfovascular e perineural. (GUIMARÃES, 2004)

1.2 CÂNCER DE RETO

O reto está localizado na continuação do cólon sigmóide, tem aproximadamente 12 a 15cm de comprimento e se estende até o canal anal. (BLEDAY, SHIBATA, 2017)

A anatomia retal é dividida em três partes: O reto inferior, área cerca de 3 a 6cm da borda anal; o reto médio até 10cm da borda anal e o reto alto ou superior inicia-se entre 8 a 10 cm e se estende até 15cm da borda anal (DEVITA et al, 2008)

Nas mulheres está posteriormente à vagina e ao colo uterino e nos homens, localiza-se posteriormente à bexiga, vesícula seminal e próstata. O reto superior é revestido pelo peritônio anterior e lateralmente. O reto médio é revestido pelo peritônio somente anteriormente e o reto baixo é inteiramente extra peritoneal. (BLEDAY, SHIBATA, 2017)

A localização de um tumor no reto é definida pela distância entre a linha pectínea ou denteada e a borda inferior tumoral. (DEVITA et al, 2018)

Devido a diferença anatômica, o reto médio e o baixo são tratados de maneira diferente do reto alto. Este tipo de tumor, reto alto, tem um comportamento biológico mais parecido com os tumores de cólons e, portanto, são tratados como tal. (DEVITA et al, 2018)

A disseminação do carcinoma colorretal (CCR) pode ocorrer através das circulações linfática e/ou sanguínea. (DEVITA et al, 2018) A recorrência locorregional dos CCR é mais frequente naqueles de localização em reto médio e baixo, enquanto tumores em reto alto recidivam para linfonodos pélvicos e órgãos como pulmão e fígado. (QUIRKE, 2009)

A avaliação do grau de disseminação bem como o tamanho do tumor caracteriza o estadiamento da neoplasia. (DEVITA et al, 2018)

O estadiamento em oncologia baseia-se em “categorizar” determinada patologia buscando definir tipos e benefícios de tratamento. No Brasil utiliza-se o sistema TNM de Classificação de Tumores Malignos, no qual a avaliação da dimensão do tumor primário é representada pela letra T; a extensão de disseminação para linfonodos regionais é representada pela letra N e a presença, ou não, de metástases a distância, pela letra M. (BRASIL, 2014)

A categorização dos pacientes segundo os critérios TNM, permite a classificação dos pacientes em estadios clínicos (de I a IV). O estadiamento caracteriza os pacientes segundo aspectos clínicos permitindo a escolha do tratamento mais adequado, que pode envolver o uso da neoadjuvância (tratamento que se dá antes do tratamento definitivo), cirúrgico e adjuvância (tratamento que se dá após o tratamento definitivo). (HOFF, 2013)

Figura 1. Estadiamento TNM para câncer colorretal segundo classificação do American Joint Committee on Cancer, 2017.

Tumor Primário (T)		
T	TX	tumor não avaliável;
	T0	sem evidência de tumor primário;
	Tis	carcinoma <i>in situ</i> : carcinoma intramucoso, ou com invasão de lâmina própria (sem extensão através da muscular da mucosa)
	T1	tumor infiltra a submucosa (através da muscular da mucosa, mas não da muscular própria)
	T2	tumor infiltra a muscular própria
	T3	tumor se infiltra através da muscular própria até os tecidos pericólicas
	T4a	tumor penetra a superfície do peritônio visceral (incluindo perfuração);
	T4b	tumor invade diretamente ou está aderido a outros órgãos ou estruturas
Linfonodos regionais (N)		
N	NX	linfonodos regionais não avaliáveis;
	N0	sem metástases linfonodais
	N1	metástases em um a três linfonodos regionais ou depósito de tumor (DT);
	N2	metástases em quatro ou mais linfonodos regionais
Metástase a distância (M)		
M	M0	sem metástases à distância;
	M1	metástases à distância
Estadiamento agrupado		
0: TisN0M0; I: T1-2N0M0 IIA: T3N0M0 IIB: T4aN0M0 IIC: T4bN0M0 IIIA: T1-2 N1/N1cM0 ou T1N2aM0 IIIB: T3-T4aN1/N1cM0 ou T2-3N2aM0 ou T1-2N2bM0 IIIC: T4aN2aM0 ou T3-4aN2bM0 ou T4bN1-2M0 IV: qqTqqNM1		

Análise retrospectiva realizada por Guillem et al, demonstrou a dificuldade de mensuração correta para o estadiamento clínico. Neste estudo 188 pacientes o quais realizaram neoadjuvância (quimioterapia concomitante com radioterapia) seguido de cirurgia curativa foram estadiados como T3N0 antes do início do tratamento. Após neoadjuvância e cirurgia definitiva, no resultado anatomopatológico foi verificado que 22% tinham doença linfonodal positiva no mesorreto, os quais não eram vistos inicialmente por ultrassom (US) transretal ou na ressonância magnética (RNM). Este dado sugere que pacientes N1 ou N2 não corroboraram com o estadiamento pré-operatório. (GUILHEM, 2008 Apud HOFF, 2013).

Estudo retrospectivo recente demonstrou resultado oposto ao supracitado, evidenciando que com uma superestimação do estadiamento em 10% da amostra, pode levar ao excesso de tratamento, impactando em maior morbidade ao paciente. (SCHEELE, J. et al., 2018).

A depender do estadio clínico, tamanho e localização do tumor primário, um câncer retal pode ser tratado com excisão local ou radical. Todos os tratamentos cirúrgicos curativos devem incluir uma ressecção do câncer retal com margens histologicamente negativas. No entanto, o desejo uma margem distal negativa ampla está em conflito direto com o desejo de preservação esfíncteriana, especialmente em pacientes com cânceres retais médios a baixos. Sempre que possível, o planejamento deve ser focado na tentativa de preservação esfíncteriana e nervosa. Entretanto sempre que houver invasão esfíncteriana pela lesão tumoral ou uma margem distal insuficiente, faz-se obrigatório uma cirurgia de amputação abdomino perineal. (DEVITA et al, 2018)

Até o final da década de 70, o tratamento dos tumores de reto era baseado exclusivamente em cirurgia. Havia alta taxa de recorrência local, chegando a quase 50% dos casos, o que motivou uma série de novas investigações com o objetivo de melhorar estes indicadores. Assim começou o uso de terapias adjuvantes, com melhores resultados. (HOFF, 2013; KATZ, 2014)

Além das terapias adjuvantes, no início da década de 1980, Heald sedimentou a necessidade de se empregar a técnica de excisão total do mesorreto, demonstrando melhora nos índices de controle local em lesões de terço médio e reto baixo. (HOFF 2013; KATZ, 2014)

Estudo alemão realizado em 2004 e atualizado em 2012, comparou os tratamentos neoadjuvante versus adjuvante em pacientes com tumores de reto ECII e III. O regime era de radioterapia (RxT) com 50,4Gy em 28 frações direcionados para o tumor e também aos linfonodos pélvicos, concomitante ao quimioterápico 5- Fluorouracil (5-FU) infusional associado a Leucovorin (LV) por 5 dias consecutivos, sendo este protocolo realizado na primeira e na quinta semana do período da radioterapia. Todos os pacientes receberam

quimioterapia (QT) adjuvante com 4 ciclos de 5-FU na dose de 500mg/m² em bolus diário por 5 dias, repetido a cada 4 semanas. Foi demonstrado que não houve diferença de sobrevida global (SG) ou sobrevida livre de doença (SLD) entre as duas modalidades, porém houve uma menor taxa de recorrência local em 5 anos com a neoadjuvância (6% x 13% p=0,006) comparado com adjuvância. (SAUER et al, 2004; SAUER et al, 2012)

Com a neoadjuvância houve melhor taxa de cirurgia preservadora de esfíncter e menor frequência de eventos adversos grau 3 e 4 agudos e crônicos, mensurados pelo Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), quando comparado com adjuvância. (SAUER et al, 2004; SAUER et al, 2012).

No estudo de 2004 cerca de 10,4% dos pacientes tiveram resposta patológica completa (RPC - ausência de tumor identificável no resultado anatomopatológico da cirurgia definitiva) com a neoadjuvância, e tal dado foi correlacionado com o prognóstico, isto é, quanto maior a taxa de resposta patológica, maior sobrevida livre de doença (SLD). (SAUER et al, 2004; SAUER et al, 2012)

Estudo realizado por Park et al (2011) fez mesma comparação entre neoadjuvância e adjuvância, porém com quimioterapia a base de Capecitabina e obteve dados semelhantes ao estudo alemão supracitado, com SLD e SG semelhantes, RPC em 17% dos pacientes com maior taxa de preservação esfíncteriana em tumores de reto baixo com a neoadjuvância. Portanto, os autores concluíram que a terapia neoadjuvante com QT e RxT, possibilita aumento nas taxas de cirurgias preservadoras de esfíncter, com melhor qualidade de vida pós tratamento de tumores de reto médio e baixo EC II e III. (DEVITA, 2018; PARK et al, 2011; HOFF, 2013)

Ainda não há consenso do intervalo ideal entre o final da neoadjuvância e a cirurgia. Procedimentos cirúrgicos que aguardaram para serem realizadas mais próximo de 11 semanas não demonstraram aumento na resposta patológica completa, comparado a 7 semanas, (LEFEVRE, et al., 2016). Em outro estudo cita-se maiores taxas de RPC em cirurgias realizadas com intervalo de 12 semanas, comparado a 6, sem diferença na morbidade cirúrgica. (EVANS et al, 2016)

Segundo Hoff (2013) em outros estudos fase III, as taxas de RPC variaram de 14 a 27%, e este subgrupo de pacientes tiveram uma menor taxa de recorrência local. Diante destes resultados, estudos começaram a avaliar séries retrospectivas de pacientes com bom prognóstico e também aqueles que tiveram resposta clínica completa (RCC - ausência de tumor identificável do ponto de vista clínico, endoscópico e radiológico) e que após a neoadjuvância, não foram submetidos a cirurgia radical. (GLYNNE-JONES, HUGHES; 2012)

A ressecção local de tumores de reto foi sempre um procedimento atraente,

principalmente para tumores menores de 3cm de diâmetro, tendo em vista a menor extensão da cirurgia e, para os tumores localizados mais distalmente, pela menor mutilação decorrente da amputação do reto. Contudo, tem o inconveniente de não permitir a limpeza linfonodal. (HOFF, 2013; KATZ, 2014)

Apesar da relativa simplicidade, a ressecção local é questionada, tendo em vista os inaceitáveis índices de recidiva local a ela associados, que são da ordem de 0 a 27% para tumores T1, e de 11 a 45% para tumores T2. Assim, a indicação de ressecção local deve ser vista como uma alternativa em situações específicas tais como recusa do paciente em se submeter a cirurgia clássica ou condições inapropriadas para uma cirurgia maior. (HOFF, 2013)

Uma revisão sistemática com 30 estudos retrospectivos buscou avaliar o tratamento não operatório do câncer retal após a neoadjuvância em que se atingiu importante regressão tumoral. Nestes estudos houve uma grande variação na taxa de recorrência local (3 a 50%). (GLYNNE, JONES, HUGHES, 2012).

Segundo Hoff, a estratégia não operatória pós-neoadjuvância deve ser considerada apenas como investigacional e não como terapia padrão, merecendo novos estudos. Hoff (2013)

Em relação ao tratamento adjuvante, de acordo com relatórios do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e a base de evidências UPTODATE, a orientação é que todos os pacientes devem receber quimioterapia adjuvante. (WOLMARK et al, 2000; WILLETT, RYAN 2015; BUJKO et al, 2015)

O relatório da European Society for Medical Oncology (ESMO) orienta que somente pacientes com EC III ou EC II de alto risco devem receber QT adjuvante após a cirurgia definitiva. (GLINNE-JONES et al. 2017)

Ainda não existem estudos que comprovem benefício de quimioterapia adjuvante em tumores de reto EC II e III. Neste cenário, usamos tratamento adjuvante em analogia aos estudos de tumores de cólon, que são assim tratados. (HOFF, 2013)

A duração preconizada da quimioterapia perioperatória é de 6 meses. Para aqueles pacientes que fizeram tratamento combinado neoadjuvante, a duração da quimioterapia adjuvante é de 4 meses. (SAUER et al, 2004; CEELLEN et al. 2009; ANDRE et al, 2009; HALLER et al, 2011)

Em relação aos pacientes com tumores de reto alto, este subgrupo de pacientes parece não se beneficiar da radioterapia e quimioterapia neoadjuvante. Nestes caso, tratamento cirúrgico seguido de quimioterapia adjuvante é uma opção para pacientes EC III ou EC II de alto risco. (KAPITEIJN et al, 2001)

1.3. CÂNCER DE RETO, DIABETES MELLITUS E METFORMINA

A metformina é uma droga da classe das biguanidas, comumente usada como terapia no diabetes tipo 2. (RÊGO, 2015).

A metformina é considerada terapia farmacológica inicial para a maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 devido à eficácia glicêmica, ausência de hipoglicemia e de ganho de peso, com boa tolerabilidade e custo favorável (MARUTHUR, 2016.)

O principal efeito da metformina é diminuir a produção de glicose hepática pela inibição da gliconeogênese. (RENA, HARDIE, PEARSON, 2017.)

Uma das hipóteses de atuação da metformina é através da ativação da enzima proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK). (JÚN et al, 2008; GEAGEA, et al, 2019).

Outra via de interferência da metformina é pela enzima hepática B1 (LKB1), reconhecida como supressora tumoral e também age na ativação da AMPK. (HAWLEY, 2003; LIZCANO, 2004)

Em 2005, Evans et al, realizaram um estudo caso controle, com pacientes com DM, que desenvolveram algum tipo de câncer e encontraram menor associação de prevalência de neoplasia entre os pacientes com diabetes tipo II tratados com metformina. Desde então, vários estudos tem sido desenvolvidos buscando entender os efeitos da metformina em cânceres humano e associados aos tratamentos atuais disponíveis (RÊGO et al, 2015; KORDES et al, 2015; CAO, et al, 2015)

O diabetes é um importante fator de risco específico para o CCR, e está associado a resultados menos favoráveis aos pacientes. (GIOVANUCCI, MICHAUD, 2007). Estudo realizado por Caudle et al, cujo objetivo foi comparar a resposta de quimioterapia e radioterapia neoadjuvante (CRT) em pacientes diabéticos e não diabéticos com câncer retal localmente avançado, indicou que indivíduos diabéticos têm taxas de resposta mais baixas para a terapia neoadjuvante do que os não diabéticos. (CAUDLE et al.,2008) Entretanto, estudos relatam que os diabéticos que tomaram metformina melhoraram as taxas de resposta para várias neoplasias tratadas com quimioterapia ou radioterapia, dentre elas o câncer de reto. (EVANS et al; 2005; LI et al, 2009; LEE et al. 2012; RATTAM et al, 2012)

Estudo realizado na Coréia, cujo objetivo foi avaliar a associação entre o uso de metformina e a mortalidade em pacientes com CCR, encontrou evidências de associação protetora entre o uso droga após o diagnóstico de CCR e mortalidade específica para câncer.

(OH, et al 2016)

Na China, Su et al (2017), realizaram um estudo que avaliou o efeito da metformina na prevenção do câncer de reto comparada a outros medicamentos utilizados no DM. Os autores utilizaram o modelo de Markov, que simula um ensaio randomizado e comparou o tratamento com metformina *versus* sem metformina em pacientes com DM sem câncer de reto num intervalo de 11 anos. Os achados indicaram que, em contraste com o grupo de diabéticos sem metformina, pacientes com DM em uso de metformina apresentaram menor taxa de desenvolvimento de CCR (1,670% vs. 2,146%). Além disso, a sobrevivência cumulativa sem tumor do grupo metformina foi melhor do que a do grupo sem metformina.

Buscando entender a atuação da metformina nas neoplasias, Kim, Kim e Ku, (2016), demonstraram que a droga inibe pela proliferação celular, capacidade de migração celular, capacidade clonogênica de população de células precursoras de câncer. Ainda, os autores encontraram que um tratamento o qual combina o quimioterápico 5-Fluorouracil (5-FU) e metformina tem um efeito sinérgico na taxa de proliferação celular, que foi mediada pela ativação da via AMPK. Eles sugerem que, quando utilizada com a terapia adjuvante, a droga pode ser eficaz em células cancerosas resistentes a 5-FU. (KIM, KIM, KU; 2017)

Lee Park e Lee (2017), também estudaram o efeito da metformina combinada com outro quimioterápico utilizado no tratamento de indivíduos com CCR, tentando o efeito associado ao imatinib. Os resultados mostraram que a metformina melhorou sinergicamente a citotoxicidade do imatinib em células de linhagem Carcinoma Colorretal Humano (HCT15) e melhorou o processo de destruição de células neoplásicas. Os autores sugerem que a metformina utilizada em associação com este fármaco pode ser uma opção terapêutica promissora no câncer de reto (LEE PARK, LEE, 2017).

Para investigar o efeito da metformina na resposta à radioterapia no câncer retal, Oh et al (2016), avaliaram a resposta tumoral através do grau de regressão (downstaging) do tumor (T), dos linfonodos (N) e da resposta patológica completa (RPC). Os autores encontraram taxas de downstaging do N significativamente maiores em diabéticos que tomaram metformina. Não houve diferenças significativas entre os grupos em termos de downstaging T e da resposta completa patológica.

Embora o estudo supracitado não tenha mostrado que o uso da metformina foi capaz de melhorar as taxas de RPC, este é um tema pouco explorado, com poucos estudos na literatura, o que leva à necessidade de mais investigações.

Portanto baseado nos achados da literatura internacional, este estudo busca traçar o perfil dos pacientes com câncer de reto que são acompanhados em um hospital de atenção

terciária considerando-se o diagnóstico de diabetes, uso de metformina e resposta patológica tumoral na terapia neoadjuvante.

1.4 JUSTIFICATIVA

Os cânceres colorretais (CCRs) apresentam uma parcela importante das neoplasias incidentes no Brasil, que pode ser relacionado ao envelhecimento da população, mudanças no estilo de vida como hábitos alimentares e atividades físicas e o tabagismo. (INCA, 2017)

Considerando as taxas de mortalidade por CCR, sendo a 3ª mulheres e o 4ª em homens e considerando as estimativas de incidência para os CCRs do INCA para biênio 2018 /2019 (INCA, 2017), é notável a necessidade de implantação de políticas e programas de incentivo ao rastreio e implantação de medidas preventivas como ocorre hoje em países vizinhos como a Argentina e Uruguai (SIERRA et al., 2016)

Nota-se ainda a importância de conseguir uma máxima resposta de regressão tumoral frente as terapias neoadjuvantes, a fim de evitar cirurgias amplas e agressivas as quais possam acarretar prejuízo e perda de qualidade de vida aos pacientes. (SAUER et al, 2012; DEVITA, 2018) Portanto, reiteramos a importância de investigar o papel da metformina como aliada aos tratamentos padrões objetivando um aumento de taxas de sobrevida, redução de recidivas e redução de risco para CCR em pacientes com DM.

2. OBJETIVO

Descrever o perfil dos pacientes com adenocarcinoma de reto, através de informações clínicas e epidemiológicas, de acordo com os registros em prontuários dos pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, no período de 2006 a 2016.

2.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Traçar o perfil de pacientes com câncer de reto com diabetes mellitus em uso de metformina.
- Identificar o perfil de resposta patológica de pacientes com câncer de reto em relação as variáveis: Diabetes Mellitus e Uso de metformina.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, com coleta de dados secundários, providos de prontuários.

Os estudos transversais ajudam a mensurar a exposição e o resultado em uma determinada amostra da população em um determinado momento. Quando bem delineado, estes estudos conseguem capturar a prevalência de um evento ou doença na população estudada. Ainda é possível testar associações de doenças prevalentes com fatores de risco potenciais e ajudam a gerar hipóteses causais. (JACOB, GANGULI; 2016)

3.2 LOCAL DE ESTUDO

O presente estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP).

O hospital é vinculado à Secretaria de Governo para fins administrativos e associa-se à Universidade de São Paulo (USP) para fins de ensino, pesquisa e prestação de serviços médico-hospitalares à comunidade. Pertence ao Departamento Regional de Saúde XIII (DRS XIII), que, atualmente, abrange uma população de 1.357.165 habitantes (São Paulo, 2015)

3.3 PARTICIPANTES DO ESTUDO

Compuseram a amostra do estudo prontuários de homens e mulheres com diagnóstico e anátomo patológico de adenocarcinoma de reto com estadio clínico II e III, baseado na classificação TNM da American Joint Committee on Cancer (7ª edição), tratados no período de 01 de janeiro de 2006 e 31 de dezembro de 2016.

A escolha pelo período se deu por conveniência e disponibilidade de dados.

Critérios de Inclusão: Dados de indivíduos com tumores de reto, medio e baixo, em estadios clínicos II e III, ter idade superior a 18 anos, sem distinção de sexo.

Critério de Exclusão: Foram excluídos dados de pacientes que apresentavam as seguintes características: doença classificada de modo errôneo, tratamento prévio para câncer,

tratamento neoadjuvante incompleto ou não realizado, e prontuários com dados incompletos ou inconsistentes.

3.4 COLETA DE DADOS

O presente estudo foi realizado através de buscas em prontuário médico de pacientes seguidos no HCFMRP-USP, de onde as informações foram obtidas.

A partir do ano de 2014, o HCFMRP-USP passou a utilizar o prontuário eletrônico como forma de garantir legibilidade das informações contidas, reduzir redundância dos dados e perdas de informações em papel com o passar do tempo. (PELLISON, 2015)

Para a realização dos estudos científicos, o prontuário eletrônico se destaca devido a praticidade em localizar informações devido a sistematização dos dados, a garantia de que não houve perda dos dados inseridos pelos profissionais, por garantir a legibilidade dos textos e a não necessidade em transcrever as informações, que poderiam predispor a erros ou omissão de informações. (PELLISON, 2015)

3.5 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados coletados foram armazenados em planilhas do programa *Excel for Windows 2016*, para a realização posterior das análises descritivas e inferenciais. A análise estatística descritiva, foi realizada através do software *Statistical Analysis System* (SAS) e os resultados foram apresentados na forma de tabelas e gráficos, a fim de encontrar o “estado da arte” sobre o tema estudado.

Buscando compreender associações das variáveis, utilizamos a regressão logística.

A Regressão Logística é uma técnica amplamente utilizada nas ciências médicas e sociais, e tem como objetivo produzir, a partir de um conjunto de observações, um modelo que permita a predição de valores tomados por uma variável categórica, a partir de uma série de variáveis explicativas. (HOSMER JR et al, 2013). O exemplo seria a utilização para estimar a probabilidade do paciente: ter resposta patológica completa (sim=1; não=0); ter feito uso de metformina (sim=1; não=0).

3.6 ASPECTOS ÉTICOS:

Este estudo foi realizado utilizando dados secundários advindos dos prontuários médicos de pacientes com tumores de reto atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Assim, justifica-se a não necessidade de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

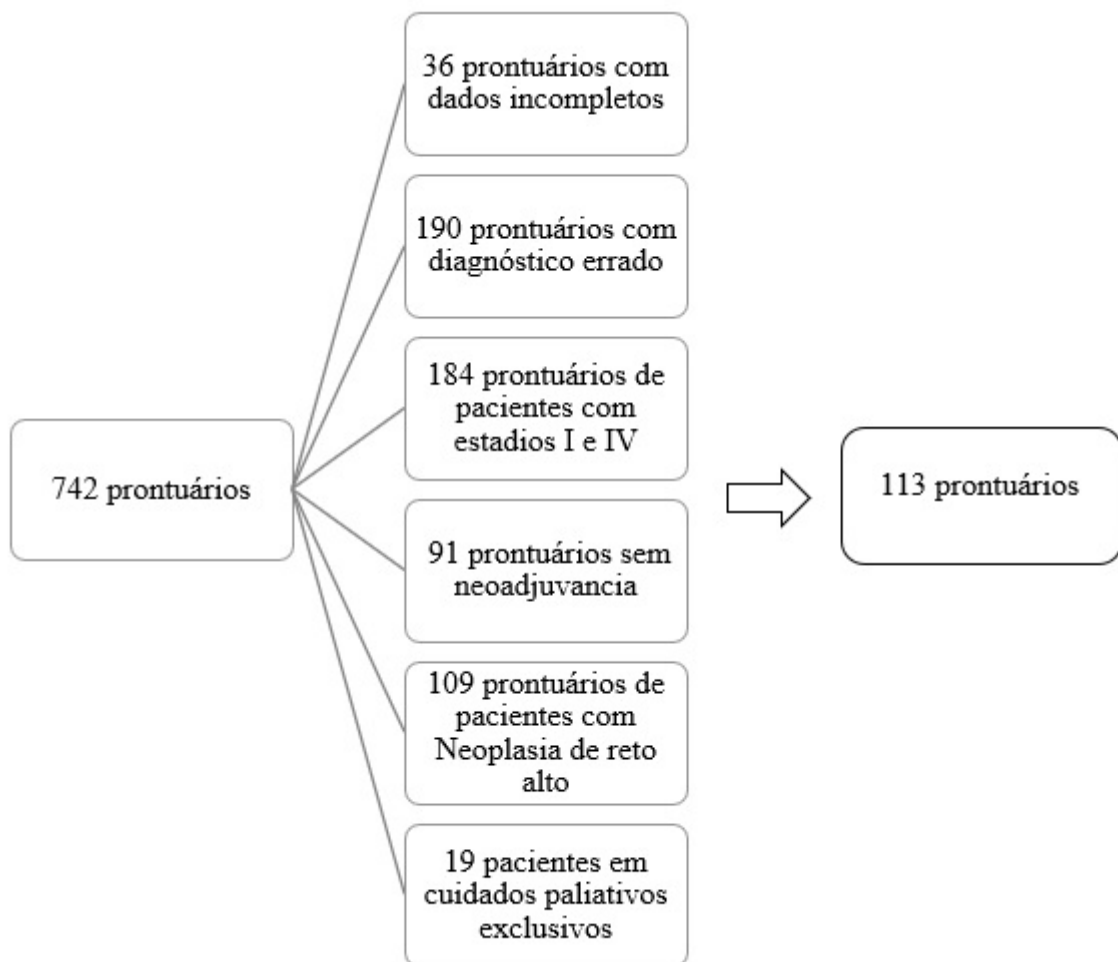
Ressalta-se que para minimizar os riscos relacionados a este tipo de estudo, no que se refere a identificação accidental dos usuários, desvios e divulgação inadvertida das informações sigilosas, obtidas na coleta e análise dos dados, somente os pesquisadores envolvidos neste projeto tiveram acesso às informações.

Este estudo trata-se de um recorte de um estudo mais amplo, que foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisas com seres humanos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sob parecer 1.658.066 de 2016.

4. RESULTADOS

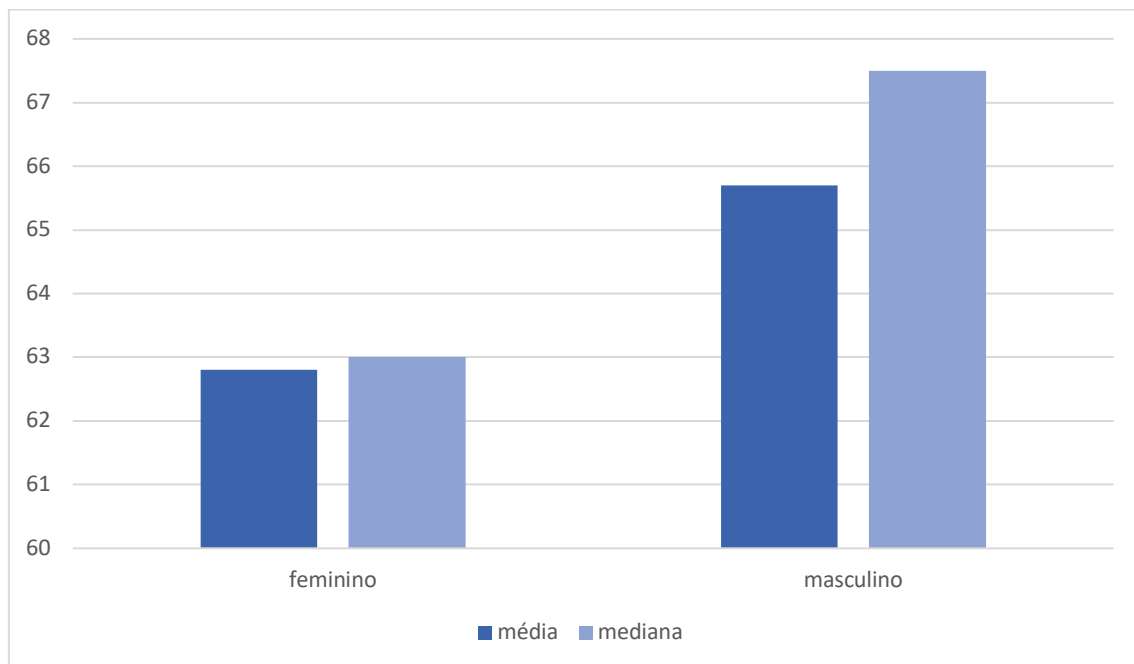
Foram analisados 742 prontuários contidos no registro hospitalar de câncer da HCFMRP-USP, que apresentavam a classificação internacional das doenças (CID) C.20. Destes, foram excluídos 629 prontuários, sendo: 36 por apresentarem dados incompletos; 190 por apresentarem diagnósticos erroneamente colocados como câncer de reto; 184 por se tratarem de doença em estadio clínico I (39) e IV(145); 91 se tratarem de doença em estadio clínico II e III (reto medio e baixo sem neoadjuvância); 109 prontuários de pacientes com neoplasia de reto alto e 19 pacientes em cuidados paliativos exclusivos.

Figura 2. Fluxograma de seleção dos prontuários, com indicação do número de prontuários incluídos e excluídos, com as respectivas justificativas de indivíduos com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP.



Foram incluídos neste estudo 113 prontuários de pacientes, sendo 48 de pacientes o sexo feminino e 65 de pacientes do sexo masculino. A média de idade foi de 62,8 anos para as mulheres e 65,7 anos para os homens, com média geral de idade de 64,2 anos, e a mediana foi de 63 anos para mulheres e 67,25 anos para homens, conforme gráfico 1.

Gráfico 1. Caracterização por média e mediana de idade e sexo de indivíduos com câncer de reto a acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

A amostra foi caracterizada por local de procedência, separados por Ribeirão Preto, demais cidades da DRS XIII e demais DRS's, e de acordo dados clínicos como a presença de diabetes mellitus(DM), uso de metformina(MTF), uso de ácido acetilsalicílico (AAS), tabagismo e histórico familiar de cânceres, conforme tabela 1.

Tabela 1. Caracterização dos dados demográficos e clínicos de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP.

Variável	Categorias	(n = 113)		
		Masc	Fem	Total
Procedência	Ribeirão Preto	24(57,1%)	18(42,9%)	42(37,2%)
	Demais cidades DRSXIII	30(56,6%)	23(43,4%)	53(46,8%)
	Outra	11(61,1%)	7(38,9%)	18(16%)
Diabetes Mellitus	Sim	9(47,3%)	10(52,7%)	19(16,8%)
	Não	56(59,6%)	38(40,4%)	94(83,2%)
Uso de metformina	Sim	9(53%)	8(47%)	17(15%)
	Não	56(58,3%)	40(41,7%)	96(85%)
Uso de AAS	Sim	6(60%)	4(40%)	10(8,8%)
	Não	59(57,3%)	44(42,7%)	103(91,2%)
Tabagismo	Sim	32(66,7%)	16(33,3%)	48(42,4%)
	Não	33(50,7%)	32(49,3%)	65(57,6%)
História Familiar de câncer	Sim	28(63,7%)	16(36,3%)	44(38,9%)
	Não	37(53,6%)	32(46,4%)	69(61,1%)
Resposta Patológica completa	Sim	9(41%)	13(59%)	22(11,5%)
	Não	56(61,5%)	35(38,5%)	91 (88,5%)
Total		65(57,5%)	48(42,5%)	113 (100%)

Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

Do local de procedência, 42 indivíduos eram do município de Ribeirão Preto, 53 eram das demais cidades da DRS XIII e 18 eram de demais regiões do Brasil, sendo a procedência do município de Anápolis, no estado de Goiás.

Em relação ao uso de AAS, apenas 10 (8,8%) faziam uso da medicação.

Dos total de 19 indivíduos com DM 9 eram homens e 10 eram mulheres. Destes, todos os homens faziam uso de metformina, e 8 mulheres faziam uso desta medicação.

Do total de 9 homens que obtiveram resposta patológica completa, nenhum tinha DM ou fazia uso de Metformina, e entre 13 mulheres que obtiveram resposta patológica completa, duas eram diabéticas em uso de Metformina.

Da população, 48 indivíduos eram tabagistas sendo 31 homens e 16 mulheres.

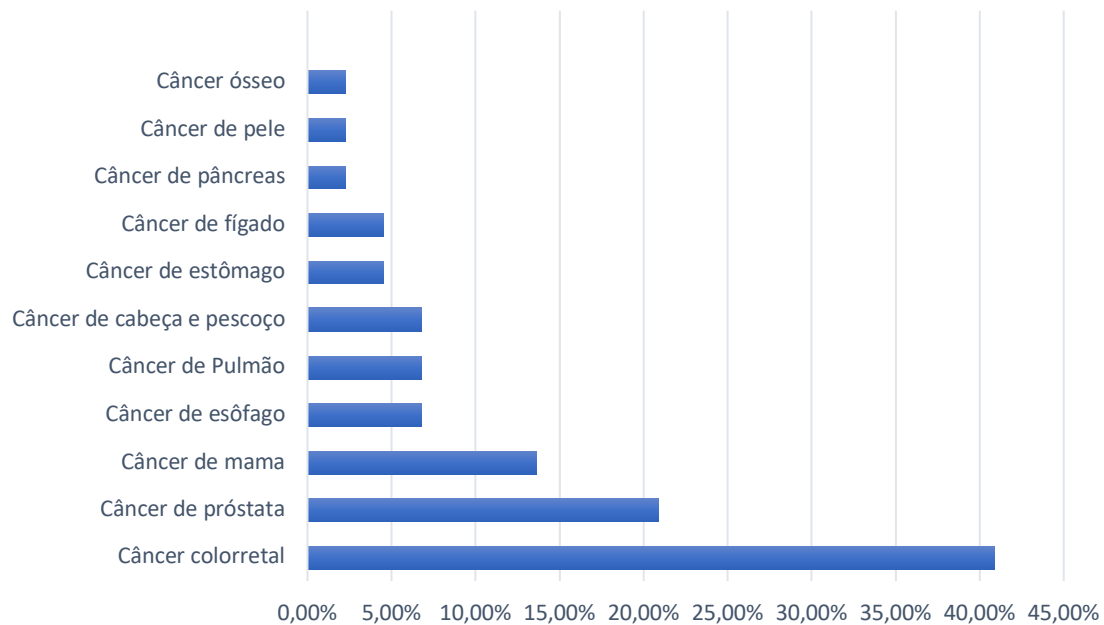
Do total de 113 pacientes, 44 apresentavam histórico familiar de cânceres, sendo [28(63,6%)] homens e [16(36,4%)] mulheres. Havia relatados em prontuários o tipo de tumor acometido na família para todos. O tipo mais comum foi o Câncer de colorretal, com 15 (34%) ocorrências, seguido de tumor de próstata com 6 ocorrências (13%) e mama, com 4 ocorrências (9%), como segue abaixo (tabela 2).

Tabela 2. Antecedentes de câncer na família, por tipo de câncer, de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP.

Tipo de câncer familiar	n = 44(100%)	
	frequência	%
Câncer colorretal	18	40,90
Câncer de próstata	9	20,45
Câncer de mama	6	13,63
Câncer de esôfago	3	6,81
Câncer de pulmão	3	6,81
Câncer de cabeça e pescoço	3	6,81
Câncer de estômago	2	4,54
Câncer de fígado	2	4,54
Câncer de pâncreas	1	2,27
Câncer de pele	1	2,27
Câncer ósseo	1	2,27
Total	69	100

Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

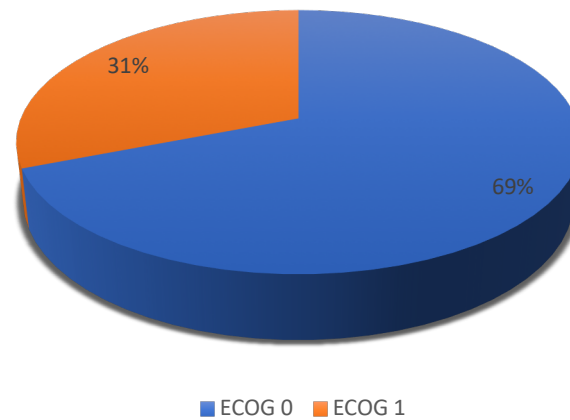
Gráfico 2. Antecedentes de câncer na família, por tipo de câncer, de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

Foi identificado também, a *performance status* (PS) dos pacientes, que é a medida relacionada à tentativa de quantificar o bem-estar geral dos pacientes. Pode ser utilizada para determinar a possibilidade de receber quimioterapia, a necessidade de ajuste de doses, dentre outras finalidades. Neste caso utilizamos escala de performance status do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), obtendo a ECOG grau 0 em 78 pacientes (68,03%) que são os pacientes completamente ativos, capazes de realizar todas as suas atividades sem restrição e ECOG grau 1 em 35 pacientes (30,97%) que corresponde a pacientes com poucas restrições, principalmente relacionado a atividades físicas rigorosas, porém capazes de realizar trabalhos leves a moderados e de natureza sedentária.

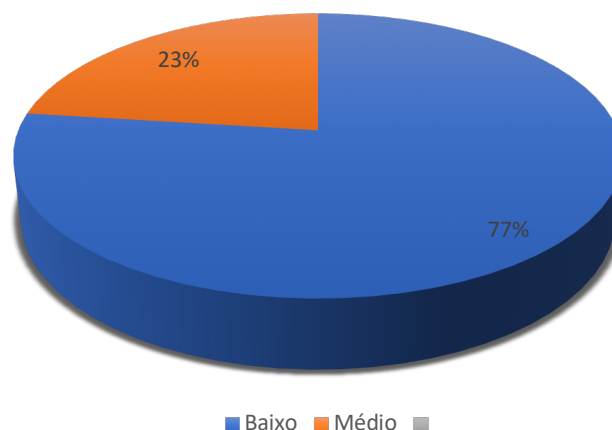
Gráfico 3. Classificação de *performance status* de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

Em relação a localização dos tumores no reto, 87 indivíduos (77%) apresentavam tumor em reto baixo, sendo [37(42%)] mulheres e [50(57%)] homens; e 26 (23%) apresentavam tumor em reto médio, sendo [11(42,3%)] mulheres e [15(57,7%)] homens.

Gráfico 4. Classificação do local do tumor, de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP.

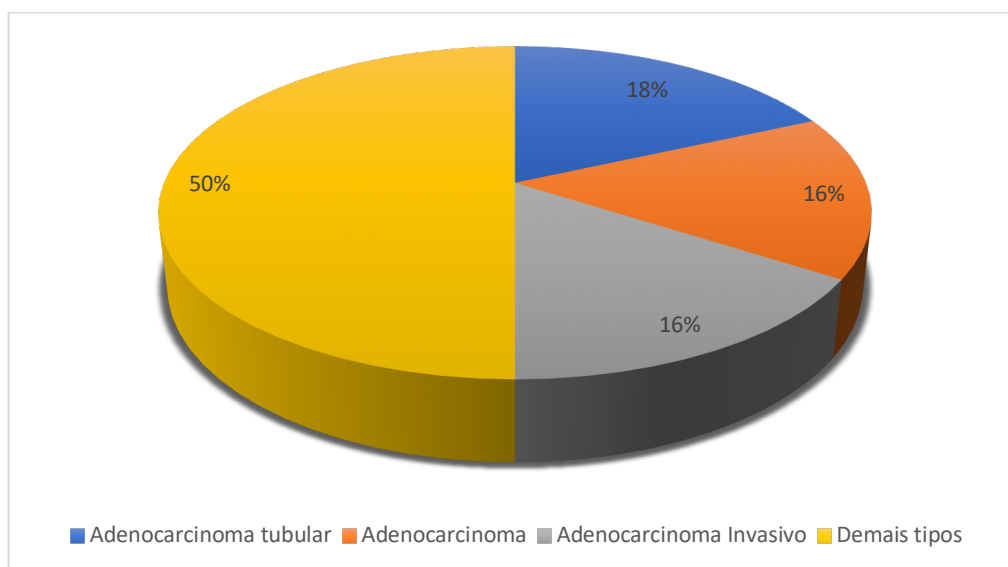


Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

No resultado anátomo patológico, foram encontrados 18 tipos de descrições de tumores relatados em prontuário, sendo os mais frequentes os Adenocarcinomas tubulares com 23 ocorrências (20,35%), seguido de adenocarcinoma e adenocarcinoma invasivo, ambos com 20 ocorrências (17,7%) cada um.

Avaliando o grau de diferenciação tumoral, 92 indivíduos (84,4%) apresentavam grau 2, 13 (12%) apresentavam grau 1 e 4 (3,6) apresentavam grau 3.

Gráfico 5. Descrição da patologia para tumores adenocarcinoma, de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

Tabela 3. Características dos tumores de acordo com diferenciação tumoral da biópsia inicial, de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP.

Diferenciação Tumoral da biópsia inicial	n=113(100%)	
	frequência	%
Grau 1	13	11,93
Grau 2	92	84,40
Grau 3	4	3,67
Sem descrição em prontuário	4	3,67
Total	113	100

Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

Foram coletados ainda, dados relativos ao estadiamento do tumor pré tratamento (TNM), sendo que 91 indivíduos (80,53%) apresentavam T3, 13 (11,50%) indivíduos apresentavam T2 e 9 pacientes (7,96%) apresentavam T4.

Em relação ao estadiamento linfonodal, 56 (49,55%) indivíduos não apresentavam nenhum linfonodo mensurável no estadiamento inicial, e 57 pacientes (50, 44%) apresentavam linfonodos pré tratamento (N1 e N2).

Após a avaliação clínica e de imagem iniciais, a maioria dos pacientes, encontrava-se em estadió clínico III, como demonstra a tabela 4.

Tabela 4. Estadio clínico dos tumores após avaliação inicial das imagens e avaliação clínica de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP.

Estadio clínico inicial	n=113(100%)	
	frequência	%
I	6	5,3
II	50	44,2
III	57	57
TOTAL	113	100

Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

Todos os pacientes incluídos neste estudo realizaram neoadjuvância com quimioterapia associada a radioterapia. O esquema quimioterápico mais utilizado foi o Xeloda®(Capecitabina) 1650mg/m² nos dias de radioterapia, sendo utilizado em 93 pacientes (82,30%). Os demais pacientes, fizeram uso do esquema baseado em infusão endovenosa de Fluorouracila com Leucovorin feito de D1 a D5 na primeira e na quinta semana de radioterapia.

Como ponto de enfoque deste estudo, do total de 113 indivíduos estudados, após o tratamento neoadjuvante, seguido de cirurgia, um total de 22 (19,47%) pacientes apresentaram resposta patológica completa.

Quanto ao nível de CEA pré-cirúrgico, os níveis foram diferenciados em relação ao sexo e se paciente tabagista ou não. Nos casos de pacientes tabagistas, foram diferenciados em valores menores que 6,2 ou maiores ou igual a 6,2, para pacientes não tabagistas, os valores foram menores que 3,4 ou maiores ou iguais a 3,4.

Tabela 5. Caracterização dos níveis de CEA, de acordo com tabagismo ou não tabagismo, de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP.

Variável	Categorias	n=113(100%)		
		Masc	Fem	Total
Tabagista	≤ 6,2	20	8	28(24,7%)
	> 6,2	11	8	19(16,8%)
Não Tabagista	≤ 3,4	15	15	30(26,5%)
	> 3,4	17	15	32(28,3%)
Não informado		2	2	4(3,7%)
Total		65(57,5%)	48(42,5%)	113 (100%)

Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

Tabela 6. Caracterização dos pacientes com câncer de reto a acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP de acordo com resposta patológica, procedimento cirúrgico, invasão angiolinfática e invasão perineural..

Variável	n=113(100%)					
	Sim		Não		Não consta	
	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%
Resposta patológica completa	22	19,47	91	80,53	-	-
Realizou procedimento cirúrgico	113	100	-	-	-	-
Invasão angiolinfática	19	16,81	57	50,44	37	32,74
Invasão perineural	17	15,04	57	50,44	39	34,51

Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

Em relação às variáveis que envolvem o processo cirúrgico, quatro tipos de cirurgias foram realizados sendo a ressecção transanal a mais utilizada [45 procedimentos (39,82%)], seguida pela retossigmoidectomia abdominal [41 procedimentos (36,29%)] e amputação abdomino perineal [27 procedimentos (23,9%)].

Quanto ao tipo de margem cirúrgica relatada, foram observadas, 78 ocorrências (87,4%) de margem livre, 8 ocorrências (9%) de margem comprometida e 3 ocorrências (3,6%) de margem exígua.

Ao se verificar o grau patológico identificado na cirurgia, o grau 2 foi encontrado em 78 casos (81,8%), seguido pelo grau 1 em 11 casos (12,5%) e o grau 3, em 5 casos (5,68%).

Com relação ao tratamento pós cirúrgico, do total dos pacientes, para 70(62%) pacientes foram indicados tratamento adjuvante, porém, quatro pacientes não a realizaram, por motivo não especificado em prontuário. Quanto a quimioterapia adjuvante, quatro esquemas foram utilizados, dependendo do risco da doença e a performance do paciente (tabela 7).

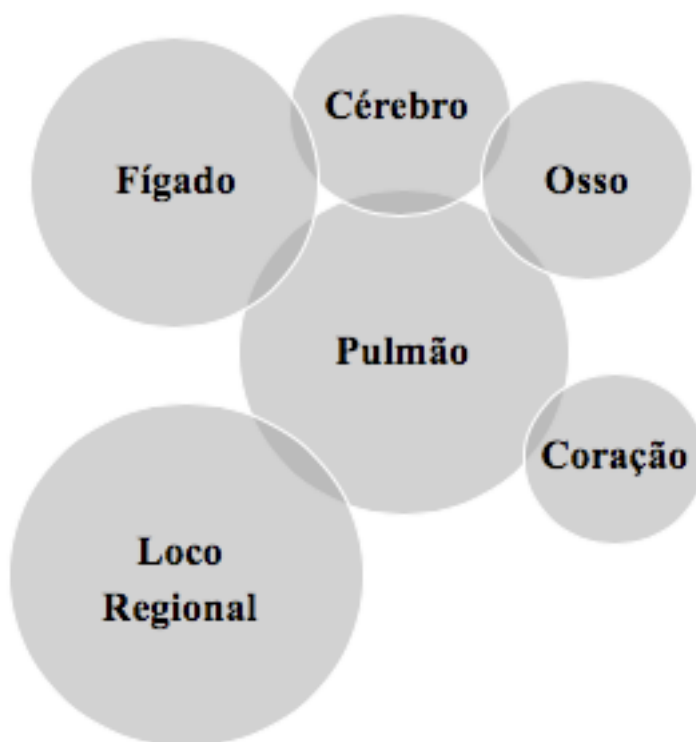
Tabela 7. Caracterização dos tipos de quimioterapia utilizados na terapia adjuvante de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP.

Quimioterapia	n = 66(100%)	
	frequência	%
Xelox	22	33,33
Flox	14	21,21
Folfiri	1	1,51
5 FU + Leucovorin	16	24,24
Xeloda®	13	19,69
Total	66	100

Ao analisar a evolução do paciente, verificou-se que 40 pacientes (25,29%) apresentaram recidiva tumoral e os principais locais de recidiva foram: loco regional [21 (52,5%)], pulmão [18 (45%)], fígado [8 (%)], osso [dois pacientes (%)], cérebro [2 pacientes (%)], coração [1 paciente (%)], sendo que 11 pacientes apresentaram recidiva em mais de um local de forma sincrônica.

Em metástases a distância com recidivas sincrônicas, obtivemos a seguinte relação de locais: 1 fígado e pulmão; 1 osso cérebro fígado e pulmão; 1 coração pulmão; 1 pulmão loco regional; 1 pulmão loco regional; 1 pulmão loco regional; 1 pulmão cérebro; 1 loco regional e bexiga; 1 pulmão loco regional; 1 fígado e osso; 1 pulmão e fígado

Figura 3. Diagrama de Venn com a relação dos locais de recidiva de pacientes com câncer de reto acompanhados no período de 2006 a 2016, no HCFMRP-USP.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

Verificou-se óbito de 21 pacientes, sendo 15 óbitos decorrentes da progressão da doença oncológica, segundo registros em prontuário.

Foi utilizado o modelo de regressão logística para comparar a variável resposta patológica com as variáveis sexo, história familiar, diabetes mellitus, uso de metformina, uso de AAS, tabagismo, localização do câncer, grau de diferenciação tumoral e idade.

O ajuste do modelo é mostrado abaixo e é possível observar que todas as variáveis não foram significativas ao nível de 5% de significância (valor- $p < 0,050$).

Tabela 8. Associação da resposta patológica completa com as variáveis sexo, história familiar, diabetes mellitus, uso de metformina, uso de AAS, tabagismo, localização do câncer, grau de diferenciação tumoral e idade no HCFMRP-USP.

Variáveis		O. R.	I.C. (95%)	
Sexo	F vs M	0.397	[0.140	1.127]
História familiar	Não vs Sim	0.628	[0.220	1.793]
Diabetes Mellitus	Não vs Sim	2.152	[0.113	41.051]
Metformina	Não vs Sim	0.263	[0.010	7.286]
AAS	Não vs Sim	0.647	[0.060	7.004]
Tabagismo	Não vs Sim	1.091	[0.366	3.255]
Local do câncer	Baixo vs Médio	1.017	[0.325	3.189]
Grau de diferenciação	Grau 1 vs Grau 2	0.333	[0.089	1.245]
Idade	<50 vs >50	0.949	[0.300	3.006]

Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

O modelo de regressão indica que indivíduos sem diabetes mellitus tem maior chance de ter resposta patológica completa, sendo a razão (OR) 2.252 [IC] 95%, 0.113 - 41.051 para pacientes diabéticos, em relação a não diabéticos.

O uso da Metformina aparece como um fator protetor, com razão (OR) para pacientes em uso do fármaco de 0.263 [IC] 95%, 0.010-7.286 em relação aos que não faziam uso.

Pacientes não tabagistas também tem maiores chances, com a chance 1.091 vezes de ter resposta patológica completa, assim como pacientes com tumor de reto baixo [1.017].

5. DISCUSSÃO

A base de dados dos prontuários do HCFMRP-USP ofereceu uma gama de dados importantes para a construção do banco de dados do presente estudo.

Os resultados apresentados neste estudo, permitiram identificar e descrever dados demográficos, epidemiológicos e clínicos de pacientes com câncer de reto atendidos no HCFMRP-USP, no período estudado.

Um dado que merece destaque é o de que a maioria (63%) dos indivíduos que compõe o banco de dados deste estudo são não procedentes do município de Ribeirão Preto, demonstrando o impacto e importância do HCFMRP-USP para a população.

Além disso, através da revisão dos prontuários foi possível identificar como é realizada toda a terapêutica do indivíduo, desde exames clínicos e de imagem, tipo de cirurgias realizadas, tipos de quimioterapias de neoadjuvância e adjuvância empregadas e a obtenção de resultados histopatológicos.

Os dados retirados de prontuários são fontes importantes de informação do paciente, porém para a pesquisas com essa natureza de obtenção de dados, pode haver vieses de informação (FRANCO, L.J; PASSOS, A.D.C., 2011). Além disso, nesse estudo nos deparamos com prontuários com informações inexistentes ou incompletas e informações conflitantes quando comparado relatos de diferentes profissionais.

Outro ponto a ser discutido, é o estudo ter sido realizado em prontuários físicos e eletrônicos. A diferença entre eles foi notável, visto que as buscas nos eletrônicos são facilitadas devido a sistematização das escalas, locais de anotações e disponibilidade de resultados de exames e a maior disponibilidade destes prontuários.

Mesmo que os prontuários dependam da alimentação correta dos profissionais que a utilizam, os dados aparecem de forma mais sistematizada nos prontuários eletrônicos. Além disso, os prontuários físicos requerem tempo para serem disponibilizados e a busca é dificultada pela falta dos recursos e atalhos que o meio digital fornece. As dificuldades em obtenção de prontuários e dados, podem compor viés importante no estudo.

Em relação aos dados epidemiológicos de incidência, os cânceres retais são diagnosticados com maior frequência na população acima de 50 anos (YOU et al, 2012), assim como encontrado em nosso estudo, em que a média foi de 62,8 anos para mulheres e 67,5 anos para homens.

Segundo dados do INCA (2017) os cânceres colorretais (CCRs) estão em terceiro lugar dentre os cânceres que mais acometem homens (8,1% dos casos) e em segundo lugar dentro os que mais acometem mulheres (9,4% dos casos).

No último levantamento de incidência de CCRs no Brasil realizado pelo Instituto, a estimativa para 2018 era de 36.360 indivíduos acometidos, sendo a relação de 18.980 para mulheres e 17.380 para homens.

Na população deste estudo, observamos que houve um maior número de homens acometidos pelo CCR. Segundo FERLAY, em 2013, o padrão de incidência mundial difere entre os sexos, com maiores taxas para os homens de 20,6/100.000, e para as mulheres de 14,3/100.000.

Atualmente a triagem com exames preventivos em indivíduos assintomáticos, é indicada a partir dos 50 anos. Com exceção de pacientes com histórico de doença inflamatória intestinal, radiação previa abdominal, história familiar positiva para cânceres intestinais ou síndromes hereditárias como por exemplo a polipóse adenomatosa familiar. (HE, EFRON, 2011)

A incidência de tumores em indivíduos menores de 50 anos é menor em relação indivíduos idosos. Em contrapartida, indivíduos mais jovens se apresentam mais sintomáticos no momento do diagnóstico, geralmente associado a um quadro clínico mais avançado e de prognóstico mais desfavorável. Entre os sintomas temos: mudanças no hábito intestinal (como o mais frequente), sangramento nas fezes, perda de peso, massa retal dolorosa à evacuação, diarreia, dentre outros sintomas (MACRAE, 2016).

Cabe reforçar que a prevenção e triagem de indivíduos assintomáticos é defendida por grandes sociedades como a American Cancer Society (ACA) e organizações de cuidados preventivos como US Preventive Service Task Force (USPSTF). São estes exames preventivos o sangue oculto nas fezes, sigmoidoscopia e colonoscopia, em adultos entre 50 e 75 anos com nível de evidência A. (WOLF, et al. 2018; BIBBINS-DOMINGO, et al. 2016)

A triagem e a prevenção dos cânceres podem reduzir a mortalidade específica. Uma triagem de qualidade pode detectar de forma precoce, a patologia antes que ela seja clinicamente aparente, permitindo que se possa intervir antes do desenvolvimento do câncer ou da neoplasia em estágios iniciais. (WOLIN, CARSON, COLDITZ, 2010)

As estratégias de prevenção se concentram em conhecer histórico familiar, modificação dos fatores de riscos ambientais e de estilo de vida, além dos exames de rastreio já citados. (JEON et al. 2018)

Vários fatores de estilo de vida e ambientais como alimentação, atividade física e tabagismo têm sido associados ao desenvolvimento de cânceres. Os que mais fortemente se associam a fatores ambientais são: câncer de pulmão, câncer colorretal, câncer de próstata e câncer de mama. Dentre os fatores ambientais conhecidos, o tabagismo é a causa mais evitável de câncer e representa 21% das mortes totais por câncer no mundo. (BRAWLEY, 2011)

O tabaco atua em vários estágios da carcinogênese, fornecendo carcinógenos diretamente aos tecidos, causando irritação e inflamação e interferindo diretamente nas barreiras naturais de proteção do corpo (US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES et al. 2014.)

Neste estudo, o tabagismo se mostrou presente em quase metade [48(42%)] dos indivíduos analisados.

Metanálise realizada por Botteli, que teve como objetivo entender a associação do tabagismo e do CCR, considerando incidência e mortalidade, descreve que dos 106 estudos selecionados, 26 forneceram estimativas de risco para desenvolvimento do CCR, ajustadas para fumantes em relação a não fumantes, levando a um risco relativo agrupado de 1,18 (intervalo de confiança de 95% [IC], 1,11-1,25), e o tabagismo foi associado a um aumento de risco absoluto de 10,8 casos por 100.000 pessoas-ano (IC 95%, 7,9-13,6). (BOTTERI, 2008)

Outros 17 estudos de coorte da metanálise supracitada, foram incluídos na análise da mortalidade e o dado obtido foi que o indivíduo tabagista tem 1.25 (IC 95%, 1,14-1,37) de chance de risco de CCR em relação ao não tabagista. O tabagismo foi associado ainda com um aumento de risco absoluto de 6/100.000 mortes-ano (IC 95%, 4,2-7,6). Nas variáveis de incidência e mortalidade, a associação se apresentou mais forte no câncer de reto, em relação ao câncer de cólon. (BOTTERI, 2008)

Portanto, a partir das taxas de risco de incidência e mortalidade, mostra-se importante para a prevenção do CCR, bem como demais cânceres, promover programas e políticas anti-tabagismo, a serem implementados e fortemente incentivados nos serviços de saúde e ambientes comunitários. (JEON, et al, 2018)

A história familiar também é um fator a ser considerado. Em relação a este dado, quase 40% dos participantes do presente estudo apresentavam dados de cânceres na família, sendo que destes, 40% eram de CCR.

A literatura indica que embora apenas 5 a 10% dos cânceres colorretais tenham associação genética, a identificação da história familiar e dos indivíduos afetados por uma predisposição genética ao câncer é de grande importância, pois permite melhorar na prevenção e no tratamento daqueles que estão nessa categoria de risco mais alta. Indivíduos com

predisposição hereditária ao CCR tem risco significativamente elevados de desenvolver este câncer ao longo de sua vida. (GAMMON, 2007)

A literatura recomenda que pacientes que têm pelo menos três casos de CCR ou outros cânceres relacionados a CCR não poliposo hereditário (endométrio, estômago, rim, ureter, biliar e intestino delgado) na família, sendo algum destes com idade inferior a 50 anos e excluída a hipótese de polipose adenomatosa familiar (PAF), devem ser investigados quanto a presença de síndrome de Lynch. (DANTAS, 2009). Portanto, reforçamos a importância do rastreamento com exames clínicos e de imagem preventivos.

Mesmo com os dados da literatura sobre a importância do rastreamento em história familiar de CCR, não foram encontrados dados de investigações genéticas dessa natureza no banco de dados de prontuários investigados neste estudo.

Outro fator analisado nos participantes deste estudo foi a presença de DM, por se tratar de um fator de risco importante para o desenvolvimento de CCR. Uma possível explicação para esta associação são altas taxas de insulina sérica, que é fator importante de crescimento de células da mucosa, que também poderiam estimular células tumorais. (GIOVANUCCI, MICHAUD, 2007). Outros estudos observacionais associaram o uso de sulfonilureias ao aumento do risco de incidência de câncer e mortalidade relacionada ao câncer em comparação com outros antidiabéticos orais (TUCCORI, et al., 2015)

Metanálise realizada por Larson, Orsini e Wolk, que buscou entender a associação entre DM e a incidência de mortalidade por CCR, analisou 15 estudos sendo seis estudos de caso controle e nove estudos de coorte. As pesquisadoras descreveram que indivíduos com DM apresentaram risco aumentado de 30% comparado a indivíduos sem DM. (LARSSON, ORSINI, WOLK, 2005)

Em Metanálise realizada por Noto, et al, que buscaram avaliar o risco de câncer em pacientes diabéticos, foram encontrados um total de 11.177 (5,3%) casos de câncer incidentes em qualquer local em um total de 210.892 pacientes avaliados em 10 estudos. Foi visto que o risco de câncer nos usuários de metformina foram significativamente menores do que entre os não usuários de metformina, com risco relativo de incidência de 0,66 [IC]95%(0,49-0,88) $p < 0,00001$ e 0,67 [IC]95% (0,53–0,85) para mortalidade por câncer. (NOTO, et al., 2012)

Jiang et al (2011) realizaram revisão sistemática com 41 estudos, buscando descrever a relação entre DM e incidência e mortalidade específica por CCR. Os resultados indicaram que indivíduos com DM podem apresentar 20% mais risco para CCR, em comparação a indivíduos sem DM. A associação foi consistente para homens e mulheres, de estudos realizados na América do Norte, Europa e Ásia. Encontraram ainda que o DM estava associado

ao aumento de risco específico de câncer de reto com SRR 1.24 [IC] 95% 1.14–1.36. (JIANG, 2011)

Metanálise realizada por Yuhara et al., que buscou avaliar a associação da DM com CCRs, encontrou na análise de 14 estudos que houve um aumento de 20% no risco de câncer de reto nos pacientes diabéticos comparado aos não diabéticos. Os autores apontam que o estudo se limita pela a presença de vieses, devido os pacientes apresentavam outros fatores e comorbidades, porém, as análises de subgrupos confirmaram a consistência dos resultados encontrados. (YUHARA et al, 2011)

Em nosso estudo, 16,8% pacientes tinham DM. Quando realizada análise comparativa em relação a resposta patológica completa, os pacientes sem DM apresentaram mais chances de apresentar resposta patológica completa OR 2.152 [IC(95%) 0.113-41.051] em relação a indivíduos diabéticos, em intervalo sem significância estatística.

Esses dados seguem os passos dos estudos apontados, compreendendo a DM como fator de risco importante fator de e aumento de risco relativo de doença e aumento de mortalidade, diminuição de sobrevida global para o CCR evidenciado também em nosso estudo.

Em contrapartida, uma das medicações utilizadas no tratamento da DM, tem se mostrado como fator protetor de CCR e outros canceres, a metformina.

Este fármaco que tem ganhado destaque nas pesquisas associadas ao câncer. Estudos pré-clínicos sugerem que a metformina pode atuar na inibição da disseminação e metástases tumorais. (RATTAN et al., 2011; SARFSTEIN, et al, 2013; WU, et al.,2013) Estudos in vitro e em animais demonstraram que a metformina atua retardando o crescimento e a proliferação de células do CCR, via ativação da proteína quinase ativada por AMP (LIU, et al., 2014)

Revisão Sistemática realizada por Rêgo et al., que buscou sintetizar a literatura disponível sobre o efeito potencial da metformina nos cânceres de cabeça e pescoço, identificou em estudos retrospectivos a sugestão de que a metformina teria um benefício na redução do risco de canceres em pacientes diabéticos. Este benefício estaria ligado a uma característica de ser um agente inibidor da proliferação do ciclo celular (RÊGO, et al, 2015).

Achados epidemiológicos citam menor incidência de cânceres, em especial o CCR, em pacientes diabéticos em uso de metformina quando comparado a não diabéticos ou diabéticos que uso de outro hipoglicemiantes que não a metformina. (RAO, et al, 2018)

Em estudos subsequentes com pacientes com diabetes, houve uma associação entre o uso de metformina e uma diminuição no risco de câncer colorretal (ZHANG, et al, 2011, NORO et al, 2012, RAO et al 2018)

Zhan et al, realizou metanálise que compreendeu cinco estudos totalizando 108.161 pacientes com DM, e a análise indicou que o tratamento com metformina foi associado com um risco significativamente menor de câncer colorretal ([RR] 0,63 [IC 95% 0,50-0,79]). Destes cinco, quatro compreendendo 107.961 pacientes diabéticos e 589 casos de câncer colorretal incidente durante o acompanhamento, indicaram que tratamento com metformina foi associado a um risco significativamente menor de câncer colorretal. (ZHANG, et al, 2011)

Portanto, além de promover a redução do risco de desenvolvimento do CCR, a metformina tem apresentado redução na mortalidade específica. (NOTO, et al. 2012)

Em um estudo prospectivo com 1353 pacientes com DM, realizado na Holanda, durante 9,6 anos de acompanhamento, a mortalidade por câncer foi reduzida naqueles que usaram metformina. (LANDMAN, 2010.)

Outros parâmetros que têm sido observados são as taxas de resposta tumoral e taxa de sobrevida com o uso de metformina.

Revisão Sistemática com metanálise mais recente, realizada por RAO et al, buscou examinar a associação entre a terapia com metformina e o câncer colorretal em pacientes com diabetes tipo 2. Os resultados indicaram que a resposta tumoral foi maior nos pacientes que também foram tratados com metformina do que naqueles que não foram (OR, 0,48; IC95%, 0,22-1,07; P = 0,07) e não diabéticos (OR, 0,27; IC de 95%, 0,07 a 0,98; P = 0,05). (RAO , 2018)

Em nosso estudo, a chance de pacientes diabéticos que não fazem uso de metformina obterem resposta patológica completa se mostrou menor em relação aos pacientes diabéticos que fazem uso deste fármaco. (0.263 para IC(95%)[0.010 – 7.286]. Mesmo que intervalo de confiança não se mostrar significativamente estatístico, as proporções de benefício acompanham o estudo supracitado.

Em relação a Sobrevida Global, o estudo de Cossor et al descreveu associações entre uso de metformina, diabetes mellitus e CCR em mulheres. Nesta coorte CCR e DM, os autores não encontraram associações significantes entre aumento de sobrevida global e uso da metformina, em comparação ao não uso, devido ao intervalo de confiança. No entanto, quando observado o hazard ratio < 1 para as associações entre uso de metformina e sobrevida específica para CCR, ela traz proporções inferenciais importantes. (COSSOR et al, 2013)

Em uma análise retrospectiva de 595 pacientes, que teve como objetivo avaliar a associação entre o uso de metformina e a mortalidade por CCR em pacientes diabéticos com diagnóstico recente de CRC e diabetes tipo 2, o uso de metformina foi associado a um menor risco de mortalidade geral (HR, 0,66; IC 95% 0,476–0,923; p = 0,015). (LEE et al, 2012)

Spillane et al, examinaram as associações entre a exposição à metformina e as chances de apresentar com doença disseminada entre os pacientes com CCR. Descrevem que, foi observada na análise multivariada, que as ocorrências de doença disseminada foram menores nos diabéticos expostos à metformina, em comparação com os diabéticos não expostos, porém não estatisticamente significativos (OR = 0,66, IC 95% 0,39–1,12). Apesar de ter ocorrido a redução do risco não significativo, os autores concluem que o estudo foi incapaz de confirmar benefícios no uso da metformina, na prevenção de doença a distância. (Spillane et al, 2014)

Rao et al, instigam ainda em seu estudo, que outra evidência que merece ser amplamente estudada é a associação da metformina associada a radioterapia. Os autores sugerem em seu estudo que a metformina possa atuar como radiosensibilizante e aumentar a eficácia da radioterapia em pacientes com DM e câncer. (RAO, et al, 2018)

Outro fármaco que tem ganhado destaque em estudos, sobre seu possível papel de proteção em diversas doenças é o ácido acetilsalicílico (AAS).

Evidências de estudos observacionais e de intervenção sugerem que a aspirina e outras drogas antiinflamatórias não esteróides (AINEs) protegem contra o desenvolvimento de adenomas e cânceres de cólon. (ROTHWELL, et al. 2010; ROTHWELL, et al. 2011)

A US Preventive Service Task Force (USPSTF) recomenda aspirinas diárias de dose baixa em longo prazo para a prevenção primária do câncer colorretal e doenças cardiovasculares em pessoas de 50 a 59 anos que têm um risco de 10 anos de doença cardiovascular de 10% ou mais e que não têm um aumento risco de sangramento. Para aqueles com idades entre 60 a 69 anos com um risco de 10 anos de doença cardiovascular de 10% ou mais, o uso de aspirina pode ser apropriado, mas a decisão deve ser individualizada. (BIBBINS-DOMINGO, 2016.)

Estudo de Liao et al (2012) que teve como hipótese que o efeito do AAS na sobrevida e prognóstico de pacientes com cânceres, com a mutação em PIK3CA, encontrou que em pacientes com câncer colorretal e PIK3CA mutado, o uso regular de aspirina após o diagnóstico foi associado à sobrevida específica do câncer colorretal (taxa de risco multivariada para morte relacionada ao câncer, 0,18; [IC] 95%, 0,06 a 0,61; $P < 0,001$) e sobrevida global (0,54; IC95%, 0,31 a 0,94; $P = 0,01$). Em contrapartida, entre os pacientes com PIK3CA não mutado, o uso regular de aspirina após o diagnóstico não foi associado à sobrevida específica do câncer colorretal ou sobrevida global. (LIAO, et al 2012)

Resultados iniciais advindos do estudo clínico ASPREE, que busca examinar o aumento da mortalidade no grupo que fazem uso de AAS, com foco nas causas de morte, não encontraram benefício de redução de mortalidade por câncer em pacientes fazerem uso do AAS (MCNEIL, et al. 2018.)

Em nosso estudo, apenas 10(9%) pacientes faziam uso de AAS, e deste, um apresentou resposta patológica completa. No modelo de regressão, indivíduos que faziam uso do fármaco apresentaram menores chances de apresentar resposta patológica completa. Portanto não foi possível fazer inferências sobre seu papel.

Um dos estudos supracitados está em ocorrência atual, e novos resultados da associação do uso de AAS e risco e mortalidade por cânceres poderão surgir e sugerir outras comparações com o banco de dados de nosso estudo. (MCNEIL, et al. 2018)

Outro ponto dos resultados deste estudo que merecem discussão, são os achados provindos dos exames clínicos. Selecionamos o valor do marcador tumoral CEA e a resposta patológica para discussão.

Em relação ao CEA, aproximadamente 90% dos cânceres colorretais produzem este marcador, porém, ele possui uma baixa capacidade de diagnóstico de câncer colorretal devido sua baixa sensibilidade em estágios iniciais da doença e uma influência significativa em doenças benignas. Por isso, não é indicado seu uso como exame de rastreio exclusivo. (Dallas, 2012; LIU et al, 2014).

Metanálise realizada por Liu et al (2014), que organizou evidências relativas a precisão dos testes diagnósticos e prognósticos para o CCR, concluiu que a sensibilidade do CEA para o diagnóstico do câncer colorretal é de apenas 46%, [IC] 0,46-0,47). Porém nenhum outro marcador tumoral obteve maior sensibilidade.

Segundo KONISHI et al (2018) os níveis de CEA tem utilidade prognóstica em pacientes com diagnóstico estabelecido de CCR. Quando seu nível é maior que cinco no pré-operatório, tem-se associado a um pior prognóstico, principalmente quando se mantém elevado. Porém quando este nível reduz e normaliza após a ressecção cirúrgica, não é indicador de mau prognóstico.

Antes do primeiro diagnóstico, os níveis de CEA podem subir entre quatro e oito meses antes do desenvolvimento de sintomas relacionados ao câncer. (GOLDSTEIN, MITCHELL, 2005) E durante o acompanhamento, o CEA parece ser mais sensível para a detecção de metástases hepáticas e retroperitoneais e é menos sensível para recidivas locais e doença peritoneal ou pulmonar (SCHEER, AUER, 2009)

Níveis mais elevados podem ser detectados em pessoas com vários tipos de cânceres, e em indivíduos tabagistas. (NEWTON, NEWMAN, HILL, 2012) Portanto a estratificação neste estudo foi feita com parâmetros diferentes entre tabagistas e não tabagistas.

Quando analisamos a junção dos pacientes masculinos e femininos com níveis elevados de CEA [sendo nível de CEA pré cirúrgico em tabagistas >6,2 e não tabagistas >3,4],

eles compõem 45% da amostra de nosso estudo. Estes dados vão ao encontro dos dados descritos pela literatura em relação a elevação dos níveis de CEA em pacientes com CCR em estágios mais avançados (NEWTON, NEWMAN, HILL, 2012)

Em relação a resposta patológica completa (RPC), este indicador está associado a um desfecho favorável em relação ao controle local, recorrência à distância, sobrevida livre de doença e sobrevida global (VECCHIO, 2005).

A combinação de quimioterapia e radioterapia neoadjuvante provou ser eficaz para reduzir o tumor primário e pode levar ao desaparecimento por completo do tumor e dos gânglios linfáticos acometidos por doença, favorecendo RPC em cerca de 20% dos pacientes. (AL-SUKHNI, 2016) Cabe ressaltar que o uso de grandes doses de radioterapia para tumores iniciais, na tentativa de induzir mais respostas completas, podem expor o paciente a toxicidades a longo prazo e disfunção intestinal. (HAFNER, 2016)

Nos achados deste estudo, encontramos que após realizar a neoadjuvância, os pacientes eram novamente reavaliados como novo exame clínico e uma colonoscopia com biopsia. Foram então indicados o total de 113 pacientes para procedimento cirúrgico sendo 45 que realizaram Ressecção Transanal (RTA), 41 que realizaram Retossigmoidectomia Abdominal (RSA) e 27 que realizaram Amputação Abdomino Perineal (AAP). Dos 45 pacientes que fizeram RTA, somente 22 tinham resposta patológica completa, não apresentando doença residual na amostra histopatológica.

Vários esforços têm sido feitos para identificar marcadores tumorais que poderiam prever a resposta à quimiorradiação. Alguns estudiosos relatam que o índice apoptótico tumoral pré tratamento poderia prever RPC. Pelo fato de a RPC ser um fator prognóstico favorável, então supõe-se que conseguir regressão tumoral total é o principal objetivo a ser alcançado com o tratamento neoadjuvante (RÖDEL, 2002)

Segundo Renehan, há possibilidade de não expor os pacientes que obtiveram resposta patológica completa a um procedimento cirúrgico invasivo como a AAP, já que em uma eventual recidiva tumoral, esta pode ser tratada com cirurgia de resgate em mais de 70% dos pacientes, desde que sejam acompanhados com grande vigilância. (RENEHAN, et al. 2016)

Pacientes com resposta clínica completa estão cada vez mais atraindo cirurgiões na tentativa de poupar o paciente de uma cirurgia amplamente invasiva que traz a possibilidade de colostomia permanente e um risco cirúrgico importante (HABR-GAMA, 2019)

A resposta tumoral completa foi descrita por Charles Symonds, em 1914 que após exposição a brometo de rádio por 5 dias consecutivos, houve desaparecimento clínico de toda área tumoral em reto e não visualizado na patologia após a cirúrgica. (SYMONDS, 1914)

Angelita Habr-Gama, descreve a possibilidade de uma abordagem não cirúrgica, em uma amostra selecionada de pacientes, que tiveram RPC após a neoadjuvância para tumores de reto baixo. Segundo a autora, o paciente com RPC deve ser aquele que mantém-se sem evidência de doença por pelo menos 1 ano após o tratamento neoadjuvante. Ela descreve dois entraves para a prática: desenvolver critérios de seleção dos pacientes e que apenas uma pequena parcela dos pacientes apresenta RPC. (HABR-GAMA, 2004)

Em nosso estudo, na análise comparativa, vários fatores demonstraram razões de possibilidade para obtenção de resposta patológica. Dentre as variáveis, as que apresentavam mais chance de resposta patológica completa eram: Ser homem; ter histórico familiar de cânceres; não ter diabetes mellitus; fazer uso de metformina; não ser tabagista; ter câncer de reto médio; ter menos de 50 anos; e grau de diferenciação tumoral 2. Todas as variáveis se demonstraram sem significância estatística, mas as razões se mostram importantes pontos de observação para estudos futuros e com diferentes abordagens e, ainda, novos seguimentos para estes pacientes.

Segundo MAAS, o seguimento na reavaliação periódica dos pacientes que não operaram e estão em vigilância, com exame proctológico, clínico, associado a exames de imagem, maximizaram a predição correta da resposta completa em 98% dos pacientes. (MAAS, 2015). Afirmando novamente o importante papel da prevenção com exames clínicos e de imagem.

Porém, essa é uma dificuldade encontrada no Sistema Único de Saúde (SUS), pois essa avaliação acompanhada de exames clínicos e de imagem, demanda custos, vagas de consultas para reavaliações e por vezes dificuldades logísticas de acesso do paciente ao hospital com maior frequência, visto que mais da metade da população que compôs este estudo não provém do município em que se encontra o HCFMRP-USP.

6. CONCLUSÃO

O presente estudo descreveu o perfil demográfico clínico e epidemiológico dos indivíduos com câncer de reto, que fizeram seguimento no HCFMRP-USP no período de 2006-2016.

A idade de incidência do câncer de reto nos pacientes estudados corrobora com a literatura, indicando a população idosa como a mais acometida. Notou-se também, que uma importante parcela dos indivíduos estudados fazia uso do tabaco e que maioria dos participantes com DM eram tabagistas, isto é, tinham mais de um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de reto. Este dado permite inferências em relação aos fatores de risco, e indica a necessidade de investimento em pesquisas na área bem como programas específicos de promoção e prevenção à saúde.

Este estudo não demonstrou resultados estatisticamente consistentes na associação da resposta patológica completa com as variáveis esperadas de diabetes mellitus e uso de metformina, e nem com demais variáveis analisadas. Porém, as razões de possibilidades (OR) encontradas sugerem que possa existir associações.

Cabe ressaltar que a quantidade de pacientes que obtiveram resposta patológica completa, em relação ao total da amostra corrobora com dados encontrado na literatura. Porém o tamanho da amostra total do estudo não permitiu avaliações estatísticas robustas ou bem sustentadas.

Portanto, novos estudos com diferentes abordagens, métodos critério de inclusão de pacientes, buscando investigar fatores de bom prognóstico para o paciente com câncer de reto, devem ser realizados.

REFERÊNCIAS

AL-SUKHNI, E. et al. Predictors of pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Annals of surgical oncology*, v. 23, n. 4, p. 1177-1186, 2016.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Facts & Figure 2017. Atlanta: 2017 Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>

ANDRÉ, T. et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *Journal of Clinical Oncology*, v. 27, n. 19, p. 3109-3116, 2009.

ANTELO, Ma. et al. Lynch-like syndrome is as frequent as Lynch syndrome in early-onset nonfamilial nonpolyposis colorectal cancer. *International journal of cancer*, 2019.

BIBBINS-DOMINGO, K. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*, v. 164, n. 12, p. 836-845, 2016.

BLEDAY, R; SHIBATA, D. Rectal cancer: Surgical principles. UpToDate, 2017. Disponível em: < <https://www.uptodate.com/contents/rectal-cancer-surgical-principles>> Acesso em: 20/08/2017.

BOTTERI, E. et al. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *Jama*, v. 300, n. 23, p. 2765-2778, 2008.

BRASIL, MdS. Manual de Bases Técnicas da Oncologia–SIA/SUS-Sistema de Informações Ambulatoriais. Brasília: MS. SAS/DRAC/CGSI, 2014.

BRAWLEY, O.W. Avoidable cancer deaths globally. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 61, n. 2, p. 67-68, 2011.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

BRENNER, H.; KLOOR, M.; Pox C.P. Colorectal cancer. *Lancet*, v. 383, n. 9927, p. 1490-1502, 2014.

BUJKO, K. et al. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio (chemo) therapy: a meta-analysis of randomized trials comparing surgery±a fluoropyrimidine and surgery+ a fluoropyrimidine±oxaliplatin. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, v. 41, n. 6, p. 713-723, 2015.

BUZAID, A.C.; MALUF, F.C.; LIMA, C.M.F. *MANUAL DE ONCOLOGIA CLINICA DO BRASIL(MOC)*. São Paulo: Dendrix. 14^a edição. 2016.

CAO, H. et al. Combinational therapy enhances the effects of anti-IGF-1R mAb figitumumab to target small cell lung cancer. *PloS one*, v. 10, n. 8, p. e0135844, 2015.

CAPIRCI, C. et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, v. 72, n. 1, p. 99-107, 2008.

CAUDLE, A.S. et al. Diabetes mellitus affects response to neoadjuvant chemoradiotherapy in the management of rectal cancer. *Annals of surgical oncology*, v. 15, n. 7, p. 1931-1936, 2008.

CEDERMARK, B. et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *The New England journal of medicine*, v. 336, n. 14, p. 980-987, 1997.

CEELEN, W.P. et al. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 1, 2009.

CHAN, A.T.; GIOVANNUCCI, E.L. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*, v. 138, n. 6, p. 2029-2043. e10, 2010.

COSSOR, F.I. et al. Diabetes, metformin use, and colorectal cancer survival in postmenopausal women. *Cancer epidemiology*, v. 37, n. 5, p. 742-749, 2013.

DALLAS, M.R. et al. Divergent roles of CD44 and carcinoembryonic antigen in colon cancer metastasis. *The FASEB journal*, v. 26, n. 6, p. 2648-2656, 2012.

DANTAS, E.L.R. et al. Genética do câncer hereditário. *Rev Bras Cancerol*, v. 55, n. 3, p. 263-9, 2009.

DATTANI, M.; MORAN, B.J. Watch and wait after neoadjuvant therapy for rectal cancer. *British Journal of Surgery*, v. 103, n. 6, p. 629-631, 2016.

DEVITA V.T. et al. *Principles & Practice of Oncology*. 11st ed., 2018.

DOUBENI, C.A. et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer. *Cancer*, v. 118, n. 14, p. 3636-3644, 2012.

DOUBENI, C.A. et al. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 104, n. 18, p. 1353-1362, 2012.

DOWLING, R.J.O. et al. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC Medicine*, v. 9, n. 3, 2011.

EDGE, S.B.; COMPTON, C.C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*, v. 17, n. 6, p. 1471-1474, 2010.

EVANS, J.M.M. et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Bmj*, v. 330, n. 7503, p. 1304-1305, 2005.

EVANS, J. et al. Results of a prospective randomised control 6 vs 12 trial: Is greater tumour downstaging observed on post treatment MRI if surgery is delayed to 12-weeks versus 6-weeks after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy?. *Annals of Oncology*, v. 27, n. suppl_6, 2016.

EZZATI, M. et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *The Lancet*, v. 360, n. 9343, p. 1347-1360, 2002.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, v. 136, n. 5, p. E359-E386, 2015.

FRANCO, Laércio Joel; PASSOS, Afonso Dinis Costa. *Fundamentos de epidemiologia*. 2011.

FRIAS, J.V., *Los Arrancados: Poema El Salvavidas*. 1ª Ed. Barcelona:Lumen Editorial, 2002).

GAMMON, A.; KOHLMANN, W.; BURT, R. Can we identify the high-risk patients to be screened? A genetic approach. *Digestion*, v. 76, n. 1, p. 7-19, 2007.

GASTROINTESTINAL TUMOR STUDY GROUP et al. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N engl j Med*, v. 1985, n. 312, p. 1465-1472, 1985.

GEAGEA, A.G. et al. A novel therapeutic approach to colorectal cancer in diabetes: role of metformin and rapamycin. *Oncotarget*, v. 10, n. 13, p. 1284, 2019.

GIOVANNUCCI, E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes & Control*, v. 6, n. 2, p. 164-179, 1995.

GIOVANNUCCI, E; MICHAUD, D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology*, v. 132, n. 6, p. 2208-2225, 2007.

GLYNNE-JONES, R.; HUGHES, R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *British Journal of Surgery*, v. 99, n. 7, p. 897-909, 2012.

GLYNNE-JONES, R. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, v. 28, n. suppl_4, p. iv22-iv40, 2017.

GOLDSTEIN, M.J.; MITCHELL, E.P.. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer investigation*, v. 23, n. 4, p. 338-351, 2005.

GUIMARÃES, J.R.Q. Manual De Oncologia. 1a Edição. São Paulo: BBS Editora, 2004

GUILLEM, J.G. et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *Journal of Clinical Oncology*, v. 26, n. 3, p. 368-373, 2008.

HABR-GAMA, A. et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Annals of surgery*, v. 240, n. 4, p. 711, 2004.

HABR-GAMA, A. et al. Achieving a Complete Clinical Response After Neoadjuvant Chemoradiation That Does Not Require Surgical Resection: It May Take Longer Than You Think!. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2019.

HÄFNER, M.F.; DEBUS, J. Radiotherapy for colorectal cancer: current standards and future perspectives. *Visceral medicine*, v. 32, n. 3, p. 172-177, 2016.

HAIR JR., J.F.; WILLIAM, B.; BABIN, B.; ANDERSON, R.E. Análise multivariada de dados. 6.ed. Porto Alegre: Bookman, 2009.

HALLER, D.G. et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *Journal of clinical oncology*, v. 29, n. 11, p. 1465-1471, 2011.

HAWLEY, S.A. et al. Complexes between the LKB1 tumor suppressor, STRADA α/β and MO25 α/β are upstream kinases in the AMP-activated protein kinase cascade. *Journal of biology*, v. 2, n. 4, p. 28, 2003.

HE, J; EFRON, J.E. Screening for colorectal cancer. *Advances in surgery*, v. 45, p. 31-44, 2011.

HOFF, P.M.G; KATZ, A. et al. Tratado de Oncologia – Ed Atheneu, 2013.

HOSMER JR, D.W.; LEMESHOW, S.; STURDIVANT, R.X. Applied logistic regression. John Wiley & Sons, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.

JACOB M.E., GANGULI M. Epidemiology for the clinical neurologist. Handb Clin Neurol. V. 138, p.3-16. 2016.

JEON, J. et al. Determining risk of colorectal cancer and starting age of screening based on lifestyle, environmental, and genetic factors. Gastroenterology, v. 154, n. 8, p. 2152-2164. e19, 2018.

JIANG, Y. et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. European journal of epidemiology, v. 26, n. 11, p. 863-876, 2011.

JÚN, S. et al. Metformin and AMPK: an old drug and a new enzyme in the context of metabolic syndrome. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 52, n. 1, p. 120-125, 2008.

KAPITEIJN, E. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. New England Journal of Medicine, v. 345, n. 9, p. 638-646, 2001.

KATZ, A; et al. Oncologia Clínica: Terapia Baseada em Evidências 2.edição. SÃO PAULO: SBSHSL - Sociedade Benéfica de Senhoras Hospital Sírio-Libanês, 2014. 624p.

KIM, S.H.; KIM, S.C.; KU, J.L. Metformin increases chemo-sensitivity via gene downregulation encoding DNA replication proteins in 5-Fu resistant colorectal cancer cells. Oncotarget, v. 8, n. 34, p. 56546, 2017.

KONISHI, T. et al. Association of preoperative and postoperative serum carcinoembryonic antigen and colon cancer outcome. *JAMA oncology*, v. 4, n. 3, p. 309-315, 2018.

KORDES, S. et al. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, v. 16, n. 7, p. 839-847, 2015.

KROOK, J.E. et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *New England Journal of Medicine*, v. 324, n. 11, p. 709-715, 1991.

LANDMAN, G.W.D. et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes care*, v. 33, n. 2, p. 322-326, 2010.

LARSSON, S.C.; ORSINI, N; WOLK, A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 97, n. 22, p. 1679-1687, 2005.

LEE, J.H. et al. The effects of metformin on the survival of colorectal cancer patients with diabetes mellitus. *International journal of cancer*, v. 131, n. 3, p. 752-759, 2012.

LEE, J.H. et al. Metformin use is associated with a decreased incidence of colorectal adenomas in diabetic patients with previous colorectal cancer. *Digestive and liver disease*, v. 44, n. 12, p. 1042-1047, 2012.

LEE, J.; PARK, D.; LEE, Y.. Metformin synergistically potentiates the antitumor effects of imatinib in colorectal cancer cells. *Development & reproduction*, v. 21, n. 2, p. 139, 2017.

LEFEVRE, J.H. et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *Journal of Clinical Oncology*, v. 34, n. 31, p. 3773-3780, 2016.

LI, D. et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology*, v. 137, n. 2, p. 482-488, 2009.

LIAO, X. et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *New England Journal of Medicine*, v. 367, n. 17, p. 1596-1606, 2012.

LIU, Z. et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PloS one*, v. 9, n. 8, p. e103910, 2014.

LIZCANO, J.M. et al. LKB1 is a master kinase that activates 13 kinases of the AMPK subfamily, including MARK/PAR-1. *The EMBO journal*, v. 23, n. 4, p. 833-843, 2004.

MAAS, M. et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *The lancet oncology*, v. 11, n. 9, p. 835-844, 2010.

MAAS, M. et al. Assessment of clinical complete response after chemoradiation for rectal cancer with digital rectal examination, endoscopy, and MRI: selection for organ-saving treatment. *Annals of surgical oncology*, v. 22, n. 12, p. 3873-3880, 2015.

MCNEIL, J.J. et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 16, p. 1519-1528, 2018.

MACRAE, F.A.; BENDELL, J.; TANABE, K.K. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. 2016.

MAGRI, K. D. et al. Impacto da terapia neoadjuvante na diminuição do estágio no adenocarcinoma de reto baixo: papel da ressonância magnética da pelve na determinação do estágio. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 43, n. 2, p. 102-109, 2016.

NEWTON, K.F.; NEWMAN, W.; HILL, J. Review of biomarkers in colorectal cancer. *Colorectal disease*, v. 14, n. 1, p. 3-17, 2012.

NIKOLOUDIS, N. et al. Synchronous colorectal cancer. *Techniques in coloproctology*, v. 8, n. 1, p. s177-s179, 2004.

NOTO, H. et al. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, v. 7, n. 3, p. e33411, 2012.

MARUTHUR, N.M. et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, v. 164, n. 11, p. 740-751, 2016.

O'CONNELL, M.J. et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *New England Journal of Medicine*, v. 331, n. 8, p. 502-507, 1994.

OH, B.Y. et al. Metformin enhances the response to radiotherapy in diabetic patients with rectal cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*, v. 142, n. 6, p. 1377-1385, 2016.

OLIVEIRA, N.F.; SANTANA, V.S.; LOPES, A.A.S. Razões de proporções e uso do método delta para intervalos de confiança em regressão logística. 1997.

PARK, J. et al. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Cancer*, v. 117, n. 16, p. 3703-3712, 2011.

PELLISON, F.C. et al. Análise do impacto orçamentário causado pela implantação de assinatura digital no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. *Medicina (Ribeirão Preto. Online)*, v. 48, n. 1, p. 57-64, 2015.

QUIRKE, P. et al. 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 CO16 randomised clinical trial. *The Lancet*, v. 373, n. 9666, p. 821-828, 2009.

RAO, M. et al. effects of metformin treatment on radiotherapy efficacy in patients with cancer and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cancer management and research*, v. 10, p. 4881, 2018.

RATTAN, R. et al. Metformin suppresses ovarian cancer growth and metastasis with enhancement of cisplatin cytotoxicity in vivo. *Neoplasia*, v. 13, n. 5, p. 483-491, 2011.

RÊGO, D.F. et al. Effects of metformin on head and neck cancer: A systematic review. *Oral oncology*, v. 51, n. 5, p. 416-422, 2015.

RENA, G.; HARDIE, D.G.; PEARSON, E.R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, v. 60, n. 9, p. 1577-1585, 2017.

RENEHAN, A.G. et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *The Lancet Oncology*, v. 17, n. 2, p. 174-183, 2016.

RÖDEL, C. et al. Apoptosis as a cellular predictor for histopathologic response to neoadjuvant radiochemotherapy in patients with rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, v. 52, n. 2, p. 294-303, 2002.

RÖDEL, C. et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 23, n. 34, p. 8688-8696, 2005.

ROTHWELL, P.M. et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *The Lancet*, v. 376, n. 9754, p. 1741-1750, 2010.

ROTHWELL, P.M. et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*, v. 377, n. 9759, p. 31-41, 2011.

RYAN, D.P., RODRIGUEZ-BIGAS, M.A. Overview of the management of rectal adenocarcinoma. UpToDate, 2017. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-rectal-adenocarcinoma?source=search_result&search=rectal%20cancer&selectedTitle=1~150. Acesso em 15/09/2017.

SÃO PAULO. Secretaria Estadual de Saúde (SESSP). Propostas do conselho estadual de saúde para o PES 2016/2019. 7ª Conferência Estadual de Saúde. [página na internet] 2015. [acessado em 2019 abr 20] Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ces/homepage/imagens-noticias/propostas_ces_pes_2.pdf

SARFSTEIN, R. et al. Metformin downregulates the insulin/IGF-I signaling pathway and inhibits different uterine serous carcinoma (USC) cells proliferation and migration in p53-dependent or-independent manners. PloS one, v. 8, n. 4, p. e61537, 2013.

SAUER, R. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. New England Journal of Medicine, v. 351, n. 17, p. 1731-1740, 2004.

SAUER, R. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. Journal of Clinical Oncology, v. 30, n. 16, p. 1926-1933, 2012.

SCHEELE, J. et al. Overstaging: A Challenge in Rectal Cancer Treatment. **Visceral medicine**, v. 34, n. 4, p. 301-306, 2018.

SCHEER, A.; AUER, R.A.C. Surveillance after curative resection of colorectal cancer. Clinics in colon and rectal surgery, v. 22, n. 04, p. 242-250, 2009.

SCHNEIDER, M.B. et al. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin. Gastroenterology, v. 120, n. 5, p. 1263-1270, 2001.

SIEGEL, R.L. et al. Colorectal cancer statistics, 2017. CA: a cancer journal for clinicians, v. 67, n. 3, p. 177-193, 2017.

SIERRA, M.S.; FORMAN, D.. Burden of colorectal cancer in Central and South America. Cancer epidemiology, v. 44, p. S74-S81, 2016.

SMALLEY, S.R. et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *Journal of clinical oncology*, v. 24, n. 22, p. 3542-3547, 2006.

SPILLANE, S. et al. Metformin exposure and disseminated disease in patients with colorectal cancer. *Cancer epidemiology*, v. 38, n. 1, p. 79-84, 2014.

SU, T. et al. Effect of metformin on colorectal carcinoma in type 2 diabetes mellitus patients: A Markov model analysis. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, v. 20, n. 6, p. 689, 2017.

SYMONDS, C. J. Cancer of rectum; excision after application of radium, p. 152-152, 1914.

TAN, B. K. et al. Metformin treatment exerts antiinvasive and antimetastatic effects in human endometrial carcinoma cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 96, n. 3, p. 808-816, 2011.

TORRE, L.A. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 65, n. 2, p. 87-108, 2015.

TUCCORI, M. et al. The use of glyburide compared with other sulfonylureas and the risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 38, n. 11, p. 2083-2089, 2015.

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES et al. The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the Surgeon General. 2014.

US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE et al. Final research plan: colorectal cancer: screening. 2019.

VECCHIO, F.M. et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, v. 62, n. 3, p. 752-760, 2005.

WILLETT, C.G.; RYAN, D.P. Adjuvant therapy for resected rectal adenocarcinoma. UpToDate, 2015. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/adjuvant-therapy-for-resected-rectal-adenocarcinoma> Acesso em 20/08/2017.

WILLETT, W.C. Diet and cancer: an evolving picture. *Jama*, v. 293, n. 2, p. 233-234, 2005.

WOLF, A.MD et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 68, n. 4, p. 250-281, 2018

WOLIN, K.Y.; CARSON, K.; COLDITZ, G.A. Obesity and cancer. *The oncologist*, v. 15, n. 6, p. 556-565, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2018.

WOLMARK, N. et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 92, n. 5, p. 388-396, 2000.

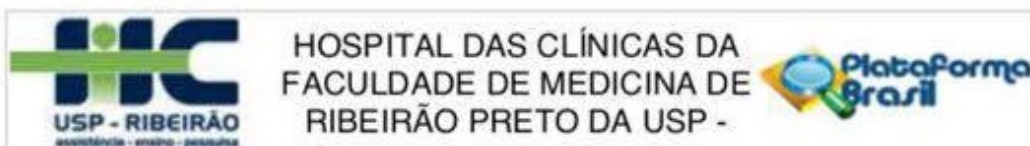
WU, B. et al. Metformin inhibits the development and metastasis of ovarian cancer. *Oncology reports*, v. 28, n. 3, p. 903-908, 2012.

YOU, Y. Nancy et al. Young-onset colorectal cancer: is it time to pay attention?. *Archives of internal medicine*, v. 172, n. 3, p. 287-289, 2012.

YUHARA, H. et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer?. *The American journal of gastroenterology*, v. 106, n. 11, p. 1911, 2011.

ZHANG, Z. et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care*, v. 34, n. 10, p. 2323-2328, 2011.

ANEXO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE CÂNCER COLO-RETAL EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS USUÁRIOS DE UM SERVIÇO DE ASSISTÊNCIA TERCIÁRIA EM ONCOLOGIA: UM ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVA

Pesquisador: LUANE MARQUES DE MELLO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58141916.2.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.658.066

Apresentação do Projeto:

Resumo:

Diabetes e câncer são doenças crônicas de elevada prevalência e mortalidade. Um crescente número de estudos tem identificado pacientes com diabetes como tendo um risco aumentado para o desenvolvimento do câncer (SORANNA et al., 2012; RIZOS E ELIZAF, 2013; MALEK et al., 2013; CHUNG et al., 2013; FRANCIOSI et al., 2013; BADRICK e RENEHAN, 2014; LI e KONG, 2014). Tem sido relatado aumento no risco de cânceres de fígado, pâncreas, endométrio, mama, cólon, bexiga e linfoma não Hodgkin em pacientes com diabetes, quando comparado com pessoas que não possuem diabetes (PARK, 2013; GERALDINE et al., 2012). Em relação ao câncer de cólon e reto, resultados do estudo de Díaz-Algorri Y et al. (2015) sugeriram aumento na probabilidade de câncer colorretal entre mulheres hispânicas portadoras de DM 2, com predomínio para câncer colorretal proximal. O estudo de Tseng CH (2012) mostrou um risco maior de câncer de cólon em pacientes com DM 2. As explicações para o aumento do risco de câncer em pacientes com diabetes não são claras, mas há a hipótese de que a resistência à insulina e hiperinsulinemia possam desempenhar papel importante na proliferação celular e no crescimento do tumor (SORANNA et al., 2012; PARK, 2013; LI e KONG, 2014). Além disto, a própria hiperglicemia parece

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br