

Universidade de Brasília – UnB

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas

CLÁUDIA OTTAIANO RODRIGUES FROTA

**Resultados oncológicos dos esquemas de quimioterapia adjuvante FLOX e FOLFOX
nos pacientes com câncer colorretal.**

Brasília-DF

2015

CLÁUDIA OTTAIANO RODRIGUES FROTA

**Resultados oncológicos dos esquemas de quimioterapia adjuvante FLOX e FOLFOX
nos pacientes com câncer colorretal.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de
Medicina da Universidade de Brasília como requisito
parcial a obtenção do grau de Mestre

Área de concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. João Batista de Sousa

Brasília-DF

2015

CLÁUDIA OTTAIANO RODRIGUES FROTA

**Resultados oncológicos dos esquemas de quimioterapia adjuvante FLOX e FOLFOX
nos pacientes com câncer colorretal.**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, área de concentração: Medicina, da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UnB, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientador:

Prof. Dr. João Batista de Sousa – FM - UnB

Examinadores:

Prof. Dr. Heinrich Bender Kohnert Seidler – FM - UCB

Prof. Dr. João Nunes de Matos Neto – FM - UnB

Prof. Dr. Paulo Gonçalves de Oliveira – FM - UnB (Suplente)

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo Rodrigo Frazão Frota, com a maior admiração e amor, por todo apoio e compreensão nesses meus dias de ausência,

Ao meu pai José Manuel Rodrigues por ser meu maior exemplo de inteligência e alegria em tudo o que realiza,

A minha amada mãe Sônia Maria Ottaiano Rodrigues, que é minha principal estimuladora em todos os desafios da vida, por jamais ter me deixado desistir de qualquer sonho e por estar sempre ao meu lado nos momentos de dúvida,

A minha irmã Cynthia Ottaiano Rodrigues Almeida que me entende e me aconselha apesar de ser a irmã mais nova,

Aos meus dois milagres, Isabela e Lucas, por estarem presentes na minha vida de maneira tão única e intensa que eu jamais saberia descrever.

AGRADECIMENTOS

Meu agradecimento ao Prof. Dr. João Batista de Sousa, meu orientador e querido amigo, que soube tornar as minhas dificuldades motivo de amadurecimento, desde a faculdade até aqui;

A todos os meus queridos pacientes, que me desafiam diariamente a ser melhor e às suas famílias que confiam a mim o bem tão precioso da vida de um familiar;

Ao médico oncologista João Nunes de Matos Neto que me engrandece com suas lições sobre a oncologia e a vida, sem as quais não teria sido estimulada a estar aqui;

Ao médico oncologista Marco Murilo Buso e toda a equipe CETTRO que sempre acreditam e participam dos meus projetos,

À amiga Patrícia Cristina Alves Ferreira por ter tido a iniciativa decisiva quando eu já pensava em desistir,

Ao médico coloproctologista e amigo Luiz Felipe de Campos Lobato que tem sido um parceiro nas dúvidas e certezas relacionadas ao tema câncer colorretal, e tantos outros temas,

A minha irmã Cynthia Ottaiano Rodrigues Almeida, que sempre esteve comigo nesta caminhada da vida, por caminhos distintos, mas incoerentemente tão iguais que me faz pensar que são os mesmos caminhos,

Aos meus pais José Manuel e Sônia por tudo... por fazerem dos meus sonhos também os seus, por me amarem e por cuidarem da minha família e de mim,

Ao meu amor maior Rodrigo Frazão Frota, por me tornar diariamente uma mulher feliz, por ter me apoiado nestes dias difíceis que antecederam este último ano, por nunca enxergar as minhas limitações, por sempre acreditar que sou melhor do que posso ser e por ter me permitido ser mãe do Lucas e da Isabela,

À Universidade de Brasília pela oportunidade de estar aqui.

EPÍGRAFE

"A humildade exprime (...) uma das raras certezas
de que estou certo: a de que ninguém
é superior a ninguém."

Paulo Freire

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Os dez tumores de maior incidência no mundo conforme estimativa de 2012 estão representados na figura. **18**
- Figura 2:** Mecanismo de ação do 5-fluorouracil por incorporação de seu metabólito ao RNA e pela inibição da síntese de DNA. **25**
- Figura 3:** Curvas de Kaplan-Meier demonstrando a recidiva local nos dois grupos estudados FLOX e FOLFOX. **52**
- Figura 4:** Curvas de Kaplan-Meier demonstrando a recidiva à distância nos dois grupos estudados FLOX e FOLFOX. **53**
- Figura 5:** Curvas de Kaplan-Meier demonstrando a recidiva global nos dois grupos estudados FLOX e FOLFOX. **54**
- Figura 6:** Curvas de Kaplan-Meier demonstrando a sobrevida livre de doença nos dois grupos estudados FLOX e FOLFOX. **55**
- Figura 7:** Curvas de Kaplan-Meier demonstrando a sobrevida global nos dois grupos estudados FLOX e FOLFOX. **56**
- Figura 8:** Curvas de Kaplan-Meier demonstrando a mortalidade específica por câncer nos dois grupos estudados FLOX e FOLFOX. **57**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estadiamento TNM do câncer de cólon e câncer de reto.	21
Tabela 2: Agrupamento do TNM e a sobrevida global em 5 anos.	22
Tabela 3: Detalhamento do esquema de quimioterapia baseada em 5-Fluoruracil e Leucovorin em bolus denominado FULCV, com cada ciclo de 8 semanas, a ser realizado por 3 ciclos.	27
Tabela 4: Detalhamento do esquema de quimioterapia denominado LCV5FU2, com cada ciclo de 2 semanas, realizados por 12 ciclos.	28
Tabela 5: Incidência dos principais eventos adversos relacionados aos protocolos de quimioterapia adjuvante baseada em Fluorouracil: dados comparativos entre Fluorouracil infusional e em bolus.	29
Tabela 6: Incidência dos principais eventos adversos relacionados aos protocolos de quimioterapia adjuvante baseada em Fluorouracil com tipo de infusão lenta, associada ou não à oxaliplatina, conforme estudo MOSAIC.	31
Tabela 7: Detalhamento do esquema de quimioterapia FOLFOX modificado em função dos altos Índices de toxicidade hematológica, denominado mFOLFOX 6. Protocolo de 12 ciclos, sendo um ciclo a cada duas semanas	32
Tabela 8: Incidência dos principais eventos adversos relacionados aos protocolos de quimioterapia adjuvante baseada em Fluorouracil com tipo de infusão rápida em bolus, associada ou não à oxaliplatina, conforme estudo NSABP C-07.	33

Tabela 9: Detalhamento dos esquemas de quimioterapia FOLFOX e FLOX conforme os estudos clínicos MOSAIC e NSABP C-07 respectivamente, ambos realizados por seis meses, com protocolo de 12 ciclos (com duração de duas semanas cada ciclo) do esquema FOLFOX e 3 ciclos (com duração de de oito semanas cada ciclo) do esquema FLOX.	34
Tabela 10: Dados demográficos, classificação de morbidade segundo a Associação Americana de Anestesiologia (ASA), índice de desempenho funcional aferido pela escala do “Eastern Cooperative Oncology Group” (ECOG) e índice de massa corporal (IMC) dos pacientes estudados nos grupos FLOX e FOLFOX	44
Tabela 11: Características dos pacientes dos grupos FLOX e FOLFOX quanto ao tipo de acesso cirúrgico, operação de urgência e local de tratamento	45
Tabela 12: Características dos pacientes dos grupos FLOX e FOLFOX relacionados aos dados da neoplasia maligna quanto à localização do tumor, estadiamento patológico, níveis séricos do antígeno Carcinoembrionário ao diagnóstico e grau de diferenciação do tumor	47
Tabela 13: Características dos pacientes dos grupos FLOX e FOLFOX quanto ao estudo dos linfonodos em peça cirúrgica: linfonodos avaliados, linfonodos acometidos pelo tumor (positivos) e dicotomização entre ≥ 12 linfonodos e < 12 linfonodos avaliados	48
Tabela 14: Características dos pacientes dos grupos FLOX e FOLFOX quanto ao tratamento quimioterápico realizado: número de pacientes que tiveram redução de dose na quimioterapia em qualquer um dos ciclos e fármacos realizados, o intervalos entre a operação e o início da quimioterapia adjuvante, número de pacientes que tiveram o ciclo interrompido e número de linhas de tratamento paliativo	49
Tabela 15: Toxicidade grau 3 e 4 do tratamento adjuvante realizado nos pacientes dos grupos FLOX e FOLFOX	50

Tabela 16: Estimativas da curva de sobrevida de Kaplan-Meier comparando os resultados oncológicos dos pacientes que receberam quimioterapia adjuvante com esquemas FLOX e FOLFOX.	51
Tabela 17: Análise multivariada dos fatores que potencialmente influenciam a recidiva à distância nos grupos FLOX e FOLFOX	58
Tabela 18: Análise multivariada dos fatores que potencialmente influenciam a recidiva global nos grupos FLOX e FOLFOX	59
Tabela 19: Análise multivariada dos fatores que potencialmente influenciam a sobrevida livre de doença nos grupos FLOX e FOLFOX	60
Tabela 20: Análise multivariada dos fatores que potencialmente influenciaram a sobrevida global nos grupos FLOX e FOLFOX	60
Tabela 21: Análise multivariada dos fatores que potencialmente influenciam a mortalidade específica por câncer nos grupos FLOX e FOLFOX	61

LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC	“American Joint Committee”
ASA	"American Society of Anesthesiology"
CACON-HUB	Centro de Alta Complexidade em Oncologia do Hospital Universitário de Brasília
CEA	Antígeno Carcinoembrionário
CID	Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde
CCR	Câncer colorretal
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPD	Enzima Desidrogenase de dihidropirimidina
ECOG	Índice de desempenho aferido pela escala do “Eastern "Cooperative Oncology Group”
FLOX	Esquema de quimioterapia com LCV, oxaliplatina e 5-FU em bolus
FOLFOX	Esquema de quimioterapia com LCV, oxaliplatina e 5-FU lento
FULCV	Esquema de quimioterapia com LCV e 5-FU em bolus
GERCOR	“Groupe d'Etude et de Recherche Clinique en Oncologie Radiotherapies”
IMC	Índice de massa corporal
LCV	Leucovorin
LCV5FU2	Esquema de quimioterapia com LCV e 5-FU lento
MEC	Mortalidade específica por câncer
MOF	Esquema de quimioterapia com 5-FU, semustina e vincristina
NHANES	"National Health and Nutrition Examination Survey”
NSABP	“National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project”
RD	Taxa de recorrência à distância
RG	Taxa de recorrência global
RL	Taxa de recorrência local

RNA	Ácido ribonucleico
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
TNM	“Tumor Node Metastases”
TS	Enzima Timidilato sintetase
UPRTase	Enzima monofosfato de uridina pirofosforilase
5-FU	Fluoruracil
5-FU-DP	Difosfato de 5-fluoruridina
5-FU-MP	Monofosfato de 5-fluoruracila-ribose
5-FU-TP	Trifosfato de 5-fluoruridina
5-Fd-UMP	5-fluoro-2’ desoxiuridina-5-monofosfato

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1. Epidemiologia do Câncer colorretal	18
1.2. Diagnóstico e estadiamento do Câncer colorretal	20
1.3. Tratamento do Câncer colorretal	23
1.4. Indicações atuais de quimioterapia adjuvante no CCR	23
1.5. Farmacologia dos quimioterápicos envolvidos no câncer colorretal	24
1.6. Protocolos de quimioterapia adjuvante baseados em 5-FU e sua evolução histórica	27
1.7. Protocolos de quimioterapia adjuvante baseados em 5-FU e oxaliplatina	29
2. OBJETIVO	35
3. MÉTODOS	36
3.1. Aspectos éticos	36
3.2. Desenho do estudo	36
3.3. Amostra e população do estudo	36
3.4. Coleta dos dados	36
3.5. Análise estatística	40
4. RESULTADOS	42
5. DISCUSSÃO	62
6. CONCLUSÃO	75
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
8. ANEXOS	83

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tumor maligno mais frequente no mundo, sendo superado em incidência apenas pelos tumores de pulmão e mama. A quimioterapia realizada após a abordagem principal, também denominada de quimioterapia adjuvante, tem como objetivo primordial o controle da doença micrometastática, com consequente diminuição da recidiva e do óbito; e deve ser realizada nos pacientes em estadios III (presença de acometimento linfonodal) e no estadio II de alto risco. O acréscimo da oxaliplatina aos esquemas de quimioterapia adjuvante baseada em fluorouracil trouxe ganhos de sobrevida livre de doença em estudos que avaliaram isoladamente os esquemas FOLFOX e FLOX. No entanto, os esquemas FLOX e FOLFOX nunca foram comparados em um mesmo estudo. Diante das dificuldades de internação e da aquisição da bomba de infusão contínua e na ausência de dados que definam a superioridade de um esquema em relação ao outro, por vezes optamos por estratégias de quimioterapia em bolus visando o tratamento exclusivamente ambulatorial.

OBJETIVO: Avaliar o impacto oncológico do tipo de infusão do fluorouracil nas associações com a oxaliplatina, comparando os dados oncológicos de sobrevida global, sobrevida livre de doença, recidiva e mortalidade específica por câncer dos esquemas adjuvantes FLOX e FOLFOX.

MÉTODOS: Estudo longitudinal retrospectivo que avaliou os pacientes adultos com câncer colorretal tratados por ressecção cirúrgica seguida de quimioterapia adjuvante no Centro de Alta Complexidade em Oncologia do Hospital Universitário de Brasília (CACON-HUB) e no Centro de Câncer de Brasília CETTRO (CETTRO), ambos localizados em Brasília, DF, Brasil.

RESULTADOS: Foram incluídos 75 pacientes, sendo 31 pacientes tratados com esquema FLOX e 44 pacientes tratados com esquema FOLFOX. A mediana do tempo de seguimento dos grupos foi de 42 meses. A mediana de idade foi similar entre os grupos. As variáveis que foram diferentes entre os dois grupos foram sexo, ASA, redução de dose, acometimento de linfonodos, intervalo para início da quimioterapia, além do próprio esquema de quimioterapia FLOX vs. FOLFOX. Os pacientes tratados com o esquema FLOX tiveram maior recorrência global (HR 4,48; p= 0,04) e tendência a maior mortalidade específica por câncer (HR 6,74; p= 0,05) do que aqueles tratados com o esquema FOLFOX. A sobrevida global e a sobrevida

livre de doença foram similares nos dois grupos. Não houve diferença entre as toxicidades encontradas nos grupos.

CONCLUSÃO: Os resultados deste estudo demonstraram que os pacientes tratados com esquema FLOX tiveram maior recorrência global e tendência a maior mortalidade específica por câncer do que os pacientes tratados com o esquema FOLFOX. Estudos prospectivos e com maior número de pacientes devem ser realizados para que o esquema FLOX deixe de ser uma opção de tratamento adjuvante no CCR. No entanto é favorável o uso do esquema FOLFOX nos pacientes que tiverem acesso à quimioterapia em infusão contínua.

ABSTRACT

BACKGROUND: Colorectal cancer is the third most frequent malignant tumor in the world. Curative surgery followed by adjuvant chemotherapy has become the standard of care in patients with high risk stage II and stage III colorectal cancer. The addition of oxaliplatin to adjuvant chemotherapy based on fluorouracil improves disease-free survivals in studies that evaluated the FOLFOX and FLOX treatments isolatedly. However, the FLOX and FOLFOX treatments have never been compared in one single study.

PURPOSE: Analyse overall survival, disease-free-survival, distant and local recurrences and cancer-specific mortality of the adjuvant FLOX and FOLFOX treatments.

METHODS: Retrospective longitudinal study that evaluated adult patients with colorectal cancer, treated with surgery followed by adjuvant chemotherapy at the Centro de Alta Complexidade em Oncologia do Hospital Universitário de Brasília (CACON-HUB) and at the Centro de Câncer de Brasília CETTRO (CETTRO), both located in Brasília, DF, Brazil.

RESULTS: A total of 75 patients were included: 31 of them were patients treated with FLOX and 44 patients treated with FOLFOX. Median follow-up was 42 months. The median of the age was similar between the groups. The differing characteristics of the patients between the groups were gender, ASA, dose reduction, lymph node involvement, interval to begin the chemotherapy, besides the chemotherapy treatment: FLOX vs. FOLFOX. FLOX group had a higher global recurrence (HR 4,48; p= 0,04) and a tendency to a higher cancer-specific mortality (HR 6,74; p= 0,05) than those who were treated with FOLFOX. The global survival and the disease-free survival were similar in both groups. The toxicity was the same as shown in scientific literature, with the exception of the 23% incidence of diarrhea grade 3/4 in the FOLFOX group.

CONCLUSION: Patients that received FLOX chemotherapy had a higher global recurrence and a tendency to higher cancer-specific mortality than patients treated with FOLFOX adjuvant chemotherapy.

1. Introdução:

1.1. Epidemiologia do Câncer colorretal

Anualmente mais de 14 milhões de adultos são diagnosticados com câncer no mundo. As novas estratégias de diagnóstico e tratamento tem permitido que parte destes pacientes permaneçam vivos apesar do diagnóstico, resultando em mais de 32 milhões de pessoas portadoras de câncer em todo o mundo. Dados como estes caracterizam o câncer como um grave problema de saúde pública mundial (1).

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tumor maligno mais frequente no mundo, sendo superado em incidência apenas pelos tumores de pulmão e mama (2). Os dez tumores de maior incidência no mundo estão apresentados na figura 1.

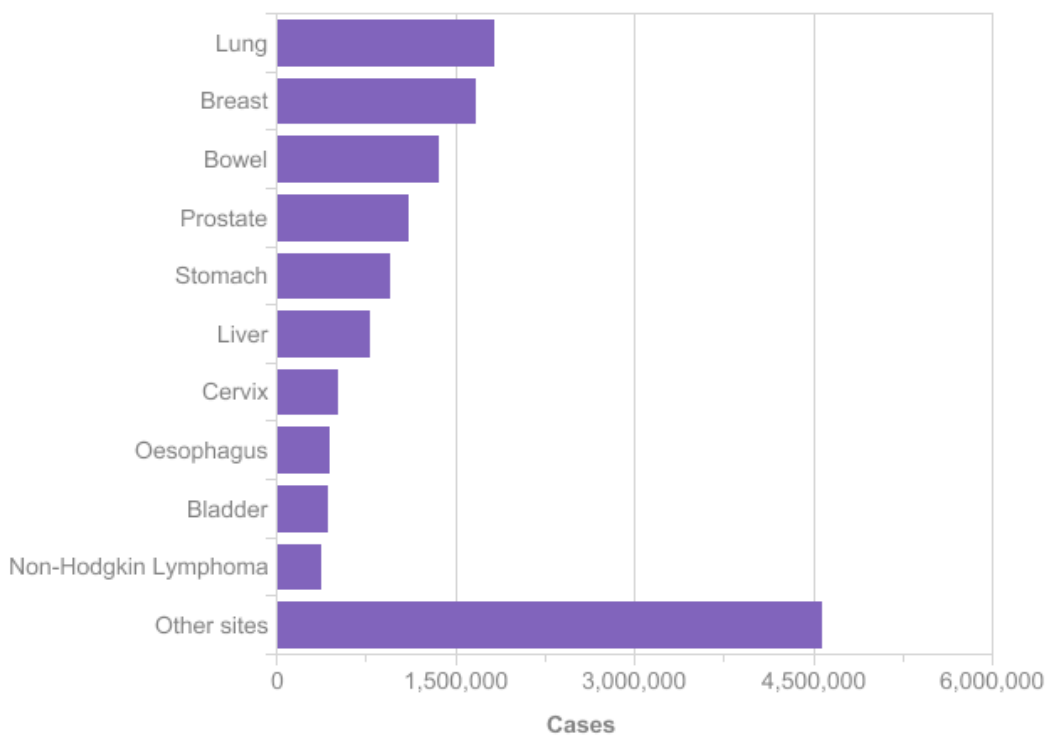


Figura 1: Os dez tumores de maior incidência no mundo conforme estimativa de 2012 estão representados na figura. Fonte: Cancer Research UK, 2015.

A distribuição do CCR no mundo é influenciada pela condição sócio-econômica das populações, com nítido aumento da prevalência em países desenvolvidos, estando em crescimento as prevalências nos países em desenvolvimento. Os fatores de risco para o CCR parecem ser os determinantes desta distribuição não uniforme, com destaque para os hábitos de vida como tabagismo e ingestão de álcool, consumo de carne vermelha ou processada, doenças inflamatórias intestinais, diabetes mellitus, síndromes metabólicas, sedentarismo e obesidade (3-8).

As estimativas dos Estados Unidos da América indicam o CCR como um tumor de alta incidência, sendo responsável por 8% de todos os novos casos de câncer diagnosticados em homens e em mulheres no ano de 2014 (9).

No Brasil os dados de incidência acompanham as estimativas mundiais. Trata-se do terceiro tumor maligno mais frequente (excluindo-se o câncer de pele tipo não melanoma), com mais de 32.000 novos casos no ano de 2014, distribuídos em 15.070 novos casos em homens e 17.530 novos casos em mulheres (10).

No Distrito Federal o câncer colorretal é o terceiro tumor em incidência, com estimativa de 200 novos casos em homens e 300 novos casos em mulheres no ano de 2014 conforme dados do Instituto Nacional do Câncer (11).

Apesar da queda da mortalidade documentada nas últimas décadas em países desenvolvidos, o CCR ainda é responsável por mais de 50.000 mortes por ano nos Estados Unidos e permanece como importante causa de morte em todo o mundo (9).

As estratégias de rastreamento e detecção precoce são essenciais para a diminuição das mortes em decorrência do CCR, mas o surgimento de novas medidas terapêuticas tem contribuído para melhorar a sobrevida desses pacientes.

1.2. Diagnóstico e estadiamento do Câncer colorretal

O diagnóstico do CCR é estabelecido baseado em estudo histopatológico. O adenocarcinoma representa o principal tumor maligno em cólon e reto. O demais tumores são subtipos histológicos menos comuns como os linfomas e os tumores neuroendócrinos.

Diante do diagnóstico de câncer colorretal, deve-se proceder exames complementares visando determinar a extensão da doença sob aspecto local e sistêmico. O objetivo primordial do estadiamento é definir o prognóstico do paciente, e baseado nesta informação, traçar o plano terapêutico mais adequado.

Os exames a serem solicitados variam conforme o sítio primário do tumor, em função de características locais, sendo diferentes no câncer de reto e no câncer de cólon. Colonoscopia, tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve com contraste oral e endovenoso, antígeno carcinoembrionário (CEA), hemograma completo e perfil bioquímico são os exames necessários para adequado estadiamento do câncer de cólon. No caso de câncer de reto deve-se incluir a ressonância de pelve com contraste ou ultrassom endorectal, além da retossigmoidoscopia rígida. Alguns protocolos de estadiamento antigos aceitavam o uso da radiografia simples do tórax como estadiamento para região torácica, mas na atualidade este exame foi substituído pela tomografia de tórax (12).

Baseado nos exames descritos é estabelecido o estadiamento clínico conforme proposição do “American Joint Committee” (AJCC), conhecido como TNM (“Tumor Node Metastases”). Nesta classificação o aspecto do tumor, linfonodos e metástases à distância são avaliados e categorizados conforme tabela 1 (12).

O estadiamento para câncer de cólon é idêntico ao estadiamento para câncer de reto, apesar dos prognósticos serem distintos.

Tabela 1: Estadiamento TNM do câncer de cólon e câncer de reto.

Tumor primário (T)	
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma “ <i>in situ</i> ” : intra-epitelial ou invasão da lâmina própria
T1	Tumor que invade a submucosa
T2	Tumor que invade a muscular própria
T3	Tumor que invade além da muscular própria, alcançando a subserosa ou os tecidos peri-cólicos ou peri-retais, não peritonizados
T4	Tumor que invade diretamente outros órgãos ou estruturas peritônio visceral
T4a	Tumor penetra a superfície do peritônio visceral
T4b	Tumor invade ou adere estruturas e órgãos adjacentes
Linfonodos Regionais (N)	
Nx	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástases em 1 a 3 linfonodos regionais
N1a	Metástase em 1 linfonodo regional
N1b	Metástases em 2 ou 3 linfonodos regionais
N1c	Depósito tumoral no tecido periretal, pericólico não peritonizado, mesentérico ou subseroso, não caracterizado como linfonodo.
N2	Metástases em 4 ou mais linfonodos regionais
N2a	Metástases em 4 a 6 linfonodos regionais
N2b	Metástases em 7 ou mais linfonodos regionais
Metástases a distância (M)	
Mx	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância
M1a	Metástase à distância em 1 local
M1b	Metástases à distância em mais de 1 local

Fonte: “American Joint Committee on Cancer”, 7a

Após classificação conforme o TNM (tabela 1 e 2), os pacientes são agrupados em estádios clínicos conforme tabela abaixo. O estadiamento clínico reflete o prognóstico do paciente, conforme dado de sobrevida em 5 anos (12, 13).

Tabela 2: Agrupamento do TNM e a sobrevida global em 5 anos.

Estádio Clínico	Agrupamento	Sobrevida em 5 anos
I	T1N0M0 e T2N0M0	97%
II		
IIa	T3N0M0	87%
IIb	T4aN0M0	79%
IIc	T4bN0M0	58%
III		
IIIa	T1N1M0, T2N1M0, T1N2M0	83 a 90 %
IIIb	T3N1M0, T4N1M0, T2N2aM0, T3N2aM0, T1N2bM0, T2N2bM0	53 a 74%
IIIc	T4aN2aM0, T3N2bM0, T4aN2bM0, T4bN1M0, T4bN2M0	15 a 40%
IV		
IVa	M1a	8%
IVb	M1b	8%

Fonte: "American Joint Committee on Cancer", 7a

O número de linfonodos avaliados na peça cirúrgica é importante fator prognóstico. A análise secundária do estudo clínico INT-0089 demonstrou que pacientes com maior número de linfonodos avaliados apresentavam aumento de sobrevida global, independente do achado de acometimento tumoral nos linfonodos estudados (14, 15, 16, 17).

Estudos adicionais definiram melhor prognóstico em pacientes com avaliação em mais de 12 linfonodos quando comparados aos pacientes com menos de 12 linfonodos avaliados. Diante destes dados o número mínimo de linfonodos a serem avaliados, para se definir estadiamento patológico adequado, passou a ser de 12 linfonodos, conforme protocolos de tratamento da Sociedade Americana de Patologia e da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (17, 18).

1.3. Tratamento do Câncer colorretal

Historicamente o tratamento principal do Câncer colorretal localizado é a abordagem cirúrgica, variando sua técnica de acordo com o sítio do tumor primário (14).

No estadio I do CCR, o tratamento cirúrgico isolado garante taxas de cura entre 90 e 95% e é, portanto, o tratamento preconizado (19).

Nos estadios II e III, diante de maiores taxas de recidiva da doença, estratégias complementares ao tratamento cirúrgico passaram a ser estudadas, objetivando melhorar os resultados oncológicos destes pacientes.

A quimioterapia realizada após abordagem principal, também denominada de quimioterapia adjuvante, tem como objetivo primordial o controle da doença micrometastática, com consequente diminuição da recidiva e do óbito (20, 21, 22, 23, 24).

A indicação da quimioterapia adjuvante, portanto, baseia-se na identificação dos fatores de risco do tumor e nas características clínicas do paciente que permitam estimar ganhos nos resultados de sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG).

1.4. Indicações atuais de quimioterapia adjuvante no CCR

O uso da quimioterapia adjuvante no estadio III do CCR tem sido amplamente indicado baseado nos benefícios clínicos estabelecidos em estudos fase III, os quais demonstram ganhos de sobrevidas de até 30% (22, 24).

O papel da quimioterapia adjuvante no estadio II do CCR ainda é controverso. Os pacientes em estadio II tem prognóstico melhor e, eventualmente, o acréscimo da quimioterapia adjuvante poderia não resultar em melhora das taxas de cura (25, 26, 27).

Na tentativa de se definir quais pacientes com CCR estágio II têm ganhos oncológicos com o tratamento adjuvante, alguns autores utilizaram critérios baseados em fatores prognósticos. Estes pacientes foram classificados como estadio II de alto risco para recidiva e por

apresentarem sobrevidas semelhantes à dos pacientes estadio III, tenderiam a benefícios com o acréscimo de tratamento adjuvante (25, 28).

A crítica a tais critérios para categorização do estadio II de alto risco baseia-se no fato de que se tratam de fatores prognóstico, mas não são fatores preditivos (características tumorais que se relacionam e predizem a resposta ao tratamento instituído).

Conforme definido em diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia, e seguida pelas diretrizes da Sociedade brasileira de oncologia clínica, a indicação de quimioterapia adjuvante para pacientes em estadio II deve ser considerada quando houver a presença dos seguintes fatores de risco: tumores indiferenciados, tumor acometendo além do peritônio visceral, a não identificação de pelo menos 12 linfonodos na peça cirúrgica, presença de perfuração tumoral e margens cirúrgicas positivas (25, 29).

Outros fatores de risco como a presença de invasão linfovascular e perineural, tumores obstrutivos e elevação de CEA são aventados por alguns autores como fatores indicadores de risco de recidiva, e, portanto, também da indicação de quimioterapia adjuvante (30, 31, 32).

1.5. Farmacologia dos quimioterápicos envolvidos no câncer colorretal

O fluoruracil (5-FU) é o principal medicamento no tratamento do CCR. Desenvolvido na década de 50, este análogo das pirimidinas atua como um antimetabólico ao inibir a síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA) e ao danificar o ácido ribonucleico (RNA) (33).

Após infusão endovenosa, a maior parte do 5-FU é rapidamente inativada no fígado por ação da enzima desidrogenase de dihidropirimidina (DPD). A porção que permanece ativa é metabolizada, no espaço intracelular, em monofosfato de 5-fluoruracila-ribose (5-FU-MP) pela enzima monofosfato de uridina pirofosforilase (UPRTase) (33).

Em seguida o 5-FU-MP é sintetizado em trifosfato de 5-fluoruridina (5-FU-TP) ou é metabolizado em 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5-monofosfato (5-Fd-UMP) que é um potente inibidor da enzima timidilato sintetase (TS). A inibição da TS é responsável pelo

comprometimento da síntese de DNA, sendo ainda pouco conhecidos os detalhes do processo desencadeado após este bloqueio da TS até a sua repercursão no DNA (33, 34).

Um segundo mecanismo de dano ao DNA é decorrente do acúmulo intracelular do difosfato de 5-fluoruridina (5-FU-DP) após a inibição da TS. O 5-FU-DP se liga ao DNA gerando apoptose (33).

O 5-FU gera também dano ao RNA. O mecanismo de ação relacionado a dano do RNA é resultante da incorporação do 5-FU-TP ao RNA, gerando inibição do processo de maturação dos precursores dos RNA ribossômico, RNA transportador e RNA mensageiro (33).

O mecanismo de ação do 5-fluorouracil por incorporação de seu metabólito ao RNA e pela inibição da síntese de DNA está representado na figura 2.

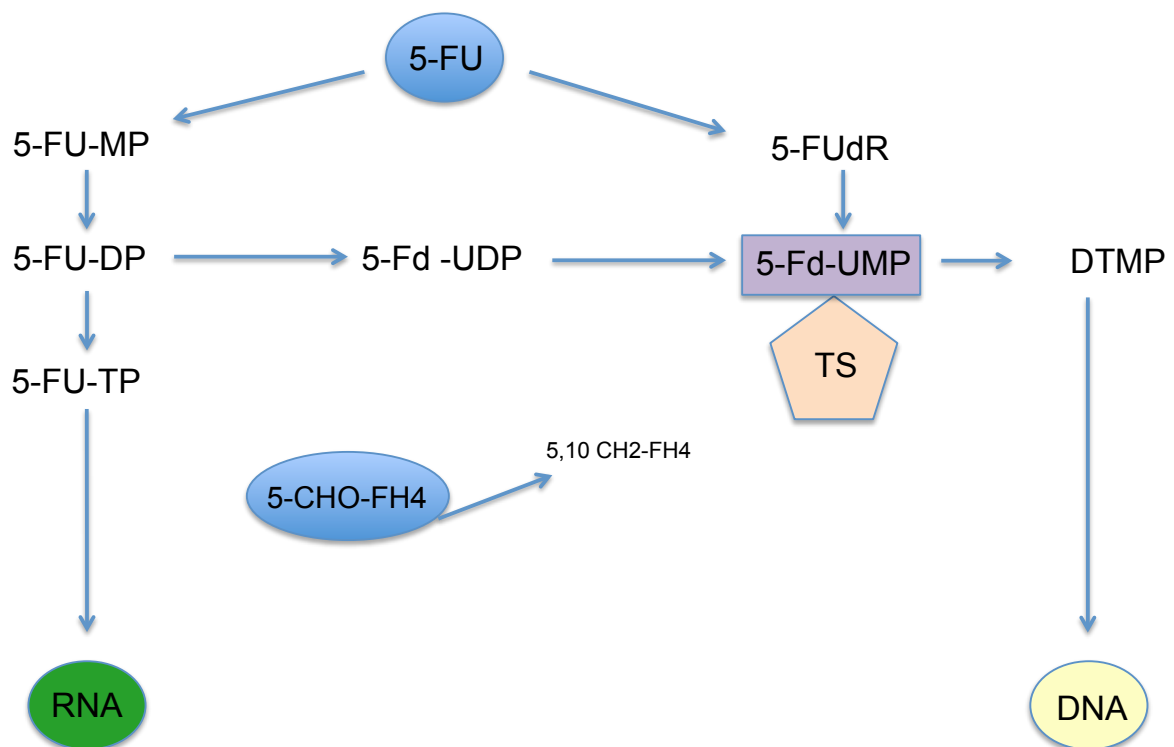


Figura 2: Mecanismo de ação do 5-fluorouracil por incorporação de seu metabólito ao RNA e pela inibição da síntese de DNA. Fonte: a autora.

Outras medicações quimioterápicas de uso rotineiro no tratamento do CCR são o leucovorin (LCV) e a oxaliplatina. O LCV, também denominado ácido folínico, é um modulador da ação do 5-FU. Trata-se de um derivado do ácido tetraidrofólico, que age no espaço intracelular estabilizando a ligação do complexo 5-Fd-UMP com a TS e assim aumentando a ação do 5-FU. A perfeita formação e o tempo de vida deste complexo terciário depende diretamente dos estoques de folato reduzidos (5,10, CH₂-FH₄) no espaço intracelular. Além disso, alguns estudos relacionam o uso do LCV associado ao 5-FU como um modulador também dos efeitos colaterais relacionados a mucosa do trato gastrointestinal, por meio de captação preferencial do LCV pelas células da mucosa, servindo de substrato para a regeneração destes tecidos. O resultado final do uso associado de LCV ao 5-FU é a inibição da replicação e do reparo do DNA de maneira mais eficiente (33, 34).

A oxaliplatina é um agente alquilante derivado da platina. Vários agentes platinantes, derivados da platina, foram sintetizados nos últimos 40 anos, mas nenhum deles foi de maior interesse no CCR que a oxaliplatina. Seu mecanismo de ação acontece por formação de pontes (“adducts”) entre as fitas do DNA, através da ligação entre as duas cadeia guaninas adjacentes. Esta formação de pontes se relaciona diretamente ao dano do DNA, gerando inibição da replicação e da transcrição. A ativação do p53 parece ter papel auxiliar neste processo, levando ao evento de apoptose por mecanismos ainda pouco esclarecidos (34).

O perfil de toxicidade da oxaliplatina difere das toxicidades esperadas nos outros agentes da classe das platinas, uma vez que apresenta menor nefrotoxicidade e menor mielotoxicidade do que a carboplatina e a cisplatina. No entanto, a oxaliplatina apresenta toxicidade neurológica, caracterizada por neuropatia periférica, sendo por muitas vezes esta toxicidade o aspecto limitante da dose a ser realizada no paciente (34).

Desde sua aprovação na Europa em 1999 e nos Estados Unidos em 2004, este quimioterápico vem apresentando bons resultados nos tumores gastrointestinais como CCR e câncer gástrico. No CCR a associação da oxaliplatina com as fluorpirimidinas, como 5-FU ou capecitabina, é um dos principais esquemas de tratamento deste tipo de câncer.

As variações do tempo de infusão do 5-FU nos diversos protocolos está relacionada aos diferentes mecanismo de ação da droga e, conseqüentemente, as suas distintas toxicidades e resultados oncológicos. Dois tipos de administração de 5-FU são aceitas: bolus (administrado rápido, em alguns minutos) ou infusional (lento, em infusões contínuas).

Para as aplicações lentas infusionais há necessidade de internação do paciente ou do uso de bombas de infusão contínua portátil de uso ambulatorial conforme o esquema denominado **LCV5FU2** (LCV 200 mg/m² em 02 horas, seguidos de 5-FU 400 mg/m² em bolus, seguidos de 5-FU 600 mg/m² em infusão contínua de 22 horas, repetidos no dia 1 e 2, a cada 2 semanas, por 12 ciclos) (tabela 4). Nos protocolos de infusão em bolus, o 5-FU é administrado rapidamente, podendo ser aplicado em acesso endovenoso periférico, como no protocolo **FULCV** (36, 37).

Tabela 4: Detalhamento do esquema de quimioterapia denominado LCV5FU2, com cada ciclo de 2 semanas, realizados por 12 ciclos.

LCV5FU2	Sem 1 C1	Sem 2	Sem 3 C2	Sem 4	Sem 5 C3	Sem 6	Sem 7 C4	Sem 8
5-FU 400 mg/m ² D1 em bolus 600 mg/m ² D1 e D2 infusao 22 h	x		x		x			
LCV 200 mg/m ² D1 e D2 em 02 horas	x		x		x			

Os dois tipos de infusão do 5-FU acima descritos (bolus e infusional) foram comparados em dois principais estudos fase 3, multicêntricos e prospectivos.

O “Groupe d'Etude et de Recherche Clinique en Oncologie Radiotherapies”(GERCOR) apresentou os dados comparativos dos dois tipos de infusão do 5-FU. Entre setembro de 1996 e novembro de 1999 foram estudados 905 pacientes com CCR estadio II e III. Os pacientes do braço infusional receberam quimioterapia adjuvante nos moldes do esquema **LCV5FU2**. Os pacientes no braço do 5-FU em bolus receberam esquema de quimioterapia denominado **mFULCV** (LCV 200 mg/m² em 15 minutos, seguido de 5-FU 400 mg/m² em bolus por 5 dias consecutivos, a cada 28 dias). O objetivo principal deste estudo foi avaliar a SLD. Os

dois tipos de infusão foram equivalentes nos dados de SLD (HR, 1.01; 95% CI, 0.806 a 1.269; p= 0,94) e SG (HR,1.02; 95% CI, 0.77 a 1.34; p= 0,91). O dado deste estudo possibilitou o uso do esquema de 5-FU infusional em estudos subsequentes com o uso de oxaliplatina (37).

Um segundo estudo avaliou as diferenças de toxicidade e ganhos oncológicos conforme as variações do tempo de infusão do 5-FU, com a inclusão de mais de 800 pacientes entre 1993 e 2003. Este estudo determinou a presença de menor incidência de toxicidade relacionada a diarreia, mucosite, náuseas e vômitos, alopecia e neutropenia nos pacientes submetidos a 5-FU infusional conforme tabela 5 (38).

Tabela 5: Incidência dos principais eventos adversos relacionados aos protocolos de quimioterapia adjuvante baseada em Fluorouracil: dados comparativos entre Fluorouracil infusional e em bolus

Evento adverso	5-FU bolus		5-FU infusional		valor p
	Todos os graus (%)	Grau 3 e 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 e 4 (%)	
Diarréia	77,3	15,9	54,9	5,4	< 0,0001
Náusea e vômitos	63,8	2,3	24,3	1,5	< 0,0001
Estomatite	77,7	18,2	53,8	3,6	< 0,0001
Neutropenia	82,5	55,4	16,3	1,1	< 0,0001
Plaquetopenia	5,7	1	2,4	0,3	0,025
Anemia	32,4	2,6	23,7	1,8	0,019

Baseado nestes dados ambos os tipos de administração (infusional lenta ou rápida em bolus) foram considerados aceitáveis diante dos estudos sequentes do acréscimo de novas drogas no contexto da quimioterapia adjuvante.

1.7. Protocolos de quimioterapia adjuvante baseados em 5-FU e oxaliplatina

O surgimento de novas drogas modificou os esquemas de quimioterapia adjuvante no CCR. O ganho relacionado ao uso da oxaliplatina no contexto de doença metastática desencadeou hipóteses sobre o benefício de associação de oxaliplatina nos protocolos de adjuvância vigentes que eram baseados apenas em 5-FU e LCV.

Grupos distintos de pesquisadores conduziram em paralelo dois estudos clínicos visando avaliar o ganho da associação da oxaliplatina ao 5-FU e LCV.

O primeiro grupo de pesquisadores, baseado no protocolo de quimioterapia adjuvante com o 5-FU infusional lento, criou o protocolo denominado **FOLFOX** (LCV 200 mg/m² associado a Oxaliplatina 85 mg/m² em 2 horas, seguidos de 5-FU 400 mg/m² em bolus, seguidos de 5-FU 600 mg/m² em infusão contínua de 22 horas, repetidos no dia 1 e 2, a cada 2 semanas, por 12 ciclos). Este protocolo foi prontamente comparado à versão sem o acréscimo de oxaliplatina (LCV5FU2) em estudo prospectivo, com sorteio aleatório dos pacientes, visando avaliar o ganho de SLD (objetivo primário do estudo) com o acréscimo da oxaliplatina (21, 22).

Este estudo, denominado MOSAIC, foi conduzido em 20 países com 146 centros médicos participantes na inclusão de 2246 pacientes, divididos igualmente em dois grupos: LCV5FU2 e FOLFOX. Os critérios de inclusão estabeleciam que participariam do estudo pacientes com câncer de cólon operados, estadios clínicos II e III, com intervalo entre a cirurgia e início de quimioterapia inferior a 7 semanas. A inclusão previa ainda que os pacientes tivessem entre 18 e 75 anos, e que o CEA do diagnóstico fosse inferior a 10 ng/ml na tentativa de se excluir pacientes em extremos de idade e com possíveis doenças metastáticas. Foram excluídos pacientes com estado geral comprometido, que tivessem pontuação na classificação de estado geral por “Karnofsky” inferior a 60%. Pacientes elegíveis receberam no braço controle o esquema LCV5FU2 e no braço experimental o protocolo FOLFOX. Efeitos adversos foram analisados conforme classificação de toxicidade “Common Terminology Criteria for Adverse Events” (CTCAE) versão 1.0, em uso à época (21, 22).

O objetivo primário do estudo MOSAIC foi a SLD avaliada em um seguimento médio de três anos. Sobrevida global e dados de segurança foram considerados objetivos secundários.

No estudo MOSAIC houve redução relativa do risco de recorrência de 23% (HR 0,77 p=0,022), com ganho absoluto na SLD de aproximadamente 5%. Na análise de subgrupos a vantagem em relação a SLD se mostrou ainda mais substancial quando foram avaliados apenas os pacientes em estadios III, onde a diminuição dos riscos de recorrência tumoral foi cerca de 25%.

Uma atualização dos dados, com seguimento médio de 6 anos manteve o ganho de SLD (HR 0,80; 95% CI, 0,68 a 0,93; p= 0,003) e demonstrou ganho de SG na análise de subgrupo dos pacientes estadio III (HR 0,80; 95% CI, 0,65 a 0,97; p= 0,23). Não foi demonstrado nessa nova publicação um ganho de SG para os pacientes estadio II (22).

Os dados de toxicidade estão apresentados na tabela 6. O grupo FOLFOX apresentou índices de neutropenia de 78,9%, com toxicidade grave (grau 3 e 4) de 28%.

Tabela 6: Incidência dos principais eventos adversos relacionados aos protocolos de quimioterapia adjuvante baseada em Fluorouracil: dados comparativos entre Fluorouracil infusional e em bolus. conforme estudo MOSAIC.

MOSAIC	LCV5FU2		FOLFOX		valor p
	Toxicidade	Todos os graus (%)	Grau 3 e 4 (%)	Todos os graus (%)	
Diarréia	48,4	5,1	56,3	10,8	< 0,0001
Náusea	61,1	1,5	73,7	0,7	< 0,0001
Vômitos	24,9	0,9	47,2	5,3	< 0,0001
Estomatite	39,6	2,0	41,6	2,7	0,41
Neutropenia	39,9	3,7	78,9	28,8	< 0,0001
Plaquetopenia	19	0,2	77,4	1,5	0,025
Anemia	66,9	0,3	75,6	0,7	0,09

O protocolo FOLFOX passou então a ser um dos esquemas de escolha no tratamento adjuvante do câncer colorretal. Posteriormente, em decorrência da toxicidade hematológica, o protocolo foi modificado ao visar a redução dos índices de neutropenia grau 3 e 4. A retirada do LCV e do 5-FU em bolus no segundo dia de infusão foi a solução encontrada, e hoje é tida como conduta padronizada quando se utiliza o esquema. Este esquema modificado é denominado mFOLFOX6 (tabela 7) (39, 40).

Tabela 7: Detalhamento do esquema de quimioterapia FOLFOX modificado em função dos altos Índices de toxicidade hematológica, denominado mFOLFOX 6. Protocolo de 12 ciclos, sendo um ciclo a cada duas semanas

mFOLFOX 6	Sem 1 C1	Sem 2	Sem 3 C2	Sem 4	Sem 5 C3	Sem 6	Sem 7 C4	Sem 8
5-FU 400 mg/m ² D1 em bolus 1200 mg/m ² D1 em bolus	x		x		x		x	
LCV 200 mg/m ² D1 em 2 horas	x		x		x		x	
Oxaliplatina 85 mg/m ² D1 em 2 horas	x		x		x		x	

Um outro estudo fase 3 foi conduzido pelo grupo americano do NSABP que avaliou a introdução de oxaliplatina aos esquema de adjuvância do CCR. Ao contrário do estudo MOSAIC que utilizou o 5-FU em aplicação infusional em 44 horas, este estudo teve como base o esquema de quimioterapia descrito no estudo NSABP-C03 denominado **FULCV**, no qual o 5-FU associado ao LCV é realizado em bolus. Este novo esquema foi denominado **FLOX** (5-FU intravenoso 500 mg/m² em bolus, associado ao LCV 500 mg/m² em 02 horas, semanal, associado a Oxaliplatina 85 mg/m² em 02 horas nas primeiras, terceiras e quintas semanas do ciclo, a cada 14 dias, por 6 semanas a cada 8 semanas, por 3 ciclos) (23, 24, 36).

A inclusão de 2407 pacientes com CCR em estadio II ou III teve como objetivo principal a análise da sobrevida livre de doença em 3 anos. Os pacientes foram sorteados entre os grupos **FULCV** e **FLOX** com a média de seguimento em 42,5 meses. Houve redução do risco de recidiva em 20% a favor do grupo **FLOX** (HR, 0.80; 95% CI, 0.69 a 0.93; p= 0,004). A SLD em 3 anos foi de 71.8% no grupo **FULCV** e de 76.1% no grupo **FLOX**, confirmando os ganhos já vistos no estudo MOSAIC com o acréscimo da oxaliplatina. Uma maior toxicidade relacionada a neuropatia periférica foi observada no grupo **FLOX** (8.2% vs. 0.7%; p= 0,001) decorrente do uso da oxaliplatina (tabela 8). Além disso houve um aumento da incidência de sepse relacionada a diarreia grau 3 e 4 (5.5% vs. 3.0%, p= 0,01) (23).

A análise com o seguimento mediano de 8 anos confirmou a manutenção dos aumentos de SLD em favor do grupo que utilizou a oxaliplatina. Este ganho aconteceu inclusive na análise do grupo de pacientes em estadio II (24).

Tabela 8: Incidência dos principais eventos adversos relacionados aos protocolos de quimioterapia adjuvante baseada em Fluorouracil com tipo de infusão rápida em bolus, associada ou não à oxaliplatina, conforme estudo NSABP C-07.

NSABP C-07 Toxicidade	FULCV		FLOX		valor p
	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	
Diarréia	31,6	0,6	36,9	1,1	0,003
Náusea	11	0	15,6	0	< 0,001
Vômitos	7,7	0,7	12	0,7	< 0,001
Desidratação	11,3	0,5	16,1	1,1	< 0,001
Fadiga	3,3	0,7	4,9	0,4	0,15
Neuropatia	0,7	0	3,2	1,4	0,78

Diante dos ganhos de SLD, o protocolo FLOX foi considerado uma opção como tratamento adjuvante no CCR e foi incorporado pelos principais grupos de estudo do CCR no mundo. Trouxe como vantagens o fato de não necessitar de bomba de infusão contínua ou internação, com conseqüente possibilidade de se realizar a quimioterapia sem a colocação de um cateter totalmente implantável. No entanto acarreta perfil de toxicidade diferente, com uma incidência mais elevada de efeitos colaterais relacionados ao trato gastrointestinal e com decréscimo na toxicidade hematológica. Além disso traz como diferença marcante a dose acumulada de oxaliplatina, que é menor no protocolo FLOX (9 doses) que no FOLFOX (12 doses), conforme pode ser observada na tabela 9.

Estes esquemas baseados em oxaliplatina, FLOX e FOLFOX (tabela 9), nunca foram comparados em um mesmo estudo.

Tabela 9: Detalhamento dos esquemas de quimioterapia FOLFOX e FLOX conforme os estudos clínicos MOSAIC e NSABP C-07 respectivamente, ambos realizados por seis meses, com protocolo de 12 ciclos (com duração de duas semanas cada ciclo) do esquema FOLFOX e 3 ciclos (com duração de de oito semanas cada ciclo) do esquema FLOX.

MOSAIC (FOLFOX)	Sem 1 C1	Sem 2	Sem 3 C2	Sem 4	Sem 5 C3	Sem 6	Sem 7 C4	Sem 8
5-FU 400 mg/m ² D1 em bolus 600 mg/m ² D1 e D2 infusao 22 h	x		x		x		x	
LCV 200 mg/m ² D1e D2 em 2 horas	x		x		x		x	
Oxaliplatina 85 mg/m ² D1 em 2 horas	x		x		x		x	
NSABP C-07 (FLOX)	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6	Sem 7	Sem 8
5-FU 500 mg/m ² D1 em bolus	x	x	x	x	x	x		
LCV 500 mg/m ² D1 em 2 horas	x	x	x	x	x	x		
Oxaliplatina 85 mg/m ² D1 em 2 horas	x		x		x			

No CACON-HUB diante de dificuldades de internação e de aquisição da bomba de infusão contínua ambulatorial e na ausência de dados que definam a superioridade de um esquema em relação ao outro, por vezes optamos por estratégias de quimioterapia em bolus visando um tratamento exclusivamente ambulatorial com o esquema FLOX.

No CETTRO diante da possibilidade de colocação dos cateteres de quimioterapia e dos dados que indicam perfil de toxicidade gastrointestinal mais conveniente, a conduta da equipe tem sido preferencialmente estratégias de quimioterapia com a infusão contínua do 5-FU no protocolo FOLFOX.

Determinar o impacto oncológico do tipo de infusão do fluorouracil nas associações com a oxaliplatina implica na definição das estratégias de tratamento dos pacientes tratados no CACON-HUB e no CETTRO.

2. Objetivo

O objetivo do estudo é comparar os resultados oncológicos de sobrevida global, sobrevida livre de doença, recidiva e mortalidade específica por câncer em pacientes com câncer colorretal tratados pelos esquemas de quimioterapia adjuvante FLOX e FOLFOX.

3. Métodos

3.1. Aspectos éticos

O protocolo deste estudo foi submetido a avaliação do Comitê de ética e pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília em reunião realizada em 17 de Janeiro de 2013, tendo sido aprovado conforme protocolo CEP/FM 064/2012.

3.2. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo longitudinal retrospectivo comparando pacientes adultos (maiores que 18 anos) com câncer colorretal tratados com ressecção cirúrgica seguida de quimioterapia adjuvante com esquemas FLOX ou FOLFOX. Os dados foram obtidos nos prontuários dos pacientes tratados no Centro de Alta Complexidade em Oncologia do Hospital Universitário de Brasília (CACON-HUB), e no Centro de Câncer de Brasília CETTRO (CETTRO), ambos localizados em Brasília, DF, Brasil.

3.3. Amostra e população do estudo

Foram incluídos todos os pacientes com adenocarcinoma colorretal, estadios II e III, operados com intenção curativa e tratados com quimioterapia adjuvante no CACON-HUB e CETTRO tratados entre Setembro de 2003 a Junho de 2012.

Foram excluídos pacientes com diagnóstico conhecido de síndromes de câncer colorretal hereditário, doença inflamatória intestinal e com outras neoplasias malignas, excetuando-se aqueles cânceres de pele não-melanoma.

3.4. Coleta dos dados

No CETTRO a seleção dos prontuários aconteceu baseado no sistema de prontuários eletrônicos da plataforma TASY e ANFLATECH, limitando a pesquisa aos pacientes classificados sob a Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde,

versão 10 (CID-10) de categorias C18, C19 ou C20, e que receberam protocolo de quimioterapia baseado em oxaliplatina.

No CACON-HUB os prontuários em suporte de papel foram selecionados de acordo com as agendas de marcação de consulta dos ambulatorios de tumores gastrointestinais e no agendamento de quimioterapia ambulatorial e internada. Foi utilizada também a listagem de laudos médicos para procedimento de alta complexidade (APAC).

Os dados coletados incluíram os demográficos, índice de massa corporal (IMC), índice de desempenho aferido pela escala do “Eastern Cooperative Oncology Group” (ECOG) (apêndice 1), classificação de morbidade segundo a Associação Americana de Anestesiologia (American Society of Anesthesiology – ASA) (apêndice 2), estadiamento clínico e patológico, CEA ao diagnóstico, tratamento neoadjuvante, tipo de operação, dados da avaliação anatomopatológica incluindo número de linfonodos avaliados e acometidos pelo tumor, local de tratamento, regime de quimioterapia adjuvante, toxicidade ao tratamento, regimes de quimioterapia paliativa e os resultados oncológicos.

Dividimos os tumores quanto à sua localização, definindo os tumores como localizados no reto, no cólon esquerdo (tumores de flexura esquerda do cólon, cólon descendente ou cólon sigmóide) e no cólon direito (ceco, cólon ascendente, ângulo hepático, cólon transversal).

O cálculo e categorização do IMC seguiu orientação do “National Health and Nutrition Examination Survey” (NHANES II) conforme apêndice 3. O estadiamento clínico-patológico seguiu a proposição do AJCC na sua sétima edição.

O dado de número de linfonodos avaliados na peça cirúrgica foram dicotomizados em ≥ 12 linfonodos avaliados e < 12 linfonodos avaliados, conforme número de linfonodos mínimos para um adequado estadiamento patológico do CCR conforme o AJCC.

Para realização da análise multivariada a variável ASA foi dicotomizada em I e II vs. III e IV.

As toxicidades foram classificadas conforme classificação “Common Terminology Criteria for Adverse Events” (CTCAE) do “National Cancer Institute”, versão 4.0, publicada em Maio de 2009 ou de acordo com a classificação descrita em prontuário, caso o médico assistente tenha descrito o grau da toxicidade a quimioterapia. As toxicidades consideradas relevantes para o presente estudo foram aquelas classificadas como grau 3 e grau 4. (41)

Os resultados oncológicos estudados foram:

1. Sobrevida global:

Para avaliação da sobrevida global os pacientes foram categorizados de acordo com o evento vivos vs. mortos. A sobrevida global foi definida como o período de tempo em que o paciente permaneceu vivo após o tratamento. O tempo de seguimento para a sobrevida global é iniciado na data da operação e encerrado na data do óbito ou último seguimento.

2. Sobrevida livre de doença:

Para avaliação da sobrevida livre de doença os pacientes foram categorizados de acordo com o evento vivos e sem recidiva vs. mortos ou com recidiva. A sobrevida livre de doença foi definida como o tempo em que o paciente vivo permaneceu sem doença. O tempo de seguimento para a sobrevida livre de doença é iniciado na data da operação e encerrado na data do diagnóstico da recidiva nos pacientes que tiveram a recidiva ou na data do óbito ou último seguimento naqueles pacientes que não tiveram a recidiva.

3. Recidiva local:

Para avaliação da recidiva local os pacientes foram categorizados de acordo com o evento ter ou não ter recidiva local. A recidiva local foi definida como a recidiva que acontece na pelve ou na linha de anastomose, diagnosticada por exames de imagem sugestivo ou exame histopatológico conclusivo. O tempo de seguimento para a recidiva local é iniciado na data da operação e encerrado na data do diagnóstico da recidiva nos pacientes que tiveram a recidiva local ou na data do óbito ou último seguimento naqueles pacientes que não tiveram a recidiva local.

4. Recidiva à distância:

Para avaliação da recidiva à distância os pacientes foram categorizados de acordo com o evento ter ou não ter recidiva à distância. A recidiva à distância foi definida como a recidiva que acontece fora da pelve ou da linha de anastomose, diagnosticada por exames de imagem sugestivo ou exame histopatológico conclusivo. O tempo de seguimento para a recidiva à distância é iniciado na data da operação e encerrado na data do diagnóstico da recidiva nos pacientes que tiveram a recidiva à distância ou na data do óbito ou último seguimento naqueles pacientes que não tiveram a recidiva à distância.

5. Recidiva global:

Para avaliação da recidiva global os pacientes foram categorizados de acordo com o evento ter ou não ter recidiva. A recidiva global foi definida como qualquer tipos de recidiva: local ou à distância, diagnosticada por exames de imagem sugestivo ou exame histopatológico conclusivo. O tempo de seguimento para a recidiva global é iniciado na data da operação e encerrado na data do diagnóstico da recidiva local ou à distância nos pacientes que tiveram a recidiva ou na data do óbito ou último seguimento naqueles pacientes que não tiveram a nenhum tipo de recidiva.

6. Mortalidade Específica por Câncer:

Para avaliação da recidiva global os pacientes foram categorizados de acordo com o evento morte em decorrência do câncer ou não morrer em decorrência do câncer. Para tal foi definida como o período de tempo após o tratamento e o último seguimento do paciente com recidiva da doença ou morte nos pacientes com recidiva. O tempo de seguimento foi definido como o período de tempo entre a data do tratamento cirúrgico e a data do último seguimento ou óbito nos pacientes que apresentaram recidiva da doença.

3.5. Análise estatística

Os pacientes foram categorizados em 2 grupos de acordo com o esquema quimioterápico que receberam: FLOX vs. FOLFOX.

Os grupos foram então comparados em relação ao sexo, idade, local de tratamento, idade, índice de desempenho aferido pela escala do “Eastern Cooperative Oncology Group” (ECOG), classificação de morbidade segundo a Associação Americana de Anestesiologia (American Society of Anesthesiology – ASA), índice de massa corporal (IMC), localização do tumor, tipo de operação, estadiamento clínico e patológico, número de linfonodos avaliados e acometidos por neoplasia maligna, CEA ao diagnóstico e grau de diferenciação tumoral.

As variáveis categóricas foram resumidas como números absolutos e percentagens e comparadas usando o teste de X² ou teste exato de Fisher.

As variáveis contínuas paramétricas foram expressas em médias e desvio padrão e comparadas com teste *t*-Student.

As variáveis contínuas não paramétricas foram demonstradas em medianas e variação interquartil e comparadas com o teste de Wilcoxon Rank SUM.

Os dados de sobrevida global, sobrevida livre de doença, recaída local ou a distância, recaída global e mortalidade específica por câncer dos pacientes tratados no grupo FLOX e grupo FOLFOX foram estimadas nas curvas de estimativa de sobrevida de Kaplan-Meier e comparadas através do teste log-rank.

Para melhor avaliar o real impacto do esquema quimioterápico adjuvante nos resultados oncológicos realizamos um modelo de regressão de Cox que utilizou como variável dependente o resultado oncológico em questão e como variáveis independentes o próprio

esquema de quimioterapia adjuvante e variáveis cuja comparação prévia entre os grupos estudados resultou em valor $p < 0,1$.

Todos os testes utilizados foram bicaudais com α igual a 5%. Um valor de p menor ou igual a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa JMP® Pro SAS para Macintosh.

4. Resultados

Foram selecionados para avaliação inicial 82 prontuários, dos quais 6 não foram localizados para pesquisa. Apenas um paciente foi excluído por apresentar outra neoplasia maligna (câncer de mama).

Foram então incluídos no estudo 75 pacientes adultos com câncer colorretal estadio II e III tratados por ressecção cirúrgica seguida de quimioterapia adjuvante. Os pacientes estavam assim distribuídos: 31 pacientes realizaram esquema FLOX e 44 pacientes realizaram esquema FOLFOX.

A mediana do tempo de seguimento dos grupos foi de 42 meses, sendo mais longo no grupo FOLFOX (57 meses) do que no grupo FLOX (40 meses). O paciente mais antigo tratado no grupo FOLFOX iniciou a quimioterapia em Setembro de 2003, no CETTRO. No grupo FLOX o primeiro paciente foi tratado no HUB em Dezembro de 2006.

Os pacientes apresentavam idades similares nos dois grupos, sendo a mediana de idade no grupo FLOX de 56 anos (com variação interquartil de 49 e 63 anos) e no grupo FOLFOX de 59 anos (com variação interquartil de 49 e 68 anos) conforme tabela 10.

O grupo FLOX apresentou uma maior quantidade de indivíduos do sexo feminino, representando quase 75% dos pacientes deste grupo. O grupo FOLFOX tinha uma distribuição mais igualitária entre homens e mulheres. A distribuição entre sexo foi diferente entre os grupos ($p= 0,0052$), sendo, portanto, este dado selecionado para avaliação da análise multivariada (tabela 10).

Os pacientes dos dois grupos também eram diferentes no que tange a classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA). O grupo FLOX tinha 37% de pacientes com ASA 3 e 4, o que infere pacientes mais doentes no grupo FLOX do que no grupo FOLFOX. Além disso, mais de 86% dos pacientes do grupo FOLFOX apresentavam classificação ASA 1 e 2, caracterizando um grupo de pacientes previamente hígidos ou com alguma comorbidade, mas sem limitação funcional. Não foi possível obter nos prontuários os dados para ASA em 21 pacientes, considerando as características retrospectivas do estudo (tabela 10).

O estado geral do paciente classificado por índice de desempenho funcional aferido pela escala do “Eastern Cooperative Oncology Group” (ECOG) não apresentou diferenças significativas aos se comparar os dois grupos. Quase a totalidade dos pacientes do grupo FLOX e mais de 87% dos pacientes no grupo FOLFOX foram classificados como ECOG 0 ou 1, ou seja, com no máximos restrições às atividades físicas extenuantes, mas mantendo capacidade funcional adequada a uma vida sedentária ou com atividades físicas leves. Não houve pacientes com ECOG superior a 2 em nenhum dos grupos. Os dados de 5 pacientes não estavam disponíveis para análise do ECOG (tabela 10).

A mediana do índice de massa corporal dos pacientes foi de 24 e 23 nos grupos FLOX e FOLFOX respectivamente, não diferindo entre os grupos (tabela 10).

Tabela 10: Dados demográficos, classificação de morbidade segundo a Associação Americana de Anestesiologia (ASA), índice de desempenho funcional aferido pela escala do “Eastern Cooperative Oncology Group” (ECOG) e índice de massa corporal (IMC) dos pacientes estudados nos grupos FLOX e FOLFOX

Variáveis	FLOX n=31	FOLFOX n=44	valor p
Sexo			
Feminino	23 (74,19%)	18 (40,91%)	0,0052
Masculino	8 (25,81%)	26 (59,09 %)	
Idade (anos)	56 (49-63)	59 (49-68)	0,20
ASA			
1	5 (18,52%)	13 (56,52%)	0,031
2	12 (44,44%)	7 (30,43%)	
3	4 (14,81%)	2 (8,70%)	
4	6 (22,22%)	1 (4,35%)	
ECOG			
0	16 (51,6%)	19 (48,7%)	0,68
1	13 (41,9%)	15 (38,5%)	
2	2 (6,5%)	5 (12,8%)	
IMC (Kg/m	24 (20-27)	23 (21-26)	0,60

ASA = Classificação de morbidade segundo a Associação Americana de Anestesiologia; ECOG= índice de desempenho funcional aferido pela escala do “Eastern Cooperative Oncology Group”; IMC = índice de massa corporal; FLOX = esquema de quimioterapia baseada em 5-fluoruracil em bolus, Leucovorin e Oxaliplatina; FOLFOX = esquema de quimioterapia baseada em 5-fluoruracil infusional, Leucovorin e Oxaliplatina. Dados de 25 pacientes não estavam disponíveis para análise do ASA. Dados de 5 pacientes não estavam disponíveis para análise do ECOG.

Apenas um paciente do grupo FLOX foi tratado no CETTRO e todos os pacientes do grupo FOLFOX foram tratados no CETTRO fazendo com que os grupos fossem diferentes ($p < 0,0001$) (tabela 11).

Entre os grupos não houve diferença estatística no percentual de pacientes operados por técnica videolaparoscópica ($p= 0,32$) e nem daqueles operados em urgência ($p= 0,11$). Os dados de 7 pacientes não estavam disponíveis para análise do acesso cirúrgico (tabela 11).

Tabela 11: Características dos pacientes dos grupos FLOX e FOLFOX quanto ao tipo de acesso cirúrgico, operação de urgência e local de tratamento

Variáveis	FLOX n=31	FOLFOX n=44	valor p
Local de tratamento			
CACON HUB	30 (96,77%)	0 (0 %)	< 0,0001
CETTRO	1 (3,23%)	44 (100 %)	
Acesso laparoscópico			
S	3 (9,68%)	1 (2,70%)	0,32
N	28 (90,32%)	36 (97,30%)	
Cirurgia de urgência			
S	12 (38,71%)	9 (20,93%)	0,11
N	19 (61,29%)	34 (79,07%)	

CACON HUB = Centro de Alta Complexidade em Oncologia do Hospital Universitário de Brasília; CETTRO = Centro de Câncer de Brasília CETTRO; FLOX = esquema de quimioterapia baseada em 5-fluoruracil em bolus, Leucovorin e Oxaliplatina; FOLFOX = esquema de quimioterapia baseada em 5-fluoruracil infusional, Leucovorin e Oxaliplatina. Dados de 7 pacientes não estavam disponíveis para análise do acesso cirúrgico.

A localização do tumor primário também não divergiu entre os grupos, com a maior parte dos pacientes nos dois grupos apresentando tumores localizados no cólon esquerdo. No grupo FLOX existiu um maior número de pacientes com câncer localizado no reto, mas o dado não teve significado estatístico ($p=0,23$) (tabela 12).

Em relação ao estadiamento os grupos foram similares, com cerca de 71% de pacientes estadio patológico III no grupo FLOX e 76% de pacientes patológico III no grupo FOLFOX ($p= 0,78$). O restante dos pacientes dos dois grupos eram estadio II , conforme demonstrado na tabela 12.

Foi realizada análise estatística para avaliar isoladamente as características do tumor e dos linfonodos, de acordo com classificação TNM, a fim de se definir fatores prognósticos isolados, como maior presença de tumores T4 e acometimento linfonodal. A distribuição entre os grupos quanto ao tumor, segundo classificação TNM, foi similar em todas os estadio “T”, com a maior parte dos pacientes sendo classificados como T3 (80% dos pacientes do grupo FLOX e 79% dos pacientes do grupo FOLFOX) (tabela 12).

No que se refere ao acometimento linfonodal, os pacientes novamente foram categorizados conforme TNM e divididos quanto a presença de linfonodos positivos (N1 ou N2) e negativos (N0). Não houve diferença entre os dois grupos no percentual de pacientes com linfonodos negativos. Cerca de 29% dos pacientes do grupo FLOX e 25,9% do grupo FOLFOX apresentaram ausência de acometimento linfonodal, ou seja, eram N0 ($p= 0,8$). No entanto, ao se avaliar os pacientes com linfonodos acometidos, os pacientes incluídos no grupo FLOX eram mais freqüentemente estadio N2, com cerca de 35% destes pacientes apresentando 3 ou mais linfonodos acometidos. Apenas 4 pacientes no grupo FOLFOX tinham mais de três linfonodos positivos, o que representou apenas 9,3% (tabela 12).

O CEA aferido ao diagnóstico, por também ser fator prognóstico, foi avaliado. Com a mediana de 2,83 e 2,92 nos grupos FLOX e FOLFOX respectivamente, a análise estatística não evidenciou diferença ($p= 0,77$), conforme descrição na tabela 12.

Os pacientes do grupo FLOX apresentaram tumores pouco diferenciado em apenas 3,23% do grupo, o que foi, estatisticamente, similar ao encontrado no grupo FOLFOX ($p= 0,61$). A maior parte dos pacientes tinham tumores de baixo grau, com 87% e 83% de tumores moderadamente diferenciados nos grupos FLOX e FOLFOX respectivamente ($p= 0,74$).

Os dados de 2 pacientes não estavam disponíveis para análise de estadiamento e os dados de 7 pacientes não estavam disponíveis para análise do grau de diferenciação (tabela 12).

Tabela 12: Características dos pacientes dos grupos FLOX e FOLFOX relacionados aos dados da neoplasia maligna quanto à localização do tumor, estadiamento patológico, níveis séricos do antígeno Carcinoembrionário ao diagnóstico e grau de diferenciação do tumor

Variáveis	FLOX n=31	FOLFOX n=44	valor p
Localização do tumor			
Cólon Direito	6 (19,35%)	13 (30,95%)	0,23
Cólon Esquerdo	17 (54,84%)	24 (57,14%)	
Reto	8 (25,81%)	5 (11,90%)	
Estadiamento			
2	9 (29%)	10 (23%)	0,78
3	22 (71%)	32 (76%)	
Tumor (TNM)			
T1	0	1 (2,3%)	1,00
T2	2 (6,5%)	4 (9,3%)	1,00
T3	25 (80,6%)	34 (79,1%)	1,00
T4	4 (12,1%)	4 (9,3%)	0,71
Linfonodos (TNM)			
N0	9 (29%)	11 (25,6%)	0,80
N1	11 (35,5%)	28 (65,1%)	0,01
N2	11 (35,5%)	4 (9,3%)	0,008
CEA	2,83 (1,69-6,84)	2,92 (1,40-9,60)	0,77
Grau de diferenciação			
Grau 1	3 (9,68%)	4 (11,11%)	1,00
Grau 2	27 (87,10%)	30 (83,33%)	0,74
Grau 3	1 (3,23%)	3 (8,33%)	0,61

CEA = Antígeno Carcinoembrionário; TNM = “Tumor Node Metastases”; FLOX = esquema de quimioterapia baseada em 5-fluoruracil em bolus, Leucovorin e Oxaliplatina; FOLFOX = esquema de quimioterapia baseada em 5-fluoruracil infusional, Leucovorin e Oxaliplatina. Dados de 2 pacientes não estavam disponíveis para análise de estadiamento. Dados de 7 pacientes não estavam disponíveis para análise do grau de diferenciação.

O número de linfonodos avaliados pelo patologista na peça cirúrgica é fator prognóstico independente do acometimento linfonodal. Os grupos tiveram uma mediana de 15 e 13 linfonodos avaliados em cirurgia, sem diferença estatística, com $p= 0,18$. O estudo do interquartil demonstrou que, no grupo FLOX, cerca de 25% dos pacientes tinham menos que 11 linfonodos avaliados, sendo que no grupo FOLFOX cerca de 25% dos pacientes tinham menos que 9 linfonodos avaliados. Quanto ao número de linfonodos acometidos, a mediana foi de 2 linfonodos em ambos os grupos, sendo o $p= 0,36$ (tabela 13).

O número de linfonodos avaliados foi então dicotomizado entre ≥ 12 linfonodos avaliados e < 12 linfonodos avaliados, considerando que são 12 linfonodos o número mínimo de linfonodos a serem estudados para se julgar adequadamente estadiado o CCR quanto ao estado linfonodal. A análise demonstrou 8 pacientes subestadiados no grupo FLOX e 16 pacientes subestadiados no grupo FOLFOX, o que representa 25,81% e 41,03% respectivamente, sem diferença estatística (tabela 13).

Tabela 13: Características dos pacientes dos grupos FLOX e FOLFOX quanto ao estudo dos linfonodos em peça cirúrgica: linfonodos avaliados, linfonodos acometidos pelo tumor (positivos) e dicotomização entre ≥ 12 linfonodos e < 12 linfonodos avaliados

Variáveis	FLOX n=31	FOLFOX n=44	valor p
Linfonodos avaliados	15 (11-19)	13 (9-18)	0,18
Linfonodos positivos	2 (0-6)	2 (0-3)	0,36
≥ 12 linfonodos	23 (74,19%)	23 (58,97%)	0,21
< 12 linfonodos	8 (25,81 %)	16 (41,03 %)	

FLOX = esquema de quimioterapia baseada em 5-fluoruracil em bolus, Leucovorin e Oxaliplatina; FOLFOX = esquema de quimioterapia baseada em 5-fluoruracil infusional, Leucovorin e Oxaliplatina. Dados de 5 pacientes não estavam disponíveis para análise do número de linfonodos.

A diferença entre os grupos relacionada à redução de dose de quimioterapia em qualquer um dos fármacos e em qualquer um dos ciclos de tratamento foi avaliada. Houve mais freqüentemente redução de dose no grupo do FOLFOX, com 47,7% dos pacientes tendo recebido alguma redução de dose de quimioterapia, quando comparados à apenas 25% dos pacientes no grupo FLOX (tabela 14).

O intervalo entre a cirurgia e a data de início da quimioterapia adjuvante foi diferente entre os grupos, sendo de 77 dias no grupo FLOX e de 43 dias no grupo FOLFOX ($p= 0,0003$) (tabela 14).

Dos pacientes que realizaram tratamento, 3 pacientes no grupo FLOX e 5 pacientes no grupo FOLFOX não realizaram os ciclos completos da quimioterapia programada, em função de toxicidade limitante ou óbito do paciente durante o esquema de quimioterapia. Não houve diferença entre o número de pacientes que interrompeu tratamento adjuvante entre os grupos ($p= 1,00$).

Tabela 14: Características dos pacientes dos grupos FLOX e FOLFOX quanto ao tratamento quimioterápico realizado: número de pacientes que tiveram redução de dose na quimioterapia em qualquer um dos ciclos e fármacos realizados, o intervalos entre a operação e o início da quimioterapia adjuvante, número de pacientes que tiveram o ciclo interrompido e número de linhas de tratamento paliativo

Variáveis	FLOX n=31	FOLFOX n=44	valor p
Número de pacientes que tiveram redução de dose na quimioterapia em algum ciclo	7 (25%)	21 (47,73%)	0,08
Intervalo de início da adjuvância (dias)	77 (54-121)	43 (35-57)	0,0003
Pacientes com tratamento interrompido	3 (9,7%)	5 (11,4%)	1,00
Número de linhas de tratamento paliativo			
1 linha	12 (41,38%)	10 (23,26%)	0,12
2 linhas	2 (6,90%)	5 (11,63%)	0,69
3 linhas	1 (3,45%)	3 (7,14%)	0,64

FLOX = esquema de quimioterapia baseada em 5-fluoruracil em bolus, Leucovorin e Oxaliplatina; FOLFOX = esquema de quimioterapia baseada em 5-fluoruracil infusional, Leucovorin e Oxaliplatina.

Após a recorrência os pacientes foram tratados com esquemas de tratamento paliativo. Cerca de 40% dos pacientes no grupo FLOX receberam quimioterapia paliativa de primeira linha. Este valor corresponde ao tratamento de 12 pacientes dos 16 pacientes que apresentaram recorrência no grupo FLOX. No grupo FOLFOX, 23% dos pacientes tratados no contexto adjuvante tem registro da quimioterapia paliativa em primeira linha no prontuário, o que corresponde à 10 pacientes em um total de 11 pacientes recidivados. Não houve diferença estatística entre os grupos sobre o número de linhas paliativas recebidas (tabela 14).

A toxicidade em graus 3 e 4 dos esquemas de quimioterapia foi importante aspecto avaliado entre os grupos, tendo sido classificada conforme classificação do “National Cancer Institute Common Toxicity Criteria” (NTCAE) (tabela 15).

Não houve diferença estatística entre os grupos, mas observa-se tendência numérica a maior toxicidade gastrointestinal representado por náuseas, vômitos e diarreia no grupo do FLOX. A toxicidade hematológica, principalmente neutropenia, teve tendência numérica a ser maior no grupo FOLFOX, apesar de não ser estatisticamente significativa (tabela 15).

Tabela 15: Toxicidade graus 3 e 4 do tratamento adjuvante realizado nos pacientes dos grupos FLOX e FOLFOX

	FLOX n=31	FOLFOX n=44	valor p
Hiporexia	2 (6,45%)	1 (2,27%)	0,56
Náuseas e vômitos	5 (16,13%)	3 (6,82%)	0,26
Astenia	4 (12,90%)	6 (13,64%)	1,00
Mucosite	2 (6,45%)	4 (9,09 %)	1,00
Neuropatia	3 (9,68%)	2 (4,55 %)	0,64
Diarreia	11 (35,48%)	10 (23,26 %)	0,30
Plaquetopenia	3 (9,68%)	1 (2,27%)	0,30
Anemia	1 (3,23%)	2 (4,55%)	1,00
Neutropenia	5 (16,13%)	10 (22,73%)	0,56

FLOX = esquema de quimioterapia baseada em 5-fluoruracil em bolus, Leucovorin e Oxaliplatina; FOLFOX = esquema de quimioterapia baseada em 5-fluoruracil infusional, Leucovorin e Oxaliplatina.

Os resultados oncológicos estimados em 5 anos encontram-se na tabela 16. Apesar das sobrevivências globais e livre de doença não serem significativas estatisticamente, podemos observar, do ponto de vista numérico, uma tendência a melhor sobrevida no grupo FOLFOX.

A mortalidade específica por câncer é nitidamente maior no grupo FLOX, com $p= 0,01$ e acompanha a maior taxa de recorrência global vista nos pacientes tratados com FLOX.

Os pacientes do grupo FLOX apresentaram cerca de 26% de recorrência local em cinco anos, comparados a apenas 6% no grupo FOLFOX, apesar de diferença não estatística. A recorrência à distância foi semelhante nos dois grupos. A recorrência global foi maior no grupo FLOX quando realizada a análise multivariada.

Apesar do pequeno número de recidivas locais encontradas nos pacientes estudados, foi realizada a curva de Kaplan-Meier quanto à recidiva local. Nota-se, pelo distanciamento entre as curvas, uma tendência a maior incidência de recorrências locais no grupo FLOX. No entanto este dado não foi estatisticamente significativo, com $p=0,06$.

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier demonstrando a recidiva local nos dois grupos estudados FLOX e FOLFOX.

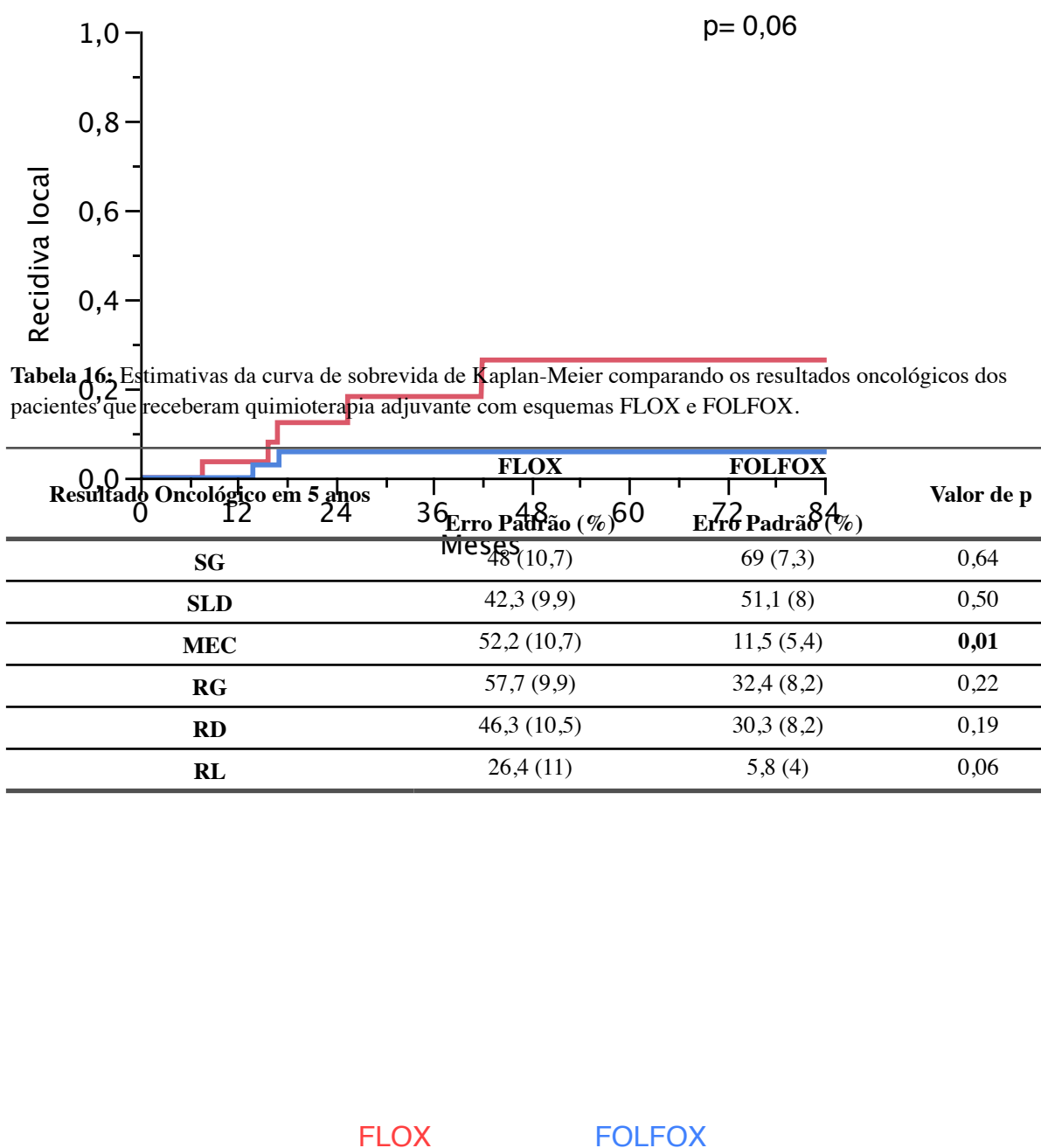
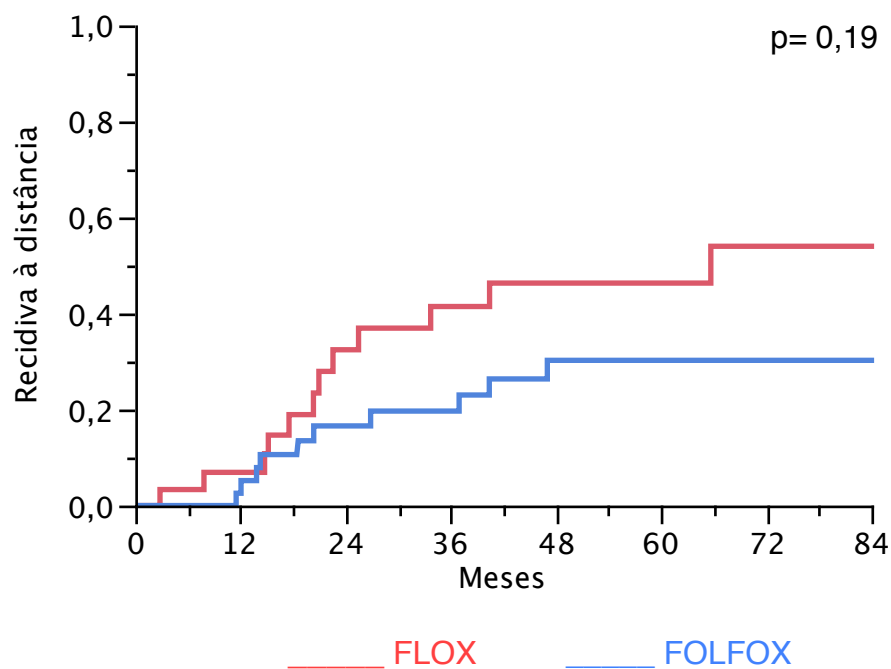


Tabela 16: Estimativas da curva de sobrevida de Kaplan-Meier comparando os resultados oncológicos dos pacientes que receberam quimioterapia adjuvante com esquemas FLOX e FOLFOX.

Pacientes sob risco	0m	12m	24m	36m	48m	60m	72m	84m
FLOX (pcte)	31	25	24	13	10	8	5	4
FOLFOX (pcte)	44	38	28	25	19	17	10	9

Ao ser avaliada a curva de Kaplan-Meier quanto à recidiva à distância, podemos notar que os pacientes do grupo FLOX apresentavam numericamente mais recidivas à distância, mas sem diferença estatística ($p= 0,19$).

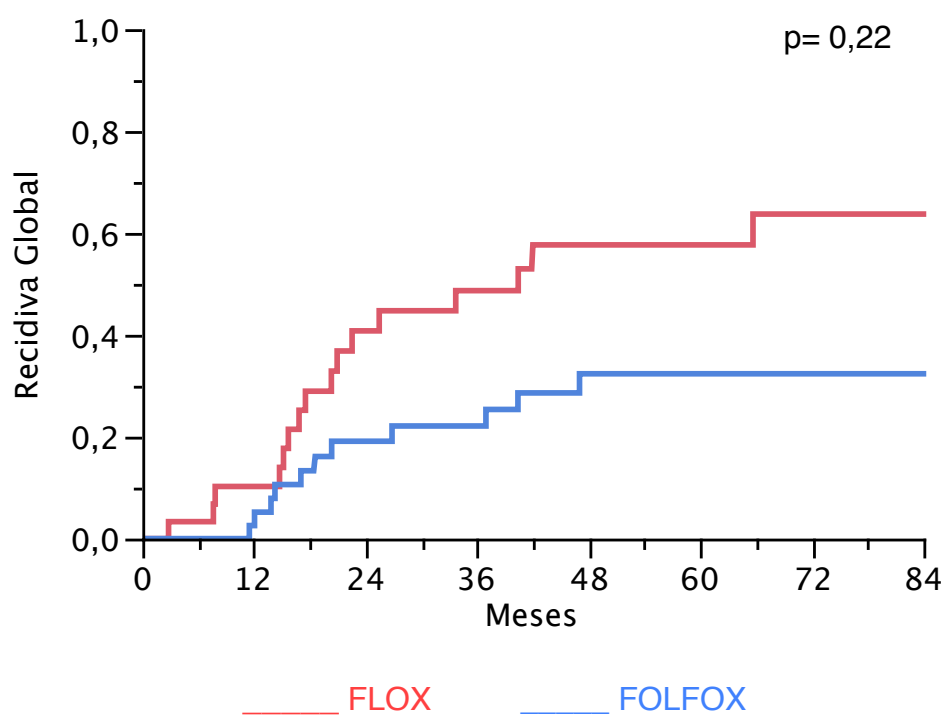
Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier demonstrando a recidiva à distância nos dois grupos estudados FLOX e FOLFOX.



Pacientes sob risco	0m	12m	24m	36m	48m	60m	72m	84m
FLOX (pcte)	31	25	16	13	10	8	5	4
FOLFOX (pcte)	44	38	28	25	19	17	10	9

A curva de Kaplan-Meier quanto à recidiva global expressa uma tendência a maior incidência de recidivas globais nos pacientes do grupo FLOX. Nesta primeira análise, sem ajuste para os fatores de risco que estavam distribuídos de maneira desigual entre os grupos, os dados não foram significantes do ponto de vista estatístico, com $p= 0,22$.

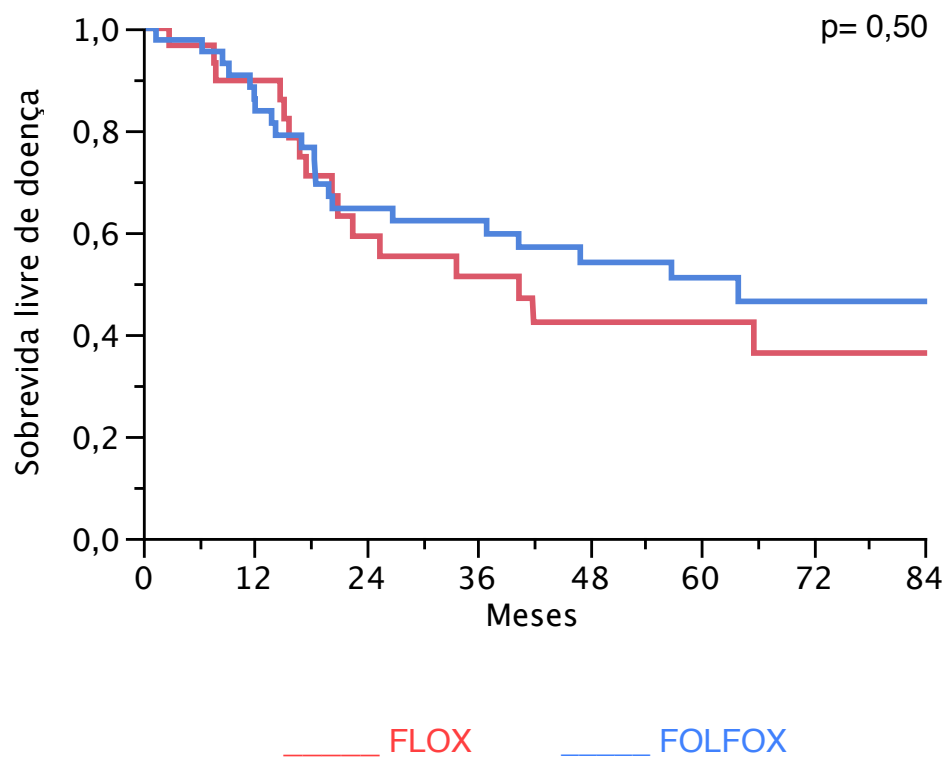
Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier demonstrando a recidiva global nos dois grupos estudados FLOX e FOLFOX.



Pacientes sob risco	0m	12m	24m	36m	48m	60m	72m	84m
FLOX (pcte)	31	25	16	13	10	8	5	4
FOLFOX (pcte)	44	38	28	25	19	17	10	9

A sobrevida livre de doença foi avaliada entre os dois grupos e não demonstrou diferença em relação ao tipo de quimioterapia adjuvante realizada, com $p= 0,50$.

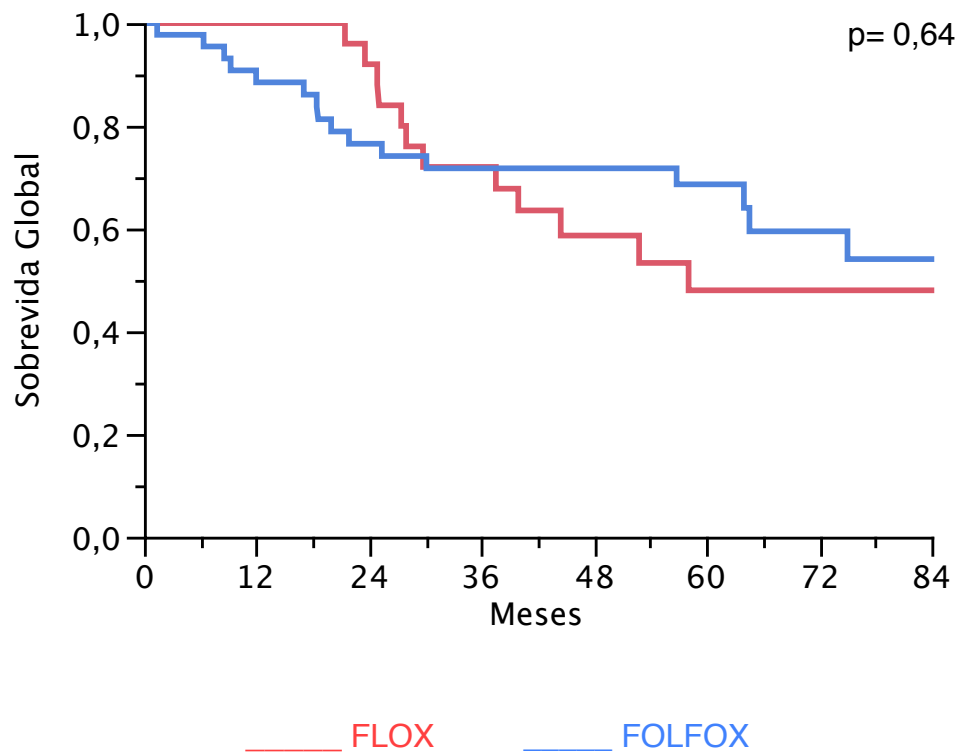
Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier demonstrando a sobrevida livre de doença nos dois grupos estudados FLOX e FOLFOX.



Pacientes sob risco	0m	12m	24m	36m	48m	60m	72m	84m
FLOX (pcte)	31	25	16	13	10	8	5	4
FOLFOX (pcte)	44	38	28	25	19	17	10	9

Foram então realizadas as curvas de Kaplan-Meier visando estimar a sobrevida global dos pacientes comparando os dois grupos. Não houve diferença de sobrevida global entre os dois grupos, com $p=0,64$.

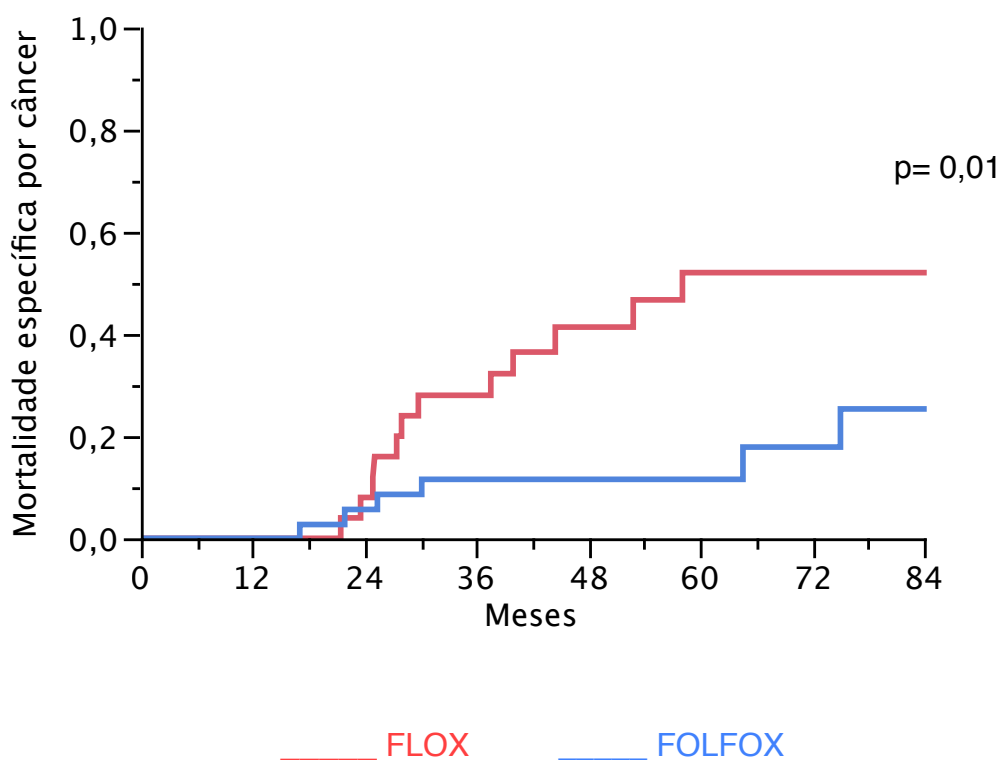
Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier demonstrando a sobrevida global nos dois grupos estudados FLOX e FOLFOX.



Pacientes sob risco	0m	12m	24m	36m	48m	60m	72m	84m
FLOX (pcte)	31	25	16	13	10	8	5	4
FOLFOX (pcte)	44	38	28	25	19	17	10	9

A análise inicial da curva de Kaplan-Meier referente à mortalidade específica por câncer mostrou a influência do esquema de quimioterapia adjuvante neste resultado oncológico, com o grupo que realizou FLOX cursando com um maior número de óbito decorrente do câncer ($p = 0,01$). A análise multivariada foi realizada visando excluir o impacto de outros fatores, que não o tipo de quimioterapia adjuvante, nestes resultado.

Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier demonstrando a mortalidade específica por câncer nos dois grupos estudados FLOX e FOLFOX.



Pacientes sob risco	0m	12m	24m	36m	48m	60m	72m	84m
FLOX (pcte)	31	25	16	13	10	8	5	4
FOLFOX (pcte)	44	38	28	25	19	17	10	9

Ao ser aventada a possibilidade de interferências das características basais dos pacientes nos resultados oncológicos acima descritos, foi realizada análise multivariada.

As tabelas abaixo representam os dados do modelo de regressão logística realizado, considerando como possíveis fatores influenciadores: gênero, ASA 3/4, a realização de quimioterapia com dose reduzida, o acometimento linfonodal, o intervalo entre a cirurgia e início da quimioterapia adjuvante e o esquema de quimioterapia realizado.

Quando avaliados os fatores de possível influência na análise de recidiva à distância, nenhum dos aspectos aventados modificou o resultado, ficando mantida a informação de ausência de significado estatístico nas diferenças de recidiva à distância encontradas, com HR ajustado de 3,59 (CI 0,80 - 19,13, $p=0,09$), conforme descrito na tabela 17.

Tabela 17: Análise multivariada dos fatores que potencialmente influenciam a recidiva à distância nos grupos FLOX e FOLFOX

Variável	Razão de chances	Intervalo de confiança 95%	p - Valor
Sexo masculino	1,03	0,26 – 3,72	0,96
ASA 3/4	1,47	0,38 – 5,70	0,56
Redução de dose	1,63	0,45 – 5,65	0,44
Linfonodos			
pN0	0,52	0,08 – 2,82	0,45
pN1	0,93	0,24 – 3,86	0,91
pN2	1,24	0,30 – 4,48	0,74
Início da QT (dias)	0,53	0,14 – 1,94	0,33
FLOX	3,59	0,80 – 19,13	0,09

ASA = Classificação da sociedade americana de anestesiologia; FLOX = esquema de quimioterapia baseada em 5-fluoruracil em bolus, Leucovorin e Oxaliplatina;

A tabela 18 resume o modelo de regressão de Cox avaliando os fatores que afetam a recidiva global. O tipo de quimioterapia trouxe impacto no resultado da recidiva global, sendo o tratamento com FLOX um fator de pior resultado oncológico quando comparado ao esquema FOLFOX (HR 4,48 CI 1,04-23,49, p= 0,04). Os demais fatores avaliados não tiveram repercussão neste resultado oncológico.

Tabela 18: Análise multivariada dos fatores que potencialmente influenciam a recidiva global nos grupos FLOX e FOLFOX

Variável	Razão de chances	Intervalo de confiança 95%	Valor de p
Sexo masculino	1,51	0,45 – 5,06	0,49
ASA 3/4	1,30	0,38 – 4,30	0,66
Redução de dose	1,41	0,39 – 4,76	0,57
Linfonodos			
pN0	0,67	0,13 – 2,93	0,59
pN1	0,88	0,25 – 3,22	0,84
pN2	1,23	0,25 – 2,82	0,73
Início da QT (dias)	0,58	0,17 – 2,03	0,39
FLOX	4,48	1,04 – 23,49	0,04
ASA = Classificação da sociedade americana de anesthesiologia; FLOX = esquema de quimioterapia baseada em 5-fluoruracil em bolus, Leucovorin e Oxaliplatina;			

A análise multivariada também demonstrou que nenhum dos fatores aventados interferiu na sobrevida livre de doença, sobrevida global e recidiva a distância dos pacientes. Não foi possível realizar modelo estatístico com análise multivariada dos dados de recidiva local, considerando o número restrito de pacientes que apresentaram este evento.

Tabela 19: Análise multivariada dos fatores que potencialmente influenciam a sobrevida livre de doença nos grupos FLOX e FOLFOX

Variável	Razão de chances	Intervalo de confiança 95%	Valor de p
Sexo masculino	2,04	0,70 – 6,21	0,18
ASA 3/4	1,51	0,48 – 4,81	0,47
Redução de dose	1,06	0,33 – 3,21	0,91
Linfonodos			
pN0	0,86	0,21 – 3,45	0,84
pN1	1,08	0,34 – 3,78	0,88
pN2	0,99	0,34 – 3,35	0,98
Início da QT (dias)	0,40	0,12 – 1,28	0,12
FLOX	2,10	0,66 – 6,97	0,20

ASA = Classificação da sociedade americana de anestesiologia; FLOX = esquema de quimioterapia baseada em 5-fluoruracil em bolus, Leucovorin e Oxaliplatina;

Tabela 20: Análise multivariada dos fatores que potencialmente influenciam a sobrevida global nos grupos FLOX e FOLFOX

Variável	Razão de chances	Intervalo de confiança 95%	Valor de p
Sexo masculino	2,69	0,68 – 11,86	0,15
ASA 3/4	2,70	0,65 – 13,25	0,17
Redução de dose	1,14	0,24 – 4,83	0,85
Linfonodos			
pN0	0,63	0,09 – 3,93	0,61
pN1	1,14	0,27 – 5,81	0,85
pN2	1,24	0,30 – 4,48	0,74
Início da QT (dias)	0,36	0,06 – 1,77	0,21
FLOX	3,67	0,73 – 22,11	0,11

ASA = Classificação da sociedade americana de anestesiologia; FLOX = esquema de quimioterapia baseada em 5-fluoruracil em bolus, Leucovorin e Oxaliplatina;

A análise multivariada definiu tendência ao esquema de quimioterapia como definidor de diferença na mortalidade específica por câncer (HR 6,74; CI 0,97 - 70,98; $p= 0,05$), sendo que possivelmente o esquema FLOX é pior que o FOLFOX nestes aspecto estudado.

Este resultado oncológico não teve interferência direta das diferenças encontradas entre os dois grupos no que se refere a sexo, ASA 3/4, realização de quimioterapia com dose reduzida, acometimento linfonodal, intervalo entre a cirurgia e início da quimioterapia adjuvante, conforme demonstrado na tabela 20.

Tabela 21: Análise multivariada dos fatores que potencialmente influenciam a mortalidade específica por câncer nos grupos FLOX e FOLFOX

Variável	Razão de chances	Intervalo de confiança 95%	Valor de p
Sexo masculino	1,61	0,28 – 9,36	0,58
ASA 3/4	2,16	0,49 – 11,59	0,30
Redução de dose	1,83	0,32 – 9,70	0,47
Linfonodos			
pN0	0,36	0,03 – 2,89	0,34
pN1	0,83	0,15 – 4,84	0,83
pN2	1,51	0,27 – 7,88	0,62
Início da QT (dias)	0,96	0,16 – 6,63	0,96
FLOX	<i>6,74</i>	<i>0,97 – 70,68</i>	<i>0,05</i>

ASA = Classificação da sociedade americana de anesthesiologia; FLOX = esquema de quimioterapia baseada em 5-fluoruracil em bolus, Leucovorin e Oxaliplatina;

5. Discussão

Existem no mundo mais de 1,3 milhões de portadores de câncer colorretal, representando cerca de 10% da população acometida por tumores malignos. As estratégias de rastreamento e detecção precoce são essenciais para a diminuição das mortes em decorrência do CCR, mas o surgimento de novas medidas terapêuticas tem contribuído para melhorar a sobrevivência desses pacientes. (1, 22, 24)

A ressecção cirúrgica é a abordagem principal do CCR, no entanto cerca de 40% dos pacientes operados com intuito curativo irão apresentar recidiva da doença. As taxas de recorrência são maiores nos estádios III e nos pacientes estadiado II de alto risco, sendo essas as indicações de quimioterapia adjuvante. (19, 20, 25) Apesar das divergências na literatura médica quanto às indicações de quimioterapia adjuvante nos pacientes estadiado II e do uso da oxaliplatina neste contexto, esta abordagem é tida como uma opção de tratamento pela Sociedade Americana de Oncologia, pela Sociedade Brasileira de Oncologia e pelas Diretrizes do Ministério da Saúde. (25, 28, 29)

A realização de quimioterapia adjuvante melhora os resultados oncológicos destes pacientes ao diminuir os índices de recorrência e melhorar a sobrevivência livre de doença e a sobrevivência global. (22, 24) É conhecido que o tempo de administração do 5-FU modifica seu mecanismo de ação, alterando assim seus resultados oncológicos e sua toxicidade. Duas formas de infusão do 5-FU são possíveis: infusão em bolus (administrada rapidamente, em alguns minutos) ou infusional (lenta, em infusão contínua, por exemplo em 44 horas).

No período anterior ao surgimento da oxaliplatina, os estudos comparando os tipos de administração do 5-FU associado ao LCV não foram conclusivos em definir qual dos dois esquemas traria maiores ganhos. O esquema de infusão lenta do 5-FU apresentava como desvantagem a necessidade de internação do paciente ou o uso de bombas de infusão contínua ambulatorial, mas resultava em um perfil de toxicidade mais ameno. Em contrapartida, o 5-FU administrado rápido, em bolus, apesar de infusão mais simples, acarretava um perfil de toxicidade menos favorável, com maior incidência de efeitos colaterais relacionadas ao trato gastrointestinal. (37, 38)

Desta maneira, os dois esquemas de administração do 5-FU foram considerados aceitáveis para a elaboração dos novos protocolos que avaliaram o acréscimo da nova droga oxaliplatina. Esse racional resultou na criação de dois protocolos distintos de quimioterapia adjuvante baseada na associação do 5-FU, LCV e oxaliplatina. A associação do 5-FU administrado de forma lenta e contínua (infusional) associado à oxaliplatina resultou no esquema FOLFOX, e a associação do 5-FU administrado de forma rápida (em bolus) associado à oxaliplatina resultou no esquema FLOX. (21, 22, 23, 24)

No CACON HUB diante de dificuldades de internação e da aquisição de bomba de infusão contínua o esquema FLOX é o padrão de tratamento. No CETTRO, considerando maior facilidade de implantação do cateter de quimioterapia e buscando um perfil de toxicidade gastrointestinal mais manejável, o esquema FOLFOX é a rotina. Os esquemas adjuvantes FLOX e FOLFOX nunca tinham sido comparados em um mesmo estudo.

Na literatura científica a que tivemos acesso, o único dado comparativo entre os esquemas foi realizado através de análise estatísticas dos dados obtidos nos dois principais estudos sobre o tema. Do estudo MOSAIC, que comparou o esquema de 5-FU e LCV de infusão lenta com o FOLFOX, foram extraídos os dados do FOLFOX e do estudo NSABP C-7, que comparou o esquema de 5-FU e LCV em bolus com o FLOX, foram extraídos os dados do FLOX. Esta análise não comparou os resultados oncológicos relacionados à sobrevida, mas reanalisou os dados de toxicidade dos dois esquemas com oxaliplatina. (42)

Então, com o objetivo de comparar os resultados oncológicos do esquema FLOX com o esquema FOLFOX conduzimos esta avaliação retrospectiva dos casos já tratados nas duas instituições visando determinar sobrevida global, sobrevida livre de doença, sobrevida livre das recidivas locais e à distância, mortalidade específica por câncer, além de toxicidade das quimioterapias. O resultado deste estudo implica na definição das estratégias de tratamento dos nossos pacientes.

Conforme nosso levantamento bibliográfico, trata-se de estudo clínico inédito sobre o tema e o primeiro estudo realizado no Distrito Federal sobre o tratamento quimioterápico adjuvante dos pacientes com CCR que os autores tenham tido conhecimento.

A parte inicial do nosso trabalho avalia as características basais da nossa amostra, dicotomizada pelo tipo de quimioterapia adjuvante recebida: FLOX ou FOLFOX. Dois motivos nos levaram a estudar essas características. O primeiro é comparar os dados de características demográficas, fatores prognósticos, estadiamento clínico, procedimento cirúrgico e dados histopatológicos com os dados descritos por outros autores em contextos de tratamento adjuvante do CCR. O segundo motivo é realizar testes estatísticos que nos permitissem comparar os grupos FLOX e FOLFOX, determinando o quão similar eles eram.

Considerando o aspecto retrospectivo do nosso estudo esta análise estatística buscou identificar as características com distribuição desigual entre os grupos e os possíveis fatores confundidores dos resultados oncológicos. As características que se mostraram diferentes entre os dois grupos foram: sexo, ASA, redução de dose, acometimento de linfonodos, intervalo para início da quimioterapia, além do próprio esquema de quimioterapia FLOX vs. FOLFOX.

Em relação ao sexo dos pacientes, uma maior proporção de mulheres foi tratada no grupo FLOX. Essa distribuição não uniforme dos sexos entre os grupos não é habitualmente encontrada na literatura e não teria um motivo definido pelos pesquisadores para sua ocorrência. A maior incidência de casos em mulheres no Distrito Federal poderia justificar o achado de 75% dos pacientes do grupo FLOX serem mulheres, mas não justificaria a distribuição igualitária do sexo no grupo FOLFOX. Ainda assim, diante da proposição de alguns autores de que a mortalidade do CCR na mulher seria superior a do homem (1), optamos por interpretar este dado como um possível fator de confusão dos resultados oncológicos. Desta maneira incluímos esta característica demográfica na análise multivariada e observamos que o achado da distribuição desigual dos sexos entre os grupos não foi determinante nos resultados oncológicos.

A idade ao diagnóstico foi semelhante nos dois grupos e é compatível com o encontrado em outros estudos. A mediana de idade em 56 e 59 anos nos grupos FLOX e FOLFOX respectivamente, com apenas 25% de pacientes em cada grupo diagnosticados antes dos 49 anos.

Poucos estudos relacionados ao tratamento adjuvante no CCR citam o IMC dos pacientes. No nosso estudo a mediana do IMC no grupo FLOX era 24 e no grupo FOLFOX era 23. O interquartil nos permite afirmar que mais da metade dos nossos pacientes em ambos os grupos estavam eutróficos ao tempo do diagnóstico, e não tinham, portanto, a obesidade como fator de risco para o desenvolvimento do CCR (8). Logicamente, variações de peso anteriores ao diagnóstico poderiam ter ocorrido, não tendo sido mensurado este dado no presente estudo.

Com referência ao local de tratamento, não é possível minimizar o risco da interferência desta distribuição nos resultados oncológicos dos grupos. Ao se demonstrar que 100% dos pacientes do grupo FOLFOX foram tratados no CETTRO e que quase 97% dos pacientes do grupo FLOX foram tratados no HUB, estamos assumindo que essa diferença faz parte das características de cada grupo, não sendo possível equacionar este dado em análise multivariada.

As características de estadiamento dos grupos estudados devem ser ressaltadas. Conforme agrupamento do TNM, cerca de 29% e 23% dos pacientes do grupo FLOX e FOLFOX respectivamente eram estadio II de doença. Ao compararmos os grupos não encontramos significado estatístico para essa diferença ($p=0,78$). O percentual de pacientes estadio II incluídos é menor que o encontrado por outros autores, como por exemplo o relato de 30% de estadio II no NSABP C-07 e de 40% no MOSAIC nos grupos tratados com oxaliplatina (21, 23).

A utilização de quimioterapia com acréscimo de oxaliplatina é bastante debatida no estadio II (25, 26, 28, 29). Apesar de não termos avaliado isoladamente este dados, diante das indicações de quimioterapia adjuvante baseada em oxaliplatina, acreditamos que grande parte dos nossos pacientes eram estadio II de alto risco. As análises de subgrupo dos maiores estudos em adjuvância do CCR não conseguiram demonstrar ganhos oncológicos para o estadio II com o acréscimo de oxaliplatina, favorecendo o uso de quimioterapia baseada apenas em 5-FU e LCV neste contexto. No entanto estes estudos não foram desenhados para avaliar este aspecto em específico, contando com um número reduzido de pacientes em estadio II para que pudessem responder a este questionamento.

Além disso, no caso do nosso estudo, ambos os grupos estudados foram tratados com oxaliplatina e a distribuição de pacientes estadios II foi uniforme entre os grupos. Estes dados nos fazem interpretar que a presença de pacientes estadios II não interferiu nos resultados oncológicos encontrados.

Ao contrário das características tumorais relacionadas ao tumor ("T"), que teve distribuição semelhante nos dois grupos, a distribuição quanto à presença de linfonodos acometidos ocorreu de maneira não uniforme entre os grupos de tratamento. Ao avaliarmos apenas a presença ou não de linfonodos acometidos (N0 vs. N+) não encontramos diferenças entre os grupos. No entanto, ao melhor estratificarmos os pacientes com linfonodos acometidos, observamos que mais de 35% dos pacientes do grupo FLOX tinham 4 ou mais linfonodos acometidos, sendo considerado portanto N2. Ao compararmos com o grupo FOLFOX notamos que apenas 9% dos tumores eram N2 neste grupo ($p=0,008$). Acometimento linfonodal é um dos fatores prognósticos mais importantes do CCR, menos relevante apenas que o acometimento metastático à distância (13).

No nosso estudo a razão de chances ajustada da análise multivariada pelo fator pN2 foi de 1,51 (CI 0,27-7,88 $p=0,62$) quanto à mortalidade específica por câncer e de 1,23 (CI 0,25-2,82 $p=0,73$) quanto à recidiva global. Estes valores inferem a não interferência deste fator nos resultados finais demonstrados em curvas de Kaplan-Meier, reafirmando os piores resultados oncológicos nos pacientes do grupo FLOX. Os dados dos demais resultados oncológicos estudados também não foram modificados pela distribuição desigual dos pacientes pN2 nos grupos.

A presença de 65% de pacientes com até 3 linfonodos acometidos grupo FOLFOX, valor estatisticamente superior ao do grupo FLOX, pode ter compensado este aspecto, fazendo que não interferisse diretamente nos resultados oncológicos. O agrupamento pelo AJCC, onde se considera também características relacionadas ao "T" em conjunto com as características relacionadas ao "N", parece ser o fator prognóstico principal, com importância superior ao dado de linfonodos acometidos estudados isoladamente.

A revisão de literatura dos estudos MOSAIC e NSABP C-7 apresentam respectivamente 15% e 18% de pacientes com mais de quatro linfonodos acometidos, o que numericamente nos

parece inferior aos dados encontrados nos nossos pacientes e que poderia caracterizar a nossa amostra como de pior prognóstico que os estudados nos estudos citados (21, 22, 23, 24).

A dicotomização entre ≥ 12 linfonodos avaliados e < 12 linfonodos avaliados não teve ter tido impacto nos resultados oncológicos estudados, uma vez que sua distribuição foi uniforme entre os dois grupos. Pacientes subestadiados, com < 12 linfonodos avaliados, têm pior prognóstico independente dos achados de acometimento linfonodal por neoplasia. Cerca de 35% da nossa amostra apresentava subestadiamento, o que é comparável aos dados descritos na literatura. Seguindo o conceito de que o grupo FOLFOX foi tratado no CETTRO e o grupo FLOX no HUB, é interessante notar que o acesso a medicina privada não teve impacto no número de linfonodos avaliados pelo patologista.

Outros aspectos importantes das comparações realizadas entre os grupos são relacionadas às características do tratamento adjuvante realizado.

O intervalo entre a data da operação e o início da quimioterapia é aspecto ainda bastante controverso na literatura. Classicamente o tratamento é iniciado em 6 a 8 semanas após a operação, baseado no intervalo utilizado nos estudos iniciais sobre quimioterapia adjuvante no CCR (43, 44, 45).

Entretanto, ainda não existem dados consistentes sobre as consequências de se iniciar quimioterapia adjuvante após 8 semanas da ressecção cirúrgica. Diante da ausência de dados que nos confirme a segurança e eficiência no início tardio da quimioterapia adjuvante (após 8 semanas da cirurgia) realizamos avaliação do impacto destes achados nos grupos FLOX e FOLFOX. A mediana de tempo para início de quimioterapia foi menor no grupo FOLFOX que no grupo FLOX (43 dias vs. 77 dias; $p= 0,0003$). A causa para esta diferença, maior em mais de 30 dias no grupo FLOX, pode ser justificado pelo ASA 3 e 4 mais frequente no grupo FLOX. Esta característica é descrita como fator de risco para aumento da morbidade pós-operatória grave (RR 2,2 a 4,4), o que poderia ter atrasado o início do tratamento quimioterápico nos pacientes FLOX (46).

Outro aspecto que justifica este atraso no início da quimioterapia relaciona-se ao local de tratamento. Pacientes do grupo FLOX foram, quase na totalidade, tratados no CACON HUB, parte do Sistema Único de Saúde do Brasil. Os pacientes do grupo FOLFOX foram todos tratados no CETTRO que é um hospital-dia integrante do sistema de medicina privada. As dificuldades de acesso ao tratamento no serviço público de saúde podem ter sido relevantes neste atraso do início de tratamento. Este aspecto também não demonstrou influência direta nos resultados oncológicos encontrados conforme análise multivariada.

A redução de dose na quimioterapia adjuvante e o número de linhas de quimioterapia paliativa realizadas após recidiva de doença estavam distribuídas sem diferença estatística entre os grupos, não nos parecendo, portanto, terem sido fatores definidores dos resultados oncológicos aqui apresentados.

O nosso estudo demonstrou que pacientes tratados com o esquema FLOX tiveram maior recorrência global e tenderam a maior mortalidade específica por câncer do que aqueles tratados com o esquema FOLFOX.

Esta afirmativa é decorrente da análise de recorrência global, onde o grupo FLOX apresentou maior frequência de recidivas quando ajustada na análise multivariada. Os pacientes do grupo FLOX tiveram um aumento de quatro vezes no risco de recorrência global com HR 4,48 (95% CI 1,04 - 23,49 p= 0,04) quando comparados ao FOLFOX. A taxa de recorrência global em 5 anos dos pacientes tratados com FLOX foi de 58% comparada à apenas 32% nos pacientes do grupo FOLFOX.

Corroborando o achado de piores resultados oncológicos no grupo FLOX, as análises de mortalidade específica por câncer. Ficou demonstrado que mais pacientes tenderam a morrer em função do câncer no grupo FLOX que no grupo FOLFOX, com HR 6,74 (95% CI 0,97 - 70,68; p= 0,05) na análise multifatorial. Nenhum outro fator estudado foi considerado responsável por este achado, que não o tipo de quimioterapia adjuvante realizada. A mortalidade específica por câncer em 5 anos foi de 52% no grupo FLOX e de 11% no grupo FOLFOX (p= 0,01). Os principais estudos de adjuvância em CCR não citam resultados

oncológicos relacionados a mortalidade específica por câncer ou recorrência global, não sendo possível analisar os nossos dados comparando-os aos da literatura.

A análise de sobrevida global do nosso estudo não demonstrou diferença entre os dois grupos. O grupo FLOX apresentou 48% de sobrevida global em 5 anos. Já o grupo FOLFOX apresentou em média 69% dos pacientes vivos em 5 anos, o que estatisticamente foi similar entre os dois grupos ($p=0,64$).

Quando comparamos a sobrevida global em 6 anos de 78,5% (para FOLFOX) do estudo MOSAIC e da sobrevida global em 5 anos (para FLOX) de 80% do grupo NSABP C-07, consideramos os nossos dados aparentemente inferiores ao encontrados na literatura, principalmente nos pacientes tratados com FLOX. Poderíamos justificar estas sobrevivências globais menores que as relatadas na literatura no grupo FOLFOX pela presença de menor número de pacientes em estadios II (23%) na nossa amostra que as estudadas no grupo FOLFOX (40%) do estudo MOSAIC. Esta diferença não poderia ser aventada como justificativa para os pacientes tratados com FLOX, uma vez que o percentual de pacientes em estadios II é similar na nossa amostra (29%) e no estudo NSABP C-07 (30%).

Não foram observadas diferenças nas curvas de sobrevida livre de doença em 5 anos entre os dois esquemas de tratamento adjuvante. A sobrevida livre de doença em 5 anos dos nossos pacientes foi de 42% no grupo FLOX e 51% no grupo FOLFOX, numericamente inferiores aos dados de literatura de 69% e 73% respectivamente.

Pode-se aventar como hipótese para a não repercussão dos achados de recaída de doença nas curvas de sobrevida um número pequeno de pacientes na nossa amostra, ou mesmo a interferência de outras morbidades não estudadas no presente estudo e que tenham alterado a sobrevida global dos grupos de maneira desigual, mas que não tenham sido adequadamente avaliadas apenas pelos dados do ASA e ECOG.

Apesar dos pacientes do grupo FLOX terem apresentado piores classificações para ASA, o ECOG entre os dois grupos não apresentou diferença. Este fato nos leva a acreditar que os pacientes do grupo FLOX estavam agudamente mais doentes no momento antes da operação (quando foi realizada a classificação ASA), possivelmente em decorrência do maior número

de operações de urgência realizadas neste grupo (apesar de valor p não significante), e que o estado de saúde destes pacientes foi parcialmente revertido após a operação, como confirmado por PS similar nos dois grupos imediatamente antes do tratamento quimioterápico.

Assim, de maneira definitiva, o achado de aumento da recidiva global e a tendência a maior mortalidade específica por câncer relacionados ao esquema FLOX são dados relevantes e ainda não descritos na literatura médica.

O seguimento mediano longo de ambos os grupos certamente é um ponto favorável ao trabalho desenvolvido. A mediana do tempo de seguimento dos grupos no nosso estudo foi de 57 meses no grupo FOLFOX e 40 meses para o grupo FLOX. Este seguimento é compatível com o seguimento realizado nos estudos de adjuvância para CCR.

Algumas críticas ao estudo podem ser feitas, principalmente relacionados ao número pequeno de pacientes incluídos. No entanto todos os pacientes tratados nos dois serviços CETTRO e CACON-HUB, que apresentavam critérios de inclusão, foram incluídos no presente estudo, sendo esta deficiência do número de indivíduos do estudo modificada apenas com a inclusão de outros centros de tratamento. No entanto, no Distrito Federal, os outros dois centros de tratamento oncológico vinculado ao Sistema Único de Saúde utilizam como protocolo de quimioterapia adjuvante os esquemas com capecitabina. E dentre os grupos de medicina privada do Distrito Federal, os pesquisadores desconhecem algum serviço que tenha o FLOX como protocolo de rotina. Desta maneira acreditamos que pouco haveria de ganho no número de pacientes incluídos por outros serviços na cidade, principalmente no que tange ao grupos FLOX. A inclusão de centros de outras cidades poderia ser a solução para esta deficiência.

O período para inclusão dos pacientes no estudo foi extenso. O paciente mais antigo foi tratado com esquema FOLFOX em setembro de 2003, no CETTRO. No grupo FLOX o primeiro paciente tratado foi no HUB em dezembro de 2006. As datas de início do uso de oxaliplatina (e portanto dos esquemas FOLFOX e FLOX) em 2003 e 2006 podem ser justificadas pela seqüência histórica de aprovação da medicação no mundo. Em 1996 a oxaliplatina foi aprovada na Europa para uso em pacientes metastáticos. Apenas em 2004 a medicação foi aprovada na Europa e pelo EUA, baseada no estudo MOSAIC, para uso em pacientes operados com intuito curativo. A medicação oxaliplatina passou a ser

comercializada no Brasil em 2004. Avaliamos pacientes tratados até junho de 2011, visando atingir tempo de seguimento adequado.

Outra limitação do estudo relaciona-se ao fato de ser retrospectivo. Apesar do esforço para que todos os dados fossem coletados de maneira correta dos prontuários, alguns prontuários continham informações menos completas que o desejado, por exemplo impossibilitando a coleta dos dados de 25 pacientes quanto a categorização do ASA, sendo que 21 pacientes sem dados disponíveis eram pertencentes ao grupo FOLFOX. Provavelmente a ausência discrepante deste dado aconteceu por terem sido os pacientes tratados cirurgicamente em outro serviço, cujos relatórios da operação não traziam os dados de ASA.

Além disso, decorremos do risco inerente a estudo retrospectivo, no qual as escolhas do esquema de quimioterapia podem ter sido indicadas baseadas em um viés de seleção relacionado as características de cada paciente, em favor de um dos grupos. No entanto acreditamos que esta hipótese foi minimizada pela relação claramente observada dos protocolos de quimioterapia conforme o padrão de cada serviço.

Outro aspecto importante de discussão é referente a toxicidade decorrente de cada protocolo. Os pacientes do grupo FLOX apresentaram 35% de diarreia grau 3/4, o que foi similar ao descrito no estudo NSABP C-07, onde os pacientes tratados com esquema FLOX tiveram 38% de diarreia grau 3/4 (23, 24).

O grupo FOLFOX apresentou incidência de diarreia grau 3/4 de 23%, o que não foi estatisticamente diferente do encontrado no grupo FLOX ($p=0,30$). No entanto a incidência de diarreia no grupo FOLFOX foi numericamente superior ao esperado com base na descrição de literatura, considerando que o estudo MOSAIC cita apenas 11% de diarreia grau 3/4 (21, 22).

Análise comparativa das toxicidades entre o estudo MOSAIC e NSABP C-07 evidencia uma expectativa de maior incidência de diarreia nos pacientes tratados com FLOX quando comparados com FOLFOX ($p<0,01$), o que não foi demonstrado na nossa casuística (42).

O motivo pelo qual tivemos no nosso estudo uma incidência maior de diarreia no grupo FOLFOX não está definido, mas a presença desta toxicidade além do esperado pode ser a justificativa para o fato de neste grupo termos tido reduções de dose mais frequentes (48% no grupo FOLFOX vs. 25% no grupo FLOX com $p=0,08$). Como hipótese acreditamos que diante de diarreia grau 3/4, presente em 23% dos pacientes, os médicos assistentes, seguindo adequado protocolo, optaram por reduções de dose no esquema.

Quando analisados os dados de náuseas e vômitos grau 3/4, observamos que a frequência entre os dois grupos foi similar e de acordo com o descrito em literatura. Os grupos FLOX e FOLFOX apresentaram náuseas e vômitos grau 3/4 em 16% e 7% dos pacientes respectivamente, o que é compatível com os achados dos esquemas FLOX e FOLFOX publicados, que se apresentam em torno de 15% e 5% (21, 22, 23, 24, 42).

A neuropatia periférica é uma toxicidade importante, pois pode ser o fator limitante da dose de oxaliplatina a ser realizada nos pacientes. Esta toxicidade grau 3/4 aconteceu em 10% dos pacientes do grupo FLOX, sendo compatível com a descrição de literatura dita em torno de 7%. No grupo FOLFOX, no entanto, esta toxicidade aconteceu em 5% dos pacientes. Esta incidência foi inferior ao descrito no estudo MOSAIC, onde 12% dos pacientes apresentaram neuropatia grau 3/4 (21, 22, 23, 24, 42).

A expectativa, baseada na literatura, era de que o grupo FOLFOX apresentasse maior incidência de neuropatia periférica que o grupo FLOX, já que trata-se de toxicidade relacionada a dose acumulada. Ao analisarmos os protocolos de FLOX e FOLFOX podemos notar que no esquema FLOX os pacientes tem programadas 9 doses de oxaliplatina 85 mg/m² e no grupo FOLFOX a programação são de 12 doses de de oxaliplatina 85 mg/m². Assim, era esperado que em decorrência de maior dose acumulada de oxaliplatina no grupo FOLFOX, estes pacientes apresentassem maior neuropatia periférica. Entretanto, como acima descrito, a toxicidade foi similar entre os dois grupos (21, 23).

Várias justificativas são cabíveis a este achado. O intervalo de tempo entre a última dose de oxaliplatina e a avaliação clínica da neuropatia é um fator confundidor da coleta de dados deste tipo de toxicidade, uma vez que após um mês da última dose, os pacientes do estudo MOSAIC informavam uma melhora importante dos sintomas, com neuropatia grau 3/4 de

apenas 5%, dado este compatível com os achados nos nossos pacientes do grupo FLOX (21, 22, 42).

Além disso, o achado de redução de dose em cerca de 23% dos pacientes do grupo FOLFOX pode ter resultado em uma dose cumulativa menor de oxaliplatina, com conseqüente redução deste efeito colateral. A dose acumulada de oxaliplatina não foi objeto de coleta de dados deste estudo, mas certamente será uma proposta aos estudos subsequentes.

As toxicidades hematológicas não foram diferentes entre os dois grupos estudados. Anemia, neutropenia e plaquetopenia grau 3/4 aconteceram em 3%, 16% e 10% dos pacientes do grupo FLOX e em 5%, 23% e 2% dos pacientes do grupo FOLFOX. Os dados encontrados para o grupo FOLFOX foram condizentes com os achados do MOSAIC (1%, 40% e 2% respectivamente), com exceção da incidência de neutropenia, que foi menor na nossa casuística (21, 22, 23, 24, 42).

Os dados de toxicidade hematológica do esquema FLOX não foram descritos no estudo do NSABP C07 e nem na sua atualização. A descrição de toxicidade hematológica de outro estudo que utilizou esquema semelhante de quimioterapia baseada em 5-FU em bolus, associado a LCV e oxaliplatina, cita 2%, 18% e 8% de anemia, neutropenia e plaquetopenia grau 3/4 respectivamente. Estas incidências são bastante semelhantes as encontradas no grupo FLOX deste estudo (23, 24).

Pode-se justificar a menor incidência de neutropenia no grupo FOLFOX quando comparado aos dados do estudo MOSAIC, pela mudança na prática clínica do protocolo de FOLFOX para um esquema conhecido como mFOLFOX 6, no qual o bolus de 5-FU no D2 é suprimida. Esta modificação é amplamente aceita no mundo, exatamente em decorrência dos níveis de neutropenia demasiadamente elevados com o protocolo FOLFOX realizado no estudo MOSAIC. Como se trata de estudo retrospectivo, a retirada do 5-FU bolus no D1 aconteceu com frequência nos pacientes estudados, apesar deste dado não ter sido objeto do nosso estudo. As taxas de neutropenia grau 3/4 citadas na literatura para o protocolo mFOLFOX6 é de 28%, mais semelhante ao dado encontrado no grupo FOLFOX deste estudo (39, 40).

De maneira geral, as toxicidades encontradas entre os grupos não divergiram quando analisadas sob aspecto estatístico, portanto não devem ter tido influência nos resultados oncológicos descritos.

Assim, o analisarmos os dados comparativos entre os protocolos FLOX e FOLFOX, observamos que o esquema FLOX apresentou maiores índices de recaída, com uma tendência a maior mortalidade específica por câncer, apesar de não podermos ter definido uma toxicidade menos favorável ao esquema baseada nesta amostra estudada.

6. Conclusão

Os resultados deste estudo demonstraram que os pacientes tratados com esquema FLOX tiveram maior recorrência global e maior mortalidade específica por câncer do que os pacientes tratados com o esquema FOLFOX. Estudos prospectivos e com um maior número de pacientes devem ser realizados para que o esquema FLOX deixe de ser uma opção de tratamento adjuvante no CCR. No entanto é favorável o uso do esquema FOLFOX nos pacientes que tiverem acesso a quimioterapia em infusão contínua.

7. Referências Bibliográficas

- (1) World Health Organization. Globocan 2013; Available at: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>. Accessed 05/20, 2015.
- (2) Cancer Research UK. Worldwide cancer statistics. 2012; Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/world/cancer-worldwide-the-global-picture>. Accessed 06/25, 2015.
- (3) Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, Berry DA. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control*. 2013 Jun; 24(6):1207-1222.
- (4) Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer* 2007 Feb; 120(3):664-671.
- (5) Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Negri E, Straif K, Romieu I, La Vecchia C, Boffetta P, Jenab M. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncology* 2011 Feb; 22 (9): 1958–1972.
- (6) Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2006 Dec;119(11):2657-2664.
- (7) De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, Leeflang S, Ruiter R, van Eijck CH. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg*. 2013 Oct;100(11):1421-9.
- (8) Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, Panagiotakos DB, Giugliano D. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. *Endocrine*. 2013 Dec;44(3):634-47.
- (9) Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(2):104–17.

(10) IBGE.Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2014- Síntese de resultados. [Acesso: 24/05/2015]. Disponível: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-deresultados-comentarios.asp>.

(11) INCA-Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2014 - Incidência de Câncer no Brasil 2014; Available at: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014>. Accessed 24/05/15, 2015.

(12) Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti I. AJCC - Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2010.

(13) Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 10;28(2):264-71.

(14) Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, Mayer RJ. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8671-8.

(15) Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 1;21(15):2912-9.

(16) Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Mar 21;99(6):433-41.

(17) Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, Halling K, Frankel W, Jessup J, Kakar S, Minsky B, Nakhleh R, Compton CC; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Oct;133(10):1539-51.

(18) Lykke J, Roikjaer O, Jess P; Danish Colorectal Cancer Group. The relation between lymph node status and survival in Stage I-III colon cancer: results from a prospective nationwide cohort study. *Colorectal Dis.* 2013 May;15(5):559-65.

(19) National Cancer Institute . SEER Stat Fact Sheets: Colon and Rectum Cancer.2011. Accessed 05/18, 2015. Available at:seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html.

(20) O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ Jr, Erlichman C, Shepherd L, Moertel CG, Kocha WI, Pazdur R, Wieand HS, Rubin J, Vukov AM, Donohue JH, Krook JE, Figueredo A. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol.* 1998 Jan;16(1):295-300.

(21) André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2343-51.

(22) André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 1;27(19):3109-16.

(23) Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, Petrelli NJ, Findlay MP, Seay TE, Atkins JN, Zapas JL, Goodwin JW, Fehrenbacher L, Ramanathan RK, Conley BA, Flynn PJ, Soori G, Colman LK, Levine EA, Lanier KS, Wolmark N. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 1;25(16):2198-204.

(24) Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, Wolmark N. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 1;29(28):3768-74.

- (25) Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, Krzyzanowska MK, Maroun J, McAllister P, Van Cutsem E, Brouwers M, Charette M, Haller DG. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3408-19.
- (26) Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3395-407.
- (27) Grande R, Corsi D, Mancini R, Gemma D, Ciancola F, Sperduti I, Rossi L, Fabbri A, Diodoro MG, Ruggeri E, Zampa G, Bianchetti S, Gamucci T. Evaluation of relapse-free survival in T3N0 colon cancer: the role of chemotherapy, a multicentric retrospective analysis. *PLoS One*. 2013 Dec 5;8(12): 80188.
- (28) Gadelha MIP, Martins SJ, Picon PD. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília, 2014.
- (29) Hoff PMG, Coutinho AK, Prolla G, Mathias CMC, Gansl RC, Gil RA, Paulo MC, Costa FP, Sabbaga J. Câncer de Cólon. In: *Manual de Condutas 2011*. São Paulo: Gráfica e Editora O Lutador, 2011. p. 213-229.
- (30) Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, Guillem JG, Paty PB, Temple LK, Wong WD, Weiser MR. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*. 2008 May;51(5):503-7.
- (31) Takagawa R, Fujii S, Ohta M, Nagano Y, Kunisaki C, Yamagishi S, Osada S, Ichikawa Y, Shimada H. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a predictive factor of recurrence after curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Dec;15(12):3433-9.

(32) Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut*. 2002 Jul;51(1):65-9.

(33) Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer*. 2003 May;3(5):330-8.

(34) Panczyk M. Pharmacogenetics research on chemotherapy resistance in colorectal cancer over the last 20 years. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 7;20(29):9775-827.

(35) Wolmark N, Fisher B, Rockette H, Redmond C, Wickerham DL, Fisher ER, Jones J, Glass A, Lerner H, Lawrence W. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst*. 1988 Mar 2;80(1):30-6.

(36) Wolmark N, Rockette H, Fisher B, Wickerham DL, Redmond C, Fisher ER, Jones J, Mamounas EP, Ore L, Petrelli NJ, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol*. 1993 Oct;11(10):1879-87.

(37) André T, Quinaux E, Louvet C, Colin P, Gamelin E, Bouche O, Achille E, Piedbois P, Tubiana-Mathieu N, Boutan-Laroze A, Flesch M, Lledo G, Raoul Y, Debrix I, Buyse M, de Gramont A. Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 20;25(24):3732-8.

(38) Chau I, Norman AR, Cunningham D, Tait D, Ross PJ, Iveson T, Hill M, Hickish T, Lofts F, Jodrell D, Webb A, Oates JR. A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2005 Apr;16(4):549-57.

(39) Kotaka M, Yoshino T, Oba K, Shinozaki K, Touyama T, Manaka D, Matsui T, Ishigure K, Hasegawa J, Inoue K, Goto K, Sakamoto J, Saji S, Ohtsu A, Watanabe T. Initial safety report on the tolerability of modified FOLFOX6 as adjuvant therapy in patients with curatively resected stage II or III colon cancer (JFMC41-1001-C2: JOIN trial). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015 May 16 [Epub ahead of print].

(40) Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, Wong L, Fehrenbacher L, Abubakr Y, Saif MW, Schwartzberg L, Hedrick E. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3523-9.

(41) National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0, published 05/28, 2009. Accessed 05/18, 2014. Available at: <http://www.ctep.cancer.gov>

(42) Sharif S, O'Connell MJ, Yothers G, Lopa S, Wolmark N. FOLFOX and FLOX regimens for the adjuvant treatment of resected stage II and III colon cancer. *Cancer Invest*. 2008 Nov; 26(9):956-963.

(43) Ahmed S, Ahmad I, Zhu T, Arnold FP, Faiz Anan G, Sami A, Yadav SK, Alvi R, Haider K. Early discontinuation but not the timing of adjuvant therapy affects survival of patients with high-risk colorectal cancer: a population-based study. *Dis Colon Rectum*. 2010 Oct; 53(10):1432-1438.

(44) Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association Between Time to Initiation of Adjuvant Chemotherapy and Survival in Colorectal Cancer. *JAMA*. 2011 Jun 8;305(22):2335-42.

(45) Bayraktar UD, Chen E, Bayraktar S, Sands LR, Marchetti F, Montero AJ, Rocha-Lima CM. Delay of Adjuvant Chemotherapy Impact Survival in Patients With Resected Stage II and III Colon Adenocarcinoma? *Cancer*. 2011 Jun 1;117(11):2364-70.

(46) Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth*. 1996 Aug;77(2):217-22.

8. Anexos

Anexo 1: Índice de desempenho aferido pela escala do “Eastern Cooperative Oncology Group” (ECOG)

Classificação de ECOG	Descrição
0	Atividade normal
1	Sintomas da doença, mas deambula e leva seu dia a dia normal
2	Permanece no leito menos de 50% do dia
3	Permanece no leito mais de 50% do dia, necessita de cuidados intensivos
4	Paciente moribundo, acamado

Anexo 2: Classificação de morbidade segundo a Associação Americana de Anestesiologia

Classificação de ASA	Definição
ASA 1	Paciente hígido
ASA 2	Paciente com doença sistêmica leve
ASA 3	Paciente com doença sistêmica grave
ASA 4	Paciente com doença sistêmica grave e em risco de vida constante
ASA 5	Paciente moribundo, sem expectativa de vida sem a cirurgia

Anexo 3: Categorização do índice de massa corporal conforme “National Health and Nutrition Examination Survey II”.

IMB (Kg/m	Estado ponderal
Abaixo de 18,5	Baixo peso
Entre 18,5 e 24,9	Eutrófico
Entre 25,0 e 29,9	Sobrepeso
Acima de 30,0	Obeso