

**CUSTO-BENEFÍCIO DO SEGUIMENTO
DE PACIENTES TRATADOS DE
CÂNCER COLORRETAL**

ALEXSANDER KUROIWA BRESSAN

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do Título de Mestre em
Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Fábio de Oliveira Ferreira

São Paulo

2010

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Bressan, Alexsander Kuroiwa

Custo-benefício do seguimento de pacientes tratados de câncer colorretal
/ Alexsander Kuroiwa Bressan - São Paulo, 2010.
60p.

Dissertação (Mestrado) - Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Fábio de Oliveira Ferreira

Descritores: 1. CÂNCER COLORRETAL 2. ANÁLISE CUSTO-BENEFÍCIO
3. SEGUIMENTOS.

DEDICATÓRIA

À minha mãe Lúcia, exemplo maior de dedicação à família e à medicina.

*Aos meus irmãos Fabrício e Rodrigo, com quem sempre pude contar, em
todas as fases da minha vida.*

*À minha noiva Mariana, pelo companheirismo, paciência e por ser minha
motivação para prosseguir.*

AGRADECIMENTOS

Ao Hospital A.C. Camargo, por oferecer, de maneira integrada, ensino, assistência e pesquisa, dentro do mais alto nível de qualidade.

Ao Dr. Fábio de Oliveira Ferreira, por motivar meu ingresso na Pós-Graduação, por toda confiança e incentivo.

Ao Prof. Dr. Ademar Lopes, por me apresentar à oncologia, e por desempenhar um papel central na história desta especialidade no Brasil.

Ao Dr. Samuel Aguiar Junior, por acrescentar objetividade e seriedade na execução deste estudo.

Ao Prof. Dr. Benedito Mauro Rossi, por não me deixar esquecer da importância da dedicação à pesquisa.

Ao Dr. Wilson Toshihiko Nakagawa e Dr. Gustavo Cardoso Guimarães, pela enorme amizade e toda a disponibilidade em ajudar.

A todos os companheiros do Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A. C. Camargo, meus professores, com os quais tenho o privilégio de trabalhar.

Ao Dr. Marcelo Averbach, pela avaliação crítica e pelas sugestões durante o desenvolvimento deste estudo.

À Enfermeira Dra. Érika Maria Monteiro Santos, pela colaboração na análise estatística.

A Sra. Suely Francisco, pelo auxílio na revisão das normas e referências bibliográficas.

A toda equipe de funcionários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do Hospital A. C. Camargo, pela dedicação e disposição em buscar soluções para contornar as adversidades no levantamento de prontuários.

RESUMO

Bressan AK. **Custo-benefício do seguimento de pacientes tratados de câncer colorretal**. São Paulo; 2010 [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: Câncer colorretal é o terceiro câncer com maior incidência em todo o mundo e o quarto no Brasil. Considerando sua elevada incidência, fica nítida a importância do custo do seu tratamento e o possível impacto, em termos de saúde pública, da redução dos gastos com exames complementares de seguimento desnecessários. Um melhor estudo dos padrões de recidiva, do papel individual dos exames complementares comumente utilizados e, do custo associado, é fundamental para a racionalização da estratégia de seguimento. **Objetivos:** Analisar os padrões de recidiva, a efetividade dos exames complementares no seu diagnóstico, bem como o custo direto associado, dentro de um esquema de seguimento intensivo de pacientes com câncer colorretal, tratados com intenção curativa, em um centro de referência para tratamento oncológico, no Brasil. A avaliação desta relação de custo e efetividade dos exames complementares de seguimento foi individualizada conforme agrupamento por estágio do sistema TNM (estádios I, II e III). **Materiais e Métodos:** Foram selecionados, em uma análise retrospectiva, os casos de câncer colorretal sem tratamento prévio, admitidos no Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A.C. Camargo, no período do ano de 1990 ao ano de 2004, nos estádios I, II e III (TNM - 6ª edição), submetidos a tratamento com intenção curativa. O desempenho de cada modalidade diagnóstica utilizada no seguimento dos pacientes foi determinada a partir de seu valor como instrumento responsável pelo primeiro achado positivo no diagnóstico das recidivas. Foi incluída também a avaliação ponderada dos exames conforme o custo direto associado. Quatrocentos e setenta e dois pacientes integraram essa coorte retrospectiva (mediana de idade de 62 anos, 44,3% de pacientes do sexo masculino). A distribuição, em relação ao estadiamento, foi: 25,6% dos pacientes no estágio I; 38,3% no estágio II; e 36,1% no estágio III. Em relação à topografia do tumor primário, o câncer de reto contribuiu com mais da metade dos casos (55,7%). **Resultados:** Após um período mediano de seguimento de 60,3 meses,

foram diagnosticadas recidivas em 81 pacientes, sendo 79% nos primeiros 2 anos após a data da cirurgia. De todas recidivas, apenas 3,7% ocorreram no estágio I; 28,6% no estágio II; e 66,7% no estágio III. Foi realizado o diagnóstico inicial de recidiva locorregional exclusiva em 22,2%; e à distância em 74,1%. O primeiro indicador da suspeita de recidiva durante o seguimento foi: manifestação clínica (22,2%); dosagem de CEA elevada (51,8%); exames de imagem do abdômen (25,9%); exame de imagem do tórax (17,3%) e colonoscopia (2,4%). Considerando individualmente estas modalidades diagnósticas, para a suspeita inicial de cada caso de recidiva, o número estimado de exames seguimento necessários foi: 79,9 dosagens de CEA; 113,3 exames de imagem do abdômen; 146 exames de imagem do tórax; e 643,3 colonoscopias. A colonoscopia foi responsável, ainda, pelo achado incidental de câncer colorretal metacrônico no seguimento de 02 pacientes. O tratamento cirúrgico com finalidade curativa foi possível em 35,8% das recidivas, estando associada a maior sobrevida global em relação aos casos não submetidos ao tratamento de resgate ($p < 0.05$). **Conclusões:** A dosagem de CEA representou o principal instrumento responsável pela detecção inicial das recidivas assintomáticas. Além disso, por apresentar custo reduzido comparativamente aos outros exames, apresenta relação custo-efetividade mais favorável no diagnóstico de recidivas. Os exames utilizados apresentam baixo rendimento no estágio I, em consequência da reduzida taxa de recidiva nesse grupo de pacientes. A proposta de restringir a sua indicação vai ao encontro dos achados deste estudo, e constitui uma opção interessante para otimizar a aplicação de recursos em saúde pública.

SUMMARY

Bressan AK. [Cost-effectiveness analysis of follow-up of patients treated for colorectal cancer]. São Paulo; 2010 [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Colorectal cancer is the third most incident cancer in the world, and the forth in Brazil. Given its high incidence, the importance of the costs of treatment and, the expenses with unnecessary follow-up exams, are the reason of great concern in terms of public health. A thorough analysis of recurrence patterns, the individual role of exams routinely used and, the associated costs, is essential to improve de development of follow-up strategies. **Objectives:** To analyse the recurrence patterns, the effectiveness of the exams in its diagnosis, as well as the associated direct costs, in a scheme of intensive follow-up of patients with colorectal cancer treated for cure, at a reference center for oncologic treatment, in Brazil. The evaluation of this relation between costs and effectiveness of follow-up exams was individualized according to the TNM staging groups (stages I, II and III). **Methods:** Cases of colorectal cancer without previous treatment, admitted by the Pelvic Surgery Department at A. C. Camargo Hospital, from 1990 to 2004, in stages I, II and III (TNM staging system - 6th edition), submitted to a treatment with curative intention, were retrospectively recruited. The performance of each diagnostic modality utilized on the follow-up of these patients was determined according to its value as the instrument responsible for the first positive finding in the diagnosis of recurrences. The evaluation of the exams in relation with the direct costs associated was also included. Four hundred and seventy two patients integrated these retrospective cohort (median age of 62 years, 44,3% of patients were of male genre). The distribution, according to the TNM staging system, was: 25,6% of patients of stage I; 38,3% of stage II; and 36,1% of stage III. In relation to the topography of the primary tumor, the rectum cancer contributed with more than half of the cases (55,7%). **Results:** After a median period of follow-up of 60,3 months, recurrences were diagnosed in 81 patients, with 79% occurring in the first 2 years after the surgery. Of all the recurrences, 3,7% occurred in

stage I; 29,6% in stage II; 66,7% in stage III. The initial diagnosis of exclusive local and regional disease occurred in 22,2% of the recurrences; and distant metastasis in 74,1%. The first indicators of the suspicion of recurrence during follow-up were: symptoms (22,2%); elevated CEA (51,8%); abdominal imaging (25,9%); thoracic imaging (17,3%) and colonoscopy (2,4%). Considering individually these diagnostic exams, the estimated number of follow-up exams needed for the initial diagnosis of each recurrence was: 79,9 CEA dosages; 113,3 abdominal imaging exams; 146,0 thoracic imaging exams; and 643,3 colonoscopies. The colonoscopy was also responsible for the incidental finding of metachronic colorectal cancer on the follow-up of two patients. The surgical treatment with curative intention was possible in 35,8% of the recurrences, being associated with a higher overall survival in relation with the cases not submitted to a rescue treatment ($p < 0.05$). **Conclusions:** CEA was the main follow-up exam responsible for the initial detection of asymptomatic recurrences. Furthermore, it presented the most favourable cost-effectiveness relation in recurrences detection, given its low cost, in comparison with the other exams utilized. This intensive follow-up regimen seems less suitable for stage I, given its low incidence of recurrences. The proposal of restrictions on follow-up exams for stage I goes along with the results of this study, and constitutes an interesting option in public health finances optimization.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Sobrevida câncer-específica para a população de 472 pacientes com câncer colorretal submetidos a tratamento cirúrgico, segundo o estadiamento.....	30
Figura 2	Sobrevida livre de doença para a população de 472 pacientes com câncer colorretal submetidos a tratamento cirúrgico, segundo o estadiamento.....	31
Figura 3	Sobrevida câncer-específica para o grupo de 81 pacientes com recidiva, segundo a intenção do tratamento realizado.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas da população de estudo.....	16
Tabela 2	Rotina de seguimento para pacientes portadores de câncer colorretal tratados com intenção curativa no Hospital AC Camargo no período de 1990 a 2004.....	17
Tabela 3	Tempo de seguimento e número de recidivas por estágio.....	26
Tabela 4	Distribuição das recidivas conforme o tipo de tratamento.....	27
Tabela 5	Primeiro indicador da recidiva.....	28
Tabela 6	Adesão e número de exames realizados pelo grupo de pacientes com recidiva durante o seguimento.....	33
Tabela 7	Adesão e número de exames realizados pela amostra aleatória de 50 pacientes do grupo sem recidiva.....	33
Tabela 8	Adesão e número estimado de exames realizados pelo grupo de pacientes sem recidiva durante o seguimento.....	33
Tabela 9	Número total estimado de exames de seguimento e relação com o número de recidivas diagnosticadas.....	34
Tabela 10	Número total estimado de exames de seguimento e relação com o número de recidivas diagnosticadas, para o estágio I.....	34
Tabela 11	Número total estimado de exames de seguimento e relação com o número de recidivas diagnosticadas, para o estágio II.....	35

Tabela 12	Número total estimado de exames de seguimento e relação com o número de recidivas diagnosticadas, para o estágio III.....	35
Tabela 13	Custo estimado com cada exame de seguimento para cada recidiva diagnosticada, conforme remuneração pelo SUS.....	35
Tabela 14	Custo estimado com cada exame de seguimento para cada recidiva diagnosticada, com base na Tabela AMB 1992.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS

ARSR	Sociedade Americana de Cirurgiões de Cólon e Reto
CEA	Antígeno Carcinoembrionário
FACS	<i>Follow-up After Colorectal Surgery</i>
GILDA	<i>Gruppo Italiano di Lavoro per la Diagnosi Anticipata</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer
QALYs	<i>Quality-adjusted Life Years</i>
RX	Radiografia
SSO	Sociedade de Cirurgia Oncológica
TC	Tomografia computadorizada
TNM	<i>Tumor Node Metastasis</i>
USG	Ultrassonografia

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Revisão de Literatura.....	4
2	OBJETIVOS.....	12
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
3.1	CrITÉrios de Seleção.....	15
3.2	Esquema de Seguimento Preconizado.....	16
3.3	Análise dos Padrões de Recorrência.....	17
3.4	Papel dos Exames Complementares.....	19
3.5	Análises de Sobrevida.....	20
3.6	Análises de Custos.....	21
3.7	Análise Estatística.....	23
3.8	Aspectos Éticos.....	24
4	RESULTADOS.....	25
4.1	Análise dos Padrões de Recorrência.....	26
4.2	Papel dos Exames Complementares.....	27
4.3	Análises de Sobrevida.....	29
4.4	Análises de Custos.....	32
5	DISCUSSÃO.....	37
6	CONCLUSÕES.....	54
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56

ANEXOS

Anexo 1 – Registro de Tumores Colorretais

Anexo 2 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Câncer colorretal é o terceiro câncer com maior incidência em todo o mundo, após o de pulmão (1.352.321 casos novos por ano, no período de 1993 a 2001) e o de mama (1.152.161 casos novos por ano, no período de 1993 a 2001). A estimativa é de 1.023.256 casos novos por ano, em todo o mundo⁹.

Ao diagnóstico, cerca de 2/3 dos pacientes com câncer colorretal são submetidos à ressecção primária do tumor com finalidade de cura. A sobrevida mediana global em cinco anos varia entre 40% e 50%².

Apesar de seu relativo bom prognóstico, encontra-se entre os cânceres com maior mortalidade, em razão de sua incidência elevada e da grande proporção de casos diagnosticados em fase avançada. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde-OMS, o câncer de cólon e reto destacou-se como 4º tipo de câncer com maior mortalidade no ano de 2005, sendo responsável por 655 mil mortes. Em primeiro lugar encontra-se o câncer de pulmão (1,3 milhão de mortes), seguido por: estômago (cerca de 1 milhão) e fígado (662 mil)⁹.

No Brasil, segundo as estimativas para o ano de 2010, o câncer colorretal ocupa, a quarta posição entre os cânceres mais incidentes. Estima-se que o câncer de pele do tipo não melanoma seja o mais incidente (114 mil novos casos), seguido pelo câncer de próstata (52 mil), mama feminina (49mil), cólon e reto (28 mil) e pulmão (28 mil)¹⁴.

O número de casos novos de câncer de cólon e reto estimados para o Brasil, no ano de 2010, é de 13.310 casos em homens e de 14.800 em mulheres. Esses

valores correspondem a uma taxa de incidência estimada de 14 casos novos a cada 100 mil homens e de 15 para cada 100 mil mulheres¹⁴.

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de cólon e reto em homens é o terceiro mais frequente nas regiões Sul (21/100.000) e Sudeste (19/100.000). Na região Centro-Oeste (11/100.000), ocupa a quarta posição. Nas regiões Nordeste (5/100.000) e Norte (4/100.000), ocupa a quinta posição. Para as mulheres, é o segundo mais frequente nas regiões Sul (22/100.000) e Sudeste (21/100.000), o terceiro nas regiões Centro-Oeste (11/100.000) e Nordeste (6/100.000), enquanto, na região Norte (4/100.000), é o quinto mais frequente¹⁴.

Como resultado de sua elevada incidência e ampla distribuição geográfica constitui o segundo tipo de câncer mais prevalente em todo o mundo, precedido pelo câncer de mama¹⁸. São aproximadamente 2,4 milhões de pessoas vivas com diagnóstico desta neoplasia nos últimos 5 anos¹⁸. A grande maioria destes pacientes encontra-se sob alguma forma de seguimento. Algumas das razões para isto devem ser destacadas²⁶: detecção de problemas relacionados ao procedimento cirúrgico (cicatrização, estoma, alterações urinárias e sexuais após cirurgia de reto); detecção de doença recorrente em uma fase precoce, pré-sintomática, quando o tratamento de resgate pode ser mais eficaz; vigilância para tumores metacrônicos (5% a 10% dos pacientes); suporte psicológico; controle de qualidade de tratamento.

As evidências de benefício com a detecção precoce de recidiva da doença, em termos de ganho de sobrevida e qualidade de vida, são controversas. Para esclarecer estes pontos, diversos estudos foram desenvolvidos a partir da década de 1990. Apesar de apresentarem resultados estatisticamente pouco expressivos, possibilitaram a elaboração de estudos de metanálise, os quais contribuíram para o

melhor entendimento do custo-benefício das estratégias de seguimento de pacientes tratados de câncer colorretal^{2,5,8,20,29}.

1.1 REVISÃO DE LITERATURA

A necessidade de manter constante vigilância após o tratamento do câncer colorretal foi bastante questionada desde a década de 1990. Segundo Scholefield et al.²⁶ o diagnóstico de recorrência assintomática apresenta maior associação com melhores resultados após cirurgia de resgate, atingindo sobrevida média de 30% em 3 anos. No entanto, cerca de 78% das recorrências locais e 62% das recorrências à distância são sintomáticas no momento do diagnóstico. Além disso, mesmo quando um programa de seguimento intensivo é aplicado, ele falha em detectar aproximadamente 50% das recorrências assintomáticas. Como apenas 30% dos pacientes com recidiva são passíveis de tratamento cirúrgico, os resultados globais após diagnóstico são muito pobres. A proporção dos pacientes com diagnóstico de recidiva passível de cirurgia potencialmente curativa é menor que 1%.

Em 1995, Virgo et al.³⁰ publicaram o resultado de um questionário aplicado a 1.070 membros da Sociedade de Cirurgia Oncológica (SSO) e da Sociedade Americana de Cirurgiões de Cólon e Reto (ASRS), analisando os padrões de seguimento pós-operatório em câncer colorretal. Foi encontrada grande variabilidade em relação aos exames realizados e periodicidade. A diferença de custos associados chegou a 28 vezes entre diferentes práticas de seguimento (de \$900 a \$27.000 por paciente, durante 05 anos). Esta grande disparidade de gastos tornou-se difícil de

justificar considerando a falta de evidências até então favoráveis ao seguimento intensivo pós-operatório.

Estes achados refletiram no desenvolvimento de *guidelines* para direcionar o acompanhamento pós-operatório de pacientes com câncer colorretal. No entanto, não havia evidências de ganho de sobrevida com seguimento intensivo, ou análises detalhadas sobre a relação custo-benefício das diferentes estratégias de seguimento. As orientações eram baseadas em estudos não-randomizados, e estudos randomizados pequenos, com baixo poder estatístico.

Em 1994, Bruinvels et al.² publicaram o resultado de uma metanálise envolvendo 7 estudos não randomizados, com 3.283 pacientes, comparando os efeitos do seguimento intensivo. Foi demonstrado um aumento de 9% na sobrevida em 5 anos quando eram realizadas dosagens séricas periódicas de CEA. Além disso, foram detectadas mais recorrências assintomáticas e maior número de cirurgias de resgate no grupo de seguimento intensivo.

Já em 1996, Rosen et al.²⁴ analisaram 2.005 pacientes envolvidos em 02 estudos randomizados^{11,15} e 03 coortes-comparativas^{1,16,19}. A sobrevida cumulativa foi 1.16 vezes maior no grupo sob seguimento intensivo, e foram realizadas 2.5 vezes mais reoperações curativas. Este grupo de pacientes apresentou ainda um aumento de 3.62 vezes na sobrevida em relação ao grupo controle. Estes achados foram reforçados com a análise comparativa de 14 estudos adicionais de coorte²⁴, envolvendo um total de 6.641 pacientes.

Renahan et al.²⁰ publicaram em 2002 uma revisão sistemática de estudos randomizados, com melhor nível de evidência até então, demonstrando que estratégias de seguimento utilizando a tomografia computadorizada e dosagens

séricas frequentes do antígeno carcinoembrionário (CEA) estão associadas a uma redução absoluta da mortalidade em 9% - 13%. Este ganho de sobrevida pode ser atribuída, em parte, à detecção precoce de todas recorrências, particularmente das recidivas isoladas. No entanto, não ficou comprovado o valor da colonoscopia no seguimento, já que o diagnóstico de recidiva intraluminal e câncer metacrônico foi incomum e independente da estratégia de seguimento utilizada.

Com a indicação cada vez mais clara do seguimento de pacientes tratados de câncer colorretal, ficou evidente a necessidade de racionalizar as estratégias de seguimento. A redução dos custos associados à realização de exames complementares desnecessários tornou-se alvo da discussão.

Ainda em 2002, Secco et al.²⁷ publicaram um estudo randomizado envolvendo 358 pacientes inicialmente divididos em alto e baixo risco de recorrência, com base em fatores prognósticos clínicos e patológicos e, então, randomizados para seguimento intensivo ou seguimento mínimo. O grupo de seguimento intensivo recebeu duas abordagens de acompanhamento: mais intensivo, com exames periódicos (CEA, ultrassonografias de abdômen e pelve, RX de tórax, e retossigmoidoscopia em alguns casos); menos intensivo, com consultas periódicas, e exames complementares direcionados pela suspeita clínica de recidiva. Este estudo demonstrou que o seguimento adaptado ao risco de recidiva é factível. Além disso, é capaz de identificar pacientes assintomáticos candidatos a reoperações curativas, resultando em aumento de sobrevida. Apresenta, ainda, uma alternativa para redução de custos com exames desnecessários em grupos de baixo risco de recidiva, conforme fatores prognósticos clínicos e patológicos.

O uso da tomografia computadorizada de abdômen e dosagem de CEA em um regime de seguimento intensivo foi avaliado por Chau et al.³ através da análise secundária de um estudo prospectivo randomizado para adjuvância em câncer colorretal, previamente publicado²⁵. Pacientes com câncer colorretal estádios II e III foram randomizados para tratamento adjuvante com leucovorin associado a fluoracil em “bolus” ou infusional. Após o término da quimioterapia, o protocolo previa retornos trimestrais no primeiro ano, semestrais no segundo ano, e anuais a partir de então, com dosagens de CEA em todas as consultas. Além disso, tomografia computadorizada do tórax, abdômen e pelve no início da quimioterapia, com 12 meses e 24 meses, e colonoscopia 12 meses após início da quimioterapia. Entre agosto de 1993 e junho de 1999, 530 pacientes foram incluídos, com seguimento mediano de 5,6 anos. Foram detectadas recidivas em 154 pacientes (29%), sendo este diagnóstico através de sintomatologia em 65 casos, elevação de CEA em 45 casos; achados tomográficos em 49 casos – destes, 14 pacientes apresentaram elevação de CEA concomitante ao achado tomográfico de recidiva; e outros meios em 9 pacientes. O grupo com achado tomográfico da recidiva apresentou melhor sobrevida comparativamente com o grupo sintomático no momento do diagnóstico ($p=0.0046$). Trinta e três pacientes (21%) com recidiva foram submetidos à cirurgia potencialmente curativa, com melhor sobrevida que os não operados ($p<0.00001$). A conclusão dos autores é que o uso da tomografia computadorizada e dosagem de CEA no seguimento pós-operatório de pacientes com estádios II e III apresenta grande valor. De fato, estes exames complementares tiveram papel importante no diagnóstico da recidiva e estiveram associados ao tratamento de resgate com melhor prognóstico. Dessa forma, apresentaram um grande valor individual para os

pacientes tratados. No entanto, não fica claro o valor destes exames, em um sentido menos informal, envolvendo a análise econômica e relação custo-benefício associados ao seu uso rotineiro em populações específicas de pacientes, através de diferentes estratégias de seguimento, mais ou menos intensivas.

Rodríguez-Moranta et al.²³ publicaram em 2006 os resultados de um estudo prospectivo multicêntrico envolvendo 259 pacientes com câncer colorretal em estágio II e III, randomizados para 02 estratégias diferentes de seguimento: simples (avaliação clínica periódica incluindo dosagem de CEA); ou intensiva (tomografia computadorizada ou ultrassonografia de abdômen, radiografia de tórax e colonoscopia). Após seguimento mediano de 2 anos, não houve diferença de sobrevida global entre os dois braços do estudo, porém foi identificado aumento de sobrevida para os pacientes em seguimento intensivo com tumores estágio II (HR = 0.34, P = .45) ou primário do reto (HR:0.09, P = .03), associado principalmente à maior ressecabilidade da recidiva. Além disso, a colonoscopia foi responsável pela detecção da maior proporção (44%) das recidivas ressecáveis no grupo de seguimento intensivo.

Os achados dos estudos randomizados da década de 1990 motivaram o desenvolvimento de três novos estudos de metanálise^{5,8,29}, sendo a mais recente uma revisão sistemática da *Cochrane* publicada em 2007⁸. Como já era esperado, a partir de resultados semelhantes aos encontrados por Renehan et al.¹⁵ foi possível definir de forma ainda mais consistente, o papel favorável de esquemas de seguimento intensivo na sobrevida dos pacientes tratados de câncer colorretal.

Simultaneamente a este acúmulo de evidências, houve uma preocupação crescente em melhor caracterizar o valor individual dos exames complementares, e

muitos estudos já apresentam conclusões favoráveis ao uso da tomografia computadorizada de abdômen, dosagem sérica do CEA e colonoscopia. Entretanto, deve-se considerar que, apesar de se tratar, em sua maioria, de estudos prospectivos randomizados, o objetivo principal permanece centrado na comparação de diferentes estratégias de seguimento, bastante heterogêneas. A análise individual dos diferentes exames complementares é, geralmente, um achado secundário da análise de subgrupos, envolvendo número reduzido de casos.

Além disso, quando se procura definir o valor do seguimento pós-operatório no tratamento de resgate de recidivas, é importante conhecer os padrões de recidiva na população de estudo (topografia; intervalo livre de doença; multiplicidade de lesões; presença de sintomas). Já está bem definido que o melhor candidato ao tratamento de resgate é o paciente com recidiva isolada, diagnosticada em fase pré-sintomática, com maior intervalo livre de doença. O estágio ao diagnóstico, a técnica cirúrgica utilizada, o acesso às modalidades de tratamento complementar são fatores variáveis entre as diferentes populações, e podem estar associadas a diferentes padrões de recidiva. Pode-se concluir que diferentes populações podem exigir estratégias de seguimento diferenciadas, a depender da interação de diversas variáveis e, em última instância, da maneira como a recorrência se manifesta.

Para completar a discussão sobre o seguimento pós-operatório de pacientes com câncer colorretal, é imprescindível estudar os custos envolvidos.

Há várias maneiras de analisar os gastos com determinada modalidade de tratamento. A análise de custo-benefício estuda os gastos para determinado desfecho através da relação: custo / unidade do resultado desejado, por exemplo, custo por ano adicional de sobrevida. Nesse sentido, a sobrevida pode ser ponderada através de

índices de qualidade de vida, resultando em anos adicionais de vida ajustados pela qualidade de vida (*quality-adjusted life years* – QALYs)⁴. Este tipo de literatura em oncologia está expandindo rapidamente, mas há ainda muito espaço para maior rigor metodológico na análise dos custos diretos e indiretos envolvidos, considerando, também, a qualidade de vida como variável primordial, além da sobrevida.

A busca por melhores resultados com novas estratégias de seguimento envolve não apenas possibilitar um diagnóstico mais eficaz das recidivas, mas também um melhor tratamento destes casos. Na abordagem do câncer colorretal, quando a intenção do tratamento é curativa, o benefício final esperado a partir do seguimento de pacientes tratados pode ser aferido a partir do ganho de sobrevida associado. Por outro lado, o estudo dos custos indiretos envolve uma discussão mais ampla: mudanças de conduta a partir de achados decorrentes da estratégia de seguimento empregada (gastos com exames complementares adicionais, procedimento cirúrgico, internação, quimioterapia, radioterapia, etc), além do ônus social por afastamento do trabalho, incapacidades e benefícios trabalhistas. Esta análise é fundamental para definir os custos associados ao seguimento pós-operatório intensivo em termos populacionais, porém exige estudo específico detalhado, de difícil realização.

Considerando sua elevada incidência e prevalência, questões relacionadas ao custo do tratamento e seguimento de pacientes portadores de câncer colorretal tratados com intenção curativa são de grande importância. Estudos direcionados para a análise dos padrões de recidiva, do papel individual dos exames complementares no seu diagnóstico, e possíveis benefícios do tratamento curativo ou paliativo

subsequentes, são aspectos fundamentais para a racionalização da estratégia de seguimento.

Nesse contexto, algumas questões são de maior relevância, destacando-se a análise da frequência de recidivas segundo o estadiamento, os exames complementares capazes de detectar precocemente a recidiva e o custo-benefício associado às diferentes estratégias de seguimento.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

1. Avaliar o desempenho de cada modalidade diagnóstica utilizada no seguimento dos pacientes, determinada a partir de seu valor como instrumento responsável pelo primeiro achado positivo no diagnóstico de recidivas;
2. Realizar uma avaliação ponderada dos exames utilizados na estratégia de seguimento intensivo conforme o custo direto associado.

MATERIAIS E MÉTODOS

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Para análise, foi escolhido o período de janeiro de 1990 a dezembro de 2004. Todos os pacientes admitidos com diagnóstico de adenocarcinoma colorretal foram identificados a partir de registros do Serviço de Arquivo Médico e Estatística do Hospital A.C. Camargo. Trata-se de um estudo observacional longitudinal do tipo coorte retrospectiva.

O Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A.C. Camargo (HACC) tem hoje catalogados 876 pacientes com diagnóstico de câncer colorretal, tratados no período de 1990 a 2004. Estabelecemos o início do período para análise em 1990 por ser o ano a partir do qual se estabeleceu no Departamento de Cirurgia Pélvica uma padronização da rotina de seguimento pós-operatório.

Considerando a importância da técnica cirúrgica e da padronização de condutas no manejo dos casos, para a análise dos padrões de recorrência, optou-se por limitar este estudo aos casos operados inicialmente no HACC. Todos os casos com antecedente de tratamento prévio para a patologia em questão foram excluídos.

Além disso, foram excluídos casos com metástase(s) ao diagnóstico, ou de doença localmente avançada submetidos a tratamento paliativo. Carcinomas precoces de tratamento exclusivo com ressecção endoscópica também foram excluídos do estudo, por exigirem estratégias de seguimento específicas. Dessa forma, foram selecionados apenas os pacientes classificados como estádios I, II ou III pelo sistema

TNM, submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa pelos integrantes do Departamento de Cirurgia Pélvica do HACC.

Dentre os 876 pacientes tratados no período analisado, 187 haviam sido submetidos a tratamento prévio em outra instituição. Outros 217 pacientes foram tratados com intenção paliativa ou com doença metastática ao diagnóstico. Dessa forma, 472 pacientes constituem a amostra do presente estudo. As características da população podem ser verificadas na Tabela 1.

Tabela 1- Características clínicas da população de estudo (n=472).

	pacientes (n)	pacientes (%)
Idade (anos)		
Mediana , desvio-padrão		62 anos, dp=13 anos
Sexo		
Masc.	209	44,3%
Fem	263	55,7%
Topografia do tumor		
Cólon	210	44,3%
Reto	262	55,7%
Estadiamento		
I	121	25,6%
II	181	38,3%
III	170	36,1%

3.2 ESQUEMA DE SEGUIMENTO PRECONIZADO

Segundo a rotina do Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A.C. Camargo, todos os pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de câncer colorretal são informados, no momento da alta, sobre a necessidade de retorno ambulatorial

para reavaliação pós-operatória, avaliação de tratamento adjuvante e programação da estratégia de seguimento.

O seguimento pós-operatório dos pacientes tem como base a história clínica, exame físico, além de exames complementares (dosagens séricas de CEA, exames de imagem e colonoscopia), seguindo protocolo institucional padronizado¹⁷, desde 1990 (Tabela 2).

Tabela 2 - Rotina de seguimento para pacientes portadores de câncer colorretal tratados com intenção curativa no Hospital AC Camargo no período de 1990 a 2004.

	1º	e	2º anos	3º ao 5º ano	>5anos	>10anos
Meses	3	6	9	12	6	12
Anamnese e EF	X	X	X	X	X	X
Rx de tórax		X		X	X	X
USG ou TC abdômen		X		X	X	X
CEA	X	X	X	X	X	X
Colonoscopia				X	X	X

Fonte: Padronização de Condutas e Rotinas Terapêuticas¹²

O levantamento de dados foi realizado a partir do prontuário médico dos pacientes, seguindo o modelo da ficha de “Registro dos Tumores Colorretais”, já instituída no banco de dados de tumores colorretais do Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A.C. Camargo (Anexo 1).

3.3 ANÁLISE DOS PADRÕES DE RECORRÊNCIA

- Frequência
- Intervalo livre de doença:

Intervalo entre a data da cirurgia e a data do diagnóstico da recidiva. Esta data foi definida como o momento da primeira queixa que desencadeou a investigação das recidivas sintomáticas, ou do primeiro exame complementar alterado que levantou a suspeita de recidiva em pacientes sem queixas relacionadas. Optou-se por utilizar o diagnóstico precoce das recidivas assintomáticas como desfecho substituto para analisar o benefício associado ao programa de seguimento adotado. Nos casos de elevação dos níveis séricos de CEA, com exames de imagem normais, a data da recidiva ficou definida como a data da primeira dosagem elevada do CEA, conforme os critérios descritos abaixo.

- Topografia:

Dividida em recidivas locorregionais e à distância.

As recidivas locorregionais foram divididas em linfonodais (linfonodos regionais) e anastomóticas. O termo recidiva pélvica foi utilizado nas recidivas locais extraluminais de tumores de reto. As recidivas à distância foram divididas em pulmonares, hepáticas, peritoneais, linfonodais (linfonodos não regionais), parede abdominal (implantes em cicatriz cirúrgica), ossos e outros.

O objetivo em definir a topografia da recidiva foi tentar estabelecer qual a localização da primeira recidiva, com base exclusivamente nos exames realizados segundo o protocolo de seguimento recomendado. Não foi levado em consideração o achado de exames realizados posteriormente no reestadiamento e planejamento terapêutico. Nos casos de elevação dos níveis séricos de CEA com exames de imagem normais, a topografia da recidiva foi definida a partir do exame de imagem subsequente que a identificou.

3.4 PAPEL DOS EXAMES COMPLEMENTARES

Foi definido como método de diagnóstico das recidivas o primeiro achado anormal no seguimento de rotina, que precedeu à investigação e ao diagnóstico da recidiva, que podem ser:

- a) *Manifestações clínicas* – sinais, sintomas e achados de exame físico.
- b) *Dosagem sérica de CEA* – foram considerados os valores de CEA acima de 3,5ng/ml, em pelo menos duas dosagens, e que culminaram com o diagnóstico de recidiva. Os casos em que não houve diagnóstico de recidiva, até a data da última avaliação, não foram considerados.
- c) *Exames de imagem do abdômen* – incluindo-se ultrassonografia de abdômen total ou tomografia computadorizada de abdômen e pelve.
- d) *Exames de imagem do tórax* – incluindo-se radiografia de tórax nas incidências PA e Perfil, e tomografia computadorizada de tórax e mediastino.
- e) *Colonoscopia*.

As recidivas diagnosticadas através de alteração concomitante em mais de um destes indicadores foram consideradas para cada um dos indicadores envolvidos. Por exemplo, no caso de alteração simultânea do CEA, com achado positivo em exame de imagem do pulmão, ambos os indicadores assumiram o valor de primeiro exame a diagnosticar a recidiva, e este caso foi contabilizado em ambas modalidades diagnósticas.

Os exames de imagem do abdômen (ultrassonografia de abdômen total e tomografia computadorizada de abdômen superior e pelve) foram analisados como

um grupo, já que o protocolo de seguimento utilizado não fazia distinção quanto aos critérios para escolha entre eles. Além disso, este estudo não teve como objetivo comparar a acurácia dos 2 métodos de imagem no diagnóstico da recidiva. O mesmo se aplica em relação aos exames de imagem do tórax (radiografia de tórax nas incidências PA e Perfil, e tomografia computadorizada de tórax e mediastino).

A confirmação da recorrência foi definida por biópsia ou por suspeita clínica suficiente para indicar modalidades específicas de tratamento.

A modalidade de tratamento instituída foi classificada em: cirurgia, radioterapia e quimioterapia, conforme o principal tratamento instituído. Os casos de tratamento apenas de suporte clínico foram classificados como “sem tratamento”.

O tratamento foi ainda classificado conforme sua finalidade em: curativo e paliativo. Foram catalogadas como curativas as operações interpretadas como potencialmente capazes de proporcionar cura, e não conforme a intenção pré-operatória. O principal parâmetro utilizado foi a ressecção completa, sem doença residual macroscópica. Tratamentos com quimioterapia e/ou radioterapia exclusivas foram considerados paliativos.

3.5 ANÁLISES DE SOBREVIDA

Foram realizadas análises de sobrevida global e livre de doença para cada um dos estádios, segundo o sistema TNM. Além disso, foi realizada a avaliação das curvas de sobrevida dos pacientes com recidiva, de acordo com a possibilidade de tratamento cirúrgico.

Por limitações impostas pelo modelo de estudo desenvolvido, as análises de sobrevida não representam um objetivo central, e não permitem aprofundar discussões relacionadas ao valor dos exames complementares envolvendo ganho de sobrevida.

3.6 ANÁLISES DE CUSTOS

A idéia de analisar custos relacionados ao desempenho de exames complementares exigiu a elaboração de uma proposta de avaliação. Mais precisamente, optou-se por expressar estes resultados em termos do custo relacionado à efetividade em se obter o resultado desejado, neste caso, o diagnóstico da recidiva. Ficou definido, então, como objeto de interesse, o quociente custo / efetividade para detecção de recidivas como o parâmetro para uma análise simplificada do custo direto relacionado a cada modalidade diagnóstica utilizada no seguimento e de seu desempenho, em termos de custo-benefício.

A análise de custos foi realizada através das seguintes etapas:

- a) No grupo dos pacientes com recidiva, foi registrado o número total de cada um dos exames de seguimento realizados, para cada paciente, até o momento da recidiva.
- b) Do grupo sem recidiva, foi escolhida uma amostra de pacientes para registro do número total de cada um dos exames de seguimento realizados, para cada paciente, até a última consulta de seguimento.
- c) O período de seguimento consistiu no intervalo entre o término do tratamento primário e a data do diagnóstico da recidiva. O término do tratamento

primário foi definido como a data do término do tratamento adjuvante, ou a data da cirurgia nos casos sem tratamento adjuvante.

- d) Cálculo do número de exames de seguimento esperados, conforme o período de seguimento. Por exemplo, para um período de seguimento de 15 meses de um paciente classificado como estágio III (TNM), é esperada a realização de: 5 dosagens séricas de CEA; 2 exames de imagem do abdômen; 2 exames de imagem do tórax; e 1 colonoscopia.
- e) Cálculo da taxa de adesão dos pacientes ao protocolo de seguimento preconizado, através do quociente entre o número de exames realizados e o número de exames esperados, multiplicado por 100, para cada um dos exames. Por exemplo, um paciente estágio III (TNM) que realizou 1 dosagem de CEA, 2 exames de imagem do abdômen, 1 exame de imagem do tórax e 1 colonoscopia em um período de 15 meses, apresentou, respectivamente, as seguintes taxas de adesão para cada um dos exames, segundo o protocolo recomendado: 20%, 100%, 50% e 100%.
- f) Contabilizar o número total de cada tipo de exame realizado, incluindo o grupo de pacientes com recidiva e sem recidiva (estimativa com base no cálculo da taxa de adesão para a amostra de pacientes analisada). Com isso, pôde-se conferir o número total de cada um dos exames de seguimento realizados.
- g) Determinar a relação entre o número de exames realizados e o número de recidivas diagnosticadas, para cada um dos métodos diagnósticos utilizados:

Número total de dosagens de CEA

Número de recidivas diagnosticadas pelo CEA

- h) Análise de custo-efetividade através do cálculo:

$$\frac{\text{Número total de dosagens de CEA}}{\text{Número de recidivas diagnosticadas pelo CEA}} \times \text{custo do CEA}^*$$

*Confome tabela de valores repassados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

- i) Para o cálculo do custo-efetividade dos exames de imagem de abdômen e tórax, foram levados em consideração o número e o custo de maneira diferenciada, para cada tipo de exame de imagem realizado.
- j) Seguindo a proposta desta avaliação de análise de gastos, dentro de programas de saúde pública, o valor correspondente ao custo de cada exame complementar foi extraído da tabela de valores dispensados pelo Sistema Único de Saúde para as unidades prestadoras de serviço. Não foram incluídos os custos associados à consulta médica, por questões práticas relacionadas à confiabilidade na extração deste dado do prontuário médico.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise estatística foi empregado o *software* Statistical Package for Social Science (SPSS) for Windows, versão 13.0. A mensuração das variáveis quantitativas foi expressa pela mediana.

Para a análise da correlação entre as variáveis categóricas foi empregado o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fischer. As probabilidades de sobrevida global e sobrevida livre de doença foram realizadas pelo método de Kaplan-Meier, e

comparadas pelo teste de log rank. Para todos os testes estatísticos foram considerados significativos aqueles com valores de $p \leq 0,05$.

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de pacientes já submetidos a tratamento, eles não serão beneficiados pelos resultados, assim como não serão expostos a riscos adicionais. Como não há participação ativa de pacientes, nenhum ônus como transporte ou alimentação lhes foi atribuído, assim como nenhuma conduta médica foi tomada por influência desse estudo.

Por estes motivos, tornou-se dispensável a aplicação de termo de consentimento livre e informado aos pacientes incluídos no estudo.

O projeto deste estudo (nº.1176/08) foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa, obtendo sua aprovação em reunião do dia 09/12/2008.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DOS PADRÕES DE RECORRÊNCIA

A mediana de seguimento da população do estudo foi de 60,3 meses. Foram diagnosticadas 81 recidivas, das quais 79,0% (64 casos) ocorreram nos primeiros dois anos após a cirurgia. A mediana do intervalo para recorrência foi de 11,4 meses. Para o grupo de pacientes sem recidiva, a mediana de seguimento foi de 66,7 meses.

Dois terços das recidivas (54 casos) ocorreram em pacientes classificados como estágio III. O estágio II foi responsável por 29,6% das recidivas (24 casos) e o estágio I, por 3,7% (3 casos). O número de recidivas conforme o estadiamento pode ser verificado na Tabela 3.

Tabela 3 - Tempo de seguimento e número de recidivas por estágio

	Casos (nº)	mediana de seguimento	nº recidivas
Estádio I	121	59,1 meses	3
Estádio II	181	67,5 meses	24
Estádio III	170	52 meses	54

Foi realizado o diagnóstico inicial de recidiva locorregional exclusiva em 22,2% (18 casos), e à distância em 74,1% (70 casos). Foram identificadas recidivas concomitantes locorregionais e à distância em 3,7% (3 casos).

Os 18 casos de recidiva locorregional incluem 17 casos de câncer de reto, sendo 16 casos de recidiva pélvica e 1 caso de recidiva em períneo, após ressecção

abdomino-perineal do reto. Houve ainda uma recidiva anastomótica em paciente com câncer de cólon sigmóide.

As topografias das recidivas à distância inicialmente identificadas no seguimento foram: fígado (22 casos), pulmão (15 casos), linfonodos retroperitoneais (6 casos), peritônio (2 casos), fígado e pulmão (3 casos) e outros.

O tratamento cirúrgico com finalidade curativa foi realizado em 35,8% das recidivas (29 pacientes). Além disso, 3 pacientes foram submetidos a cirurgias paliativas.

Em 39,5% dos casos (32 pacientes) foi realizado tratamento paliativo com quimioterapia e/ou radioterapia. Dezesete pacientes foram tratados com medidas clínicas para suporte e controle de sintomas (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição das recidivas conforme o tipo de tratamento

	Casos (nº)	nº recidivas (%)
Cirurgia curativa	29	35,8%
Radio e/ou quimioterapia	32	39,5%
Medidas de suporte	17	24,7%

4.2 PAPEL DOS EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames considerados primeiros indicadores da recidiva estão listados na Tabela 5.

Tabela 5 - Primeiro indicador de recidiva de câncer colorretal em 472 pacientes tratados com intenção curativa (81 recidivas).

	nº de pacientes	%
Manifestação clínica	18	22,2%
Aumento de CEA	42	51,8%
Ex. de imagem do abdômen	21	25,9%
Ex. de imagem do tórax	14	17,3%
Colonoscopia	2	2,4%

A presença de queixa clínica direcionou o diagnóstico da recidiva em 18 casos (22.2 %), principalmente, relacionada à recidiva pélvica com dor, nódulo perineal palpável, nódulo ou sangramento vaginal, em pacientes com câncer de reto (15 casos).

Quarenta e dois pacientes (51,8%) apresentaram elevação dos níveis do CEA como primeira alteração associada à recorrência. Destes, 26 pacientes apresentaram alteração exclusiva do CEA; 12 pacientes, também, apresentaram achados positivos em exames de imagem; 3 pacientes manifestaram queixas clínicas associadas; e 01, com exame de colonoscopia alterado.

Os exames de imagem do abdômen (ultrassonografia de abdômen total e tomografia computadorizada de abdômen superior e pelve) contribuíram como primeira indicação da recidiva em um total de 21 casos. Foram responsáveis de maneira exclusiva em 10 casos. Em 9 casos estiveram associados à elevação do CEA; em 1 caso, à elevação do CEA e achado de recidiva em exame de imagem do tórax; e em mais 1 caso, à recidiva pulmonar em exame de imagem, sem elevação do CEA.

Quatorze recidivas apresentaram alteração inicial nos exames de imagem do tórax, 10 sem alterações concomitantes em outros exames, 2 casos com elevação do

CEA, e os outros 2 com achado positivo em exame de imagem do abdômen (um caso com e outro sem elevação de CEA).

Considerando apenas as recidivas tratadas com cirurgia curativa (29 casos), os indicadores iniciais responsáveis pelo diagnóstico foram: CEA em 17 casos (51,5%); exame de imagem em 12 casos (36,9%); queixa clínica em 3 casos (9%); e colonoscopia em 1 caso (3%). O total computado é de 33 detecções de recidiva, pois 3 casos apresentaram alteração inicial de CEA e exame de imagem; e 1 caso, de CEA, exame de imagem e colonoscopia.

A colonoscopia contribuiu com o diagnóstico inicial de recorrência em 2 casos, um isoladamente e outro em associação com elevação do CEA e alteração em exame de imagem.

Apesar de não constar entre as recidivas, foram diagnosticados 2 casos de tumor colorretal metacrônico em colonoscopias de seguimento (polipectomias com achado de adenoma com transformação maligna). Além disso, achados de pólipos benignos com ressecção colonoscópica foram frequentes, porém, não foram registrados neste estudo.

4.3 ANÁLISES DE SOBREVIDA

Após um período de 5 anos, as sobrevidas câncer-específicas encontradas foram de 91,4%, 89% e 70%, para os estádios I, II e III, respectivamente (Figura 1). Não foi observada diferença estatisticamente significativa na análise comparativa das curvas de sobrevida entre os estádios I e II ($p = 0,14$), apenas entre os estádios I e III ($p < 0.05$), e estádios II e III ($p < 0.05$).

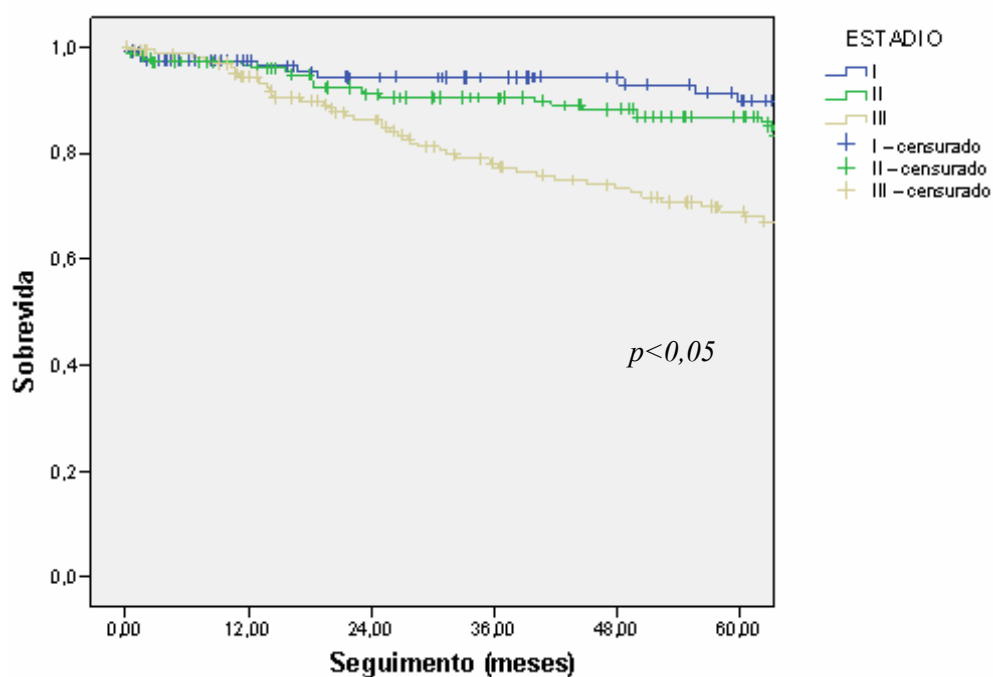


Figura 1 – Câncer colorretal - Sobrevida câncer-específica para 472 pacientes submetidos a cirurgia radical de intenção curativa, segundo o estadiamento.

As recidivas ocorreram, em média, 14,9 meses após a data da cirurgia (mediana de 11,2 meses). As médias para os estádios I, II e III foram, respectivamente: 9,9 meses, 15,6 meses e 14,9 meses. As curvas de sobrevida livre de doença de acordo com o estadiamento encontram-se na Figura 2. A diferença evidenciada entre os estádios apresentou relevância pelo teste de log rank realizado por comparação aos pares (todos valores de $p < 0,05$).

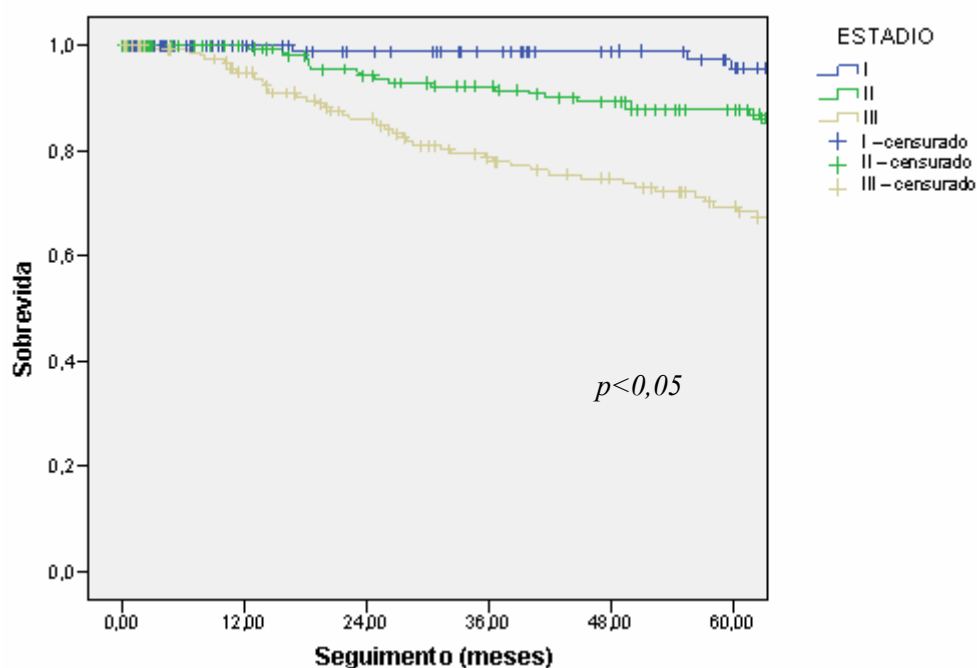


Figura 2 – Câncer colorretal - Sobrevida livre de doença para 472 pacientes submetidos a cirurgia radical de intenção curativa, segundo o estadiamento.

Por fim, a avaliação dos resultados do tratamento para as recidivas, conforme a sua finalidade, demonstrou diferença de sobrevida a favor do grupo tratado com cirurgia curativa, evidenciada na Figura 3 (análise de comparação aos pares pelo teste de log rank com todos os valores de $p < 0.05$).

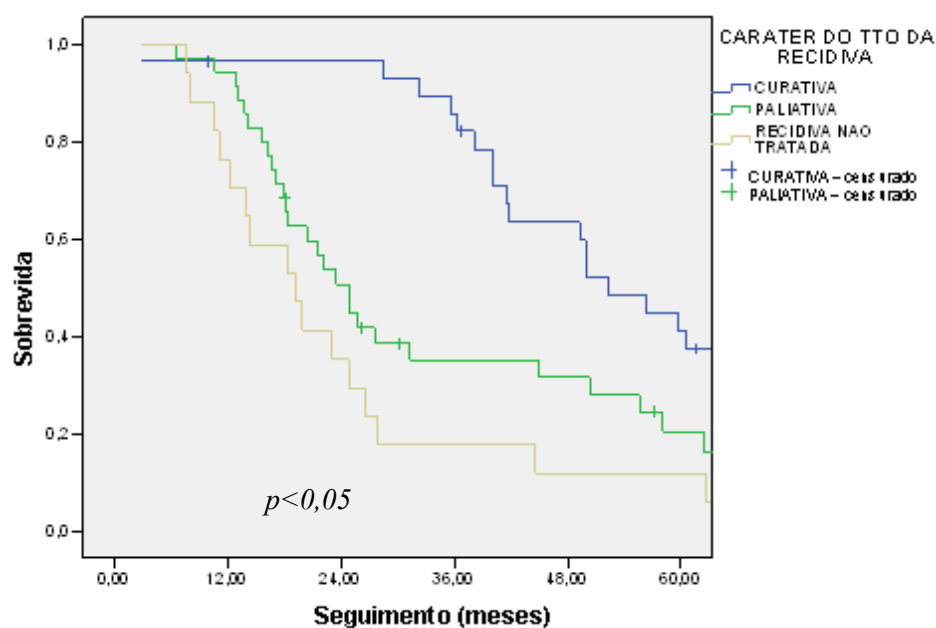


Figura 3 – Curva de sobrevida câncer-específica para o grupo de 81 pacientes com recidiva, segundo a intenção do tratamento realizado.

Apenas 3 dos pacientes classificados como estágio I apresentaram recidiva.

Mesmo assim, ainda foi possível o tratamento curativo em 1 dos casos.

4.4 ANÁLISES DE CUSTOS

A Tabela 6 apresenta o total de exames de seguimento realizados pelo grupo de 81 pacientes com recidiva (até o momento da primeira indicação de recidiva), e a porcentagem de adesão (fração dos exames preconizados que foi realizada).

Tabela 6 - Adesão e número de exames realizados pelo grupo de pacientes com recidiva durante o seguimento.

	(%) Adesão	nº. de exames realizados
Dosagem de CEA	70,26%	174
Exames de imagem do abdômen	81,17%	115 (70 USG e 45 TC)
Exames de imagem do tórax	73,92%	96 (90 Rx e 6 TC)
Colonoscopia	81,27%	31

O mesmo cálculo foi utilizado para a população sem recidiva, envolvendo uma amostra de 50 pacientes escolhidos aleatoriamente (Tabela 7).

Tabela 7 - Adesão e número de exames realizados pela amostra aleatória de 50 pacientes do grupo sem recidiva.

	(%) Adesão	nº. de exames realizados
Dosagem de CEA	81,48%	423
Exames de imagem do abdômen	68,08%	301 (207 Usg e 94 TC)
Exames de imagem do tórax	61,11%	259 (239 Rx e 20 TC)
Colonoscopia	67,38%	167

Considerando que os valores encontrados para a amostra sejam representativos para a população de pacientes sem recidiva, foi estimado o número de exames realizados por este grupo (Tabela 8).

Tabela 8 - Adesão e número estimado de exames realizados pelo grupo de pacientes sem recidiva durante o seguimento (n= 391).

	(%) Adesão	Estimativa do nº. de exames realizados
Dosagem de CEA	81,48%	3.180,6
Exames de imagem do abdômen	68,08%	2.263,3 (1.556,5 Usg e 706,8 TC)
Exames de imagem do tórax	61,11%	1.947,5 (1.797,1 Rx e 150,4 TC)
Colonoscopia	67,38%	1.255,7

A partir do número total estimado de exames realizados pelos 472 pacientes, e o número de recidivas detectadas em cada um, pôde-se avaliar o “rendimento” de cada exame diagnóstico (Tabela 9).

Tabela 9 - Número total estimado de exames de seguimento e relação com o número de recidivas diagnosticadas.

	Número total	Número de recidivas	Nº de exames necessários para detectar 1 recidiva
Dosagem de CEA	3.354,6	42	79,9
Exames de imagem do abdômen	2.378,3	21	113,3
Exames de imagem do tórax	2.043,5	14	146,0
Colonoscopia	1.286,7	2	643,35

A estratificação destes dados, de acordo com o sistema TNM, pode ser apreciado nas Tabelas 10, 11 e 12.

Tabela 10 – Número total estimado de exames de seguimento e relação com o número de recidivas diagnosticadas, para o estágio I.

	Número total	Número de recidivas	Nº de exames necessários para detectar 1 recidiva
Dosagem de CEA	902,1	1	902,1
Exames de imagem do abdômen	631,3	0	-
Exames de imagem do tórax	526,41	1	526,41
Colonoscopia	328,7	0	-

Tabela 11 – Número total estimado de exames de seguimento e relação com o número de recidivas diagnosticadas, para o estágio II.

	Número total	Número de recidivas	Nº de exames necessários para detectar 1 recidiva
Dosagem de CEA	1358,1	15	90,54
Exames de imagem do abdômen	904,35	6	150,72
Exames de imagem do tórax	744,35	3	248,11
Colonoscopia	509,4	0	-

Tabela 12 – Número total estimado de exames de seguimento e relação com o número de recidivas diagnosticadas, para o estágio III.

	Número total	Número de recidivas	Nº de exames necessários para detectar 1 recidiva
Dosagem de CEA	1108,6	26	42,63
Exames de imagem do abdômen	841,76	15	56,11
Exames de imagem do tórax	784,36	10	78,44
Colonoscopia	461,84	2	230,92

Considerando o valor de repasse do Sistema Único de Saúde para os exames em questão (ano 2010), pode-se ponderar sua efetividade pelo custo (Tabela 13).

Tabela 13 - Custo estimado com cada modalidade de exame de seguimento para cada recidiva diagnosticada, com base no valor de repasse do SUS.

	Custo(SUS)/exame	Custo / recidiva
Dosagem de CEA	R\$ 17,16	R\$ 1.371,08
Exames de imagem do abdômen	R\$ 37,95 (USG)	R\$ 12.845,89
	R\$ 276,72 (TC)	
Exames de imagem do tórax	R\$ 9,50 (Rx)	R\$ 2.804,43
	R\$ 136,41 (TC)	
Colonoscopia	R\$ 112,66	R\$ 72.479,81

O mesmo cálculo foi realizado utilizando como base a tabela de 1992 da Associação Médica Brasileira (AMB 1992), com valor do índice CH de R\$ 0,30.

Tabela 14 - Custo estimado com cada modalidade de exame de seguimento para cada recidiva diagnosticada, com base na tabela AMB 1992.

	Custo(AMB92)/exame	Custo / recidiva
Dosagem de CEA	R\$ 57,00	R\$ 4.552,67
Exames de imagem do abdômen	R\$ 100,50 (USG)	R\$ 27.187,56
	R\$ 542,00 (TC)	
Exames de imagem do tórax	R\$ 15,30 (Rx)	R\$ 5.089,79
	R\$ 271,00 (TC)	
Colonoscopia	R\$ 195,00	R\$ 125.453,25

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Cada vez mais, a análise de custos na prestação de assistência médica tem sido alvo de discussões especializadas, constituindo uma nova área de pesquisas, e um campo em crescente expansão e profissionalização.

Este evento torna-se mais nítido em patologias crônicas, com elevada prevalência, associadas a maior morbi-mortalidade e a tratamentos mais dispendiosos.

Nesse contexto, o câncer assume grande importância, sendo considerado atualmente um problema de saúde pública, por envolver diversos aspectos relacionados a prevenção primária, programas de rastreamento, diagnóstico, tratamento, e acompanhamento subsequente.

A discussão sobre o valor do seguimento de pacientes portadores de câncer colorretal tratados apresenta grande interesse, pela elevada incidência desta neoplasia, e grande contingente de pacientes envolvidos.

O presente estudo reuniu um número expressivo de casos de câncer de cólon e reto, tratados com intenção curativa e acompanhados, segundo protocolos bem definidos, dentro de um centro oncológico especializado.

Apesar de basear-se em dados extraídos diretamente do prontuário médico, foi possível obter informações consistentes e seguras, por envolver principalmente variáveis de interpretação clara, registradas adequadamente.

Durante o período entre os anos de 1990 e 2004, algumas mudanças ocorreram em todo o mundo no tratamento do câncer colorretal. O grupo de

pacientes recrutado neste estudo acompanhou estas inovações, além de outros protocolos de pesquisa desenvolvidos dentro da instituição. Apesar destas variações na assistência aos pacientes, não houve prejuízo no desenvolvimento dos objetivos propostos, já que não se trata da comparação de resultados de tratamentos em diferentes subgrupos, mas da análise histórica dos exames de seguimento de uma população tratada de câncer, no diagnóstico de recidivas.

A população de estudo foi acompanhada por um intervalo mediano de 5 anos. Este intervalo compreende o período previsto para o maior risco de ocorrência das recidivas. Pôde-se constatar que 79% das recidivas tiveram a primeira alteração nos indicadores do seguimento durante os 2 primeiros anos após a cirurgia. Além disso, a população sem recidivas foi seguida por um período mediano ainda maior, de 66,7 meses. Estas informações acrescentam segurança na representação fiel do evento de interesse, dentro do modelo de estudo desenvolvido.

Os casos de câncer de reto contribuem com mais da metade da casuística estudada (55%), porcentagem acima da esperada a partir de dados da distribuição populacional dos cânceres de cólon e reto. O câncer de reto sempre representou um capítulo a parte dentro do grupo de tumores do intestino grosso, em razão de algumas particularidades: limitações anatômicas para obtenção de margens radiais; diversos aspectos relacionados à preservação esfinteriana; e padrões mais variáveis de disseminação por via linfática. Vários avanços científicos vieram ao encontro dessas questões, resultando na necessidade de um maior nível de especialização técnica e tecnológica, e na tendência natural em concentrar estes casos em centros de referência.

O evento central deste estudo consiste na detecção de recidiva. Em relação à sua frequência, a principal variável de interesse na caracterização da população de estudo é a distribuição quanto ao estadiamento. Considerando-se a padronização do tratamento oferecido, o estadiamento representa o principal fator prognóstico para o risco de recorrência.

Os estádios I, II e III encontram-se bem representados, respectivamente 25,6%, 38,3% e 36,1% dos casos, favorecendo o aprofundamento da análise destes subgrupos.

A frequência de recidiva por estágio apresenta-se adequada, dentro do esperado para centros de referência em oncologia, em todo o mundo. O pequeno número de recidivas no grupo de pacientes no estágio I (2,4%) representa um achado importante, considerando o foco na análise da relação custo-benefício do seguimento.

Uma das propostas deste estudo consiste em sugerir esquemas de seguimento diferenciados, conforme o estadiamento, visando redirecionar os recursos dispensados com exames, para grupos de pacientes que apresentem um maior rendimento em termos de custo-efetividade. Este objetivo é justificado, obviamente, pelos custos envolvidos juntamente com a necessidade, cada vez mais presente, de gerenciamento e planejamento dos recursos em programas de assistência à saúde.

Não se trata simplesmente de uma discussão sobre economia de recursos financeiros, mas também sobre disponibilidade de estrutura física e recursos humanos. Há, atualmente, uma sobrecarga dos serviços médico-hospitalares, com a elevada demanda de pacientes sob seguimento, com consultas frequentes e os mais diversos exames complementares.

Primeiramente, é preciso esclarecer, com base na literatura, o que é considerado um esquema mais ou menos intensivo de seguimento. Para isso, é prudente retornar à discussão das principais metanálises deste assunto.

Pode-se discuti-las em conjunto, já que se basearam nos mesmos estudos prospectivos randomizados, e chegaram a conclusões semelhantes. Para facilitar, pode-se considerar uma das metanálises mais recentes, publicada por Tjandra et. al.²⁹.

Oito estudos randomizados foram incluídos para avaliação dos regimes de seguimento. Os exames complementares utilizados foram: dosagem sérica de CEA; radiografia de tórax; pesquisa de sangue oculto nas fezes; ultrassonografia de abdômen; tomografia computadorizada de abdômen; colonoscopia ou sigmoidoscopia.

A periodicidade recomendada para a dosagem de CEA nos grupos de seguimento mais intensivo variou entre 3-4 meses no primeiro e segundo anos; semestral no terceiro e quarto anos (até quinto ano em alguns estudos); e anual a partir daí.

A radiografia de tórax segue recomendações semelhantes em 2 estudos, porém com maior tendência à indicação semestral (1 estudo) e mesmo anual (5 estudos), desde o primeiro ano de seguimento.

Os exames de imagem do abdômen apresentam recomendações muito mais variáveis, incluindo diversas combinações de ultrassonografia e tomografia computadorizada, com periodicidades variáveis, basicamente a cada 6 meses. Em um dos estudos sequer foi incluída a indicação de exame de imagem do abdômen, no grupo de seguimento sob regime intensivo.

A colonoscopia seguiu periodicidade anual em 5 dos estudos, mas houve variação desde a periodicidade semestral, até a não inclusão deste exame no programa de seguimento.

Há, portanto, uma grande variação na indicação dos exames de seguimento, entre os grupos de regime intensivo. Mesmo assim, segundo Renehan et al.²⁰ foi possível demonstrar um ganho de sobrevida global de 9% – 13% nos pacientes submetidos a seguimento intensivo, com porcentagens semelhantes de recidivas nos dois grupos, porém com o diagnóstico 8,5 meses (IC95%, 7,6 – 9,4 meses) mais precoce no grupo sob seguimento intensivo.

Pode-se considerar o esquema de seguimento utilizado neste estudo como um regime intensivo, comparável aos grupos mais intensivos dos estudos citados.

Não há dúvida de que todos os exames envolvidos contribuem para o diagnóstico de recidivas, e que esta contribuição está relacionada de forma positiva com a maior periodicidade com que o exame é realizado. A questão central desta análise não se restringe a isto, mas procura esclarecer qual o papel de cada exame, considerando o seu rendimento na detecção de recidivas e o custo envolvido. Para aprofundar a discussão a este nível, foi preciso avaliar o rendimento de cada exame isoladamente, dentro do protocolo de seguimento adotado.

Entre os 472 pacientes, havia 121 casos de estágio I. Os exames de imagem de tórax e abdômen foram incluídos rotineiramente no seguimento destes pacientes.

A proposta de redução nos exames de seguimento no estágio I, pode ser facilmente explicada a partir da constatação do baixo índice de recorrência encontrado (2,4%). Após uma média de seguimento de 59,5 meses, apenas 3

recidivas foram diagnosticadas, sendo 1 por queixa clínica; 1 por elevação dos níveis séricos de CEA; e 1 caso devido ao achado de uma radiografia de tórax.

O esquema proposto para estes pacientes, comparativamente ao dos estádios II e III, envolve uma redução, para cada paciente, de 10 exames de imagem do abdômen e 10 exames de imagem do tórax, em um período de 5 anos. Mesmo com a utilização rotineira da ultrassonografia de abdômen e da radiografia de tórax, como métodos de imagem de escolha (pelo menor custo), e assumindo uma porcentagem de adesão presumível de 70%, a privação destes exames implicaria uma redução direta de custos da ordem de R\$ 33.215,00, para uma população de 100 pacientes seguidos durante 5 anos.

O uso destes recursos em programas de rastreamento populacional, para prevenção de câncer colorretal, corresponderia ao valor repassado pelo SUS, suficiente para realização de 295 colonoscopias.

Considerando o número estimado de 135 colonoscopias em pessoas acima de 50 anos, para diagnóstico de 1 caso de câncer colorretal invasivo²², poderíamos diagnosticar 2 casos novos desta neoplasia, direcionando os recursos economizados com radiografias de tórax e ultrassonografias de abdômen no estágio I, a programas populacionais de colonoscopia para pessoas acima de 50 anos. A idéia de investir em programas de rastreamento parece muito mais atraente, por estar associada à redução da incidência e ao tratamento em fase mais precoce, com menor morbimortalidade.

Não se trata de deixar de acompanhar o estágio I. O seguimento inclui vários outros benefícios, além da detecção precoce de recidivas, já descritos anteriormente. Seria tentador afirmar neste estudo que, com uma simples consulta e dosagem de CEA, poderiam-se ser detectados 2 das 3 recorrências, e provavelmente a terceira

dentro de poucos meses, sem prejuízo significativo em termos de sobrevida. No entanto, estes números não permitem traçar tais conclusões de maneira definitiva e, na realidade, a análise do subgrupo de recidivas do estágio I sempre envolve casuística pequena, estatisticamente pouco expressiva.

Esta questão se torna mais simples quando se entende que a discussão não se resume a restringir a realização de exames de seguimento no estágio I, mas sim realocar recursos para outros grupos de pacientes que se beneficiem mais, principalmente, quando é lembrada a escassez dos recursos em questão, não apenas financeiros, mas também humanos e estruturais.

Nos estádios II e III, mais da metade dos casos de recidiva (52,5%) tiveram alteração inicial na dosagem de CEA, enquanto 43,5 % apresentaram alteração inicial em exame de imagem (tórax e abdômen). No estudo prospectivo de Chau et al.³ dos 530 pacientes recrutados, após uma mediana de seguimento de 5,6 anos, foram diagnosticadas 155 recorrências (incluindo 8 casos de tumor metacrônico), sendo 29% por elevação do CEA e 32% por exame de imagem (tomografias computadorizadas de tórax e abdômen). Esta diferença encontrada no desempenho dos exames complementares exige alguns comentários.

O programa de seguimento adotado no estudo citado envolveu a realização de consultas e dosagem de CEA, a cada 3 meses no primeiro ano, 6 meses no segundo ano e anual a partir de então; tomografias de tórax e abdômen anuais, e colonoscopia também com periodicidade anual. Trata-se de estratégia nitidamente menos intensiva que a adotada no presente estudo, envolvendo provavelmente o diagnóstico mais tardio de recidivas, já em fase sintomática. Esta observação pode ser reforçada pela porcentagem muito mais elevada de diagnóstico de recidivas sintomáticas, a partir de

queixas ou achados de exame físico (42%, contra 21,7% no presente estudo). Outro achado interessante é que apenas 21,4% das recidivas foram passíveis de tratamento com intenção curativa (porcentagem menor que os 35,8% encontrados no presente estudo). Além disso, o fato de se tratar de um protocolo prospectivo de pesquisa, sem dúvida, implica um maior cuidado na coleta e registro de dados relativos aos sintomas desenvolvidos, principalmente se considerar-se que o objetivo primário envolvia a análise comparativa dos resultados de dois esquemas adjuvantes de quimioterapia diferentes.

Estes achados vão ao encontro da perspectiva favorável ao seguimento intensivo no diagnóstico precoce de recidivas em fase assintomática, com maior probabilidade de tratamento de resgate com finalidade curativa.

Segundo Rodriguez-Moranta²³, a análise de estudo prospectivo de 259 pacientes com câncer colorretal nos estádios II e III tratados, randomizados a seguimento simples (consultas periódicas com exames de laboratório incluindo dosagem de CEA) ou intensivo (igual ao simples, incluindo exames de imagem abdomino-pélvica e torácica, e colonoscopia) não demonstrou diferenças na sobrevida global após seguimento mediano de 49 e 45 meses, respectivamente para os dois grupos. Além disso, não houve diferenças na probabilidade de recorrência ou no tempo para o diagnóstico da recidiva. No entanto, a análise por subgrupos conforme o estadiamento TNM (estádio II x estágio III), demonstrou ganho de sobrevida a favor do seguimento com exames de imagem no estágio II (seguimento intensivo, 81,6 $\pm$ 2,1 meses; seguimento simples, 70,9 $\pm$ 4,0 meses; valor de $p = 0,02$). Não foi observada diferença de sobrevida nos dois esquemas de seguimento no estágio III (valor de $p = 0,44$).

No presente estudo, não houve diferença estatisticamente significativa na proporção de recidivas passíveis de tratamento curativo nos estádios II e III. Algumas considerações se fazem necessárias, em face dos resultados referentes ao estudo anteriormente descrito.

No estudo de Rodriguez-Moranta²³, a colonoscopia foi responsável pelo diagnóstico de 9 recidivas no grupo sob seguimento intensivo (26%), com boa taxa de resgate cirúrgico (8 delas passíveis de cirurgia) e, por conseguinte, implicações favoráveis em termos de sobrevida. Destas 9 recidivas, 7 ocorreram em pacientes do estágio II e, apenas 2, no estágio III. Os autores justificam o favorecimento do diagnóstico de recidivas por colonoscopia no estágio II, à maior sobrevida deste grupo de pacientes, com maior probabilidade do diagnóstico de tumores metacrônicos. De fato, 4 tumores metacrônicos foram diagnosticados no estágio II, e nenhum no estágio III.

O ponto central desta discussão reside no fato de a colonoscopia não ter sido incluída no grupo sob "seguimento simples". Caso incluísse este exame em ambos os braços, talvez, a diferença de sobrevida favorável ao seguimento intensivo no estágio II (e não no estágio III) não tivesse sido demonstrada. De fato, este estudo de Rodriguez-Moranta et al.²³ iniciou-se em 1997, alguns anos antes das recomendações da ASCO 2000, favoráveis à inclusão rotineira da colonoscopia no seguimento de pacientes com câncer colorretal tratado. Além disso, trata-se de um estudo prospectivo randomizado pequeno, com número reduzido de eventos, pouco expressivo para uma análise conclusiva de sobrevida.

Considerando a baixa frequência de tumores metacrônicos e recidivas intraluminais, há uma tendência nos últimos anos em aumentar o intervalo entre os

exames de colonoscopia de seguimento. Nos casos de tumores de reto, exames mais frequentes de retossigmoidoscopia podem ser repetidos a intervalos mais curtos, de acordo com a expectativa de maior risco de recidiva local²².

Outra questão, também relevante porém não explorada aqui, consiste no papel da colonoscopia na prevenção primária do câncer colorretal, através da polipectomia de adenomas. Já é fato bem estabelecido a redução na incidência do câncer colorretal em programas de rastreamento na população acima de 50 anos²².

Em relação ao CEA, sua contribuição em programas de seguimento está intimamente relacionada ao nível sérico adotado como valor de referência. Níveis de corte mais baixos estão associados a maior sensibilidade e menor especificidade. No presente contexto, isto se traduz no diagnóstico precoce, porém, com custos mais elevados associados à investigação aprofundada de casos falso-positivos.

É importante esclarecer que o protocolo de seguimento adotado não estabelecia, originalmente, os critérios para definir suspeita de recidiva com base no resultado da dosagem do CEA, e ficaram sujeitos a variações de interpretação individual. Nesta análise retrospectiva, o ponto de corte utilizado foi 3,5ng/ml; valor menos conservador que os habitualmente utilizados alguns anos atrás.

Portanto, pode-se esperar que, a partir da análise atual, tenha sido possível levantar a suspeita de recidivas inicialmente não consideradas naquela época e, por conseguinte, não abordadas como tal. Pode-se, por fim, afirmar que o benefício previsto pelo diagnóstico precoce destas recidivas, em termos de realização de cirurgias de resgate e ganho de sobrevida, não tenha sido aproveitado em sua plenitude. Dessa forma, através dos critérios atuais, talvez, se pudessem atingir resultados ainda mais favoráveis ao seguimento intensivo.

Considerando o custo reduzido da dosagem do CEA comparativamente aos outros exames de seguimento, a adoção de um esquema com menos exames de imagem, e com a aplicação de níveis mais baixos de CEA, como parâmetro de suspeita de recidiva, parece inicialmente uma alternativa interessante para redução de custos. Um estudo recente publicado por Tan et al.²⁸ sugere o valor de 2,2ng/ml como nível mais adequado para este fim, considerando um melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade no diagnóstico de recidiva (até 84%).

No entanto, apesar do acúmulo progressivo de evidências para a adoção de níveis mais reduzidos do CEA para diagnóstico da recidiva, não há ainda resultados definitivos sobre a implicação desta prática dentro de programas de seguimento. Uma informação fundamental para este fim está relacionada a: como se proceder ante a constatação de uma dosagem de CEA anormalmente elevada; quais exames confirmatórios devem ser solicitados; com qual periodicidade devem ser repetidos; e qual o intervalo de tempo esperado até a confirmação da recorrência e tratamento. É preciso entender que a sinalização positiva para suspeita de recidiva, mais precocemente pelo CEA em níveis mais baixos, pode, não necessariamente, estar associada a tratamento mais precoce, ganho de sobrevida, ou economia com exames de imagem. Há, ainda, preocupação com fatores emocionais relacionados ao aumento da população de pacientes com CEA anormal, sem diagnóstico da recidiva.

Apesar das controvérsias, sem dúvida, é grande a contribuição do CEA em programas de seguimento. Isto se torna mais claro a partir da constatação de que mais da metade (51,8%) das recidivas, neste estudo, apresentaram elevação do CEA como alteração inicial no seguimento. Deve-se valorizar ainda mais este dado

quando relacionado ao custo do exame, principalmente em comparação ao dos exames de imagem.

A diferença mais marcante encontra-se em relação aos exames de imagem do abdômen, que contribuíram com a detecção inicial de 25,9% das recidivas (21 casos). A estimativa de custo com exames de imagem de abdômen, para cada recidiva, foi 7 vezes maior que o encontrado para a dosagem de CEA. Se considerar-se que metade desses casos apresentava elevação concomitante do CEA, e restringir este cálculo apenas para o grupo com alteração inicial exclusiva nos exames de imagem de abdômen, o custo estimado para diagnóstico de cada recidiva seria, pelo menos, 14 vezes maior que para o CEA. Apenas 9 casos (11,1% das recidivas) apresentaram alteração inicial exclusiva nos exames de imagem do abdômen.

Os exames de imagem do tórax contribuíram com o diagnóstico de 17,3% dos casos de recidiva (14 casos); 10 casos sem alterações iniciais em outros exames. Apesar do número menos expressivo de recidivas diagnosticadas, a relação custo-efetividade foi muito abaixo da encontrada para os exames de imagem do abdômen, já que foi utilizada a radiografia de tórax como o método preferencial de imagem no seguimento do pulmão.

Questões relacionadas à acurácia na detecção de recidiva dos diversos métodos de imagem, bem como dos diferentes níveis de CEA, exigem estudos específicos. Este cenário apresentou grandes inovações durante e após o período deste estudo.

Não se devem subestimar os avanços atuais na qualidade dos métodos de imagem, para melhor caracterização de recidivas. Novas tecnologias vem se somar à avaliação integrada de imagens anatômicas e metabólicas de lesões suspeitas,

contribuindo de maneira contundente na propedêutica armada para o diagnóstico da recidiva, reestadiamento, planejamento terapêutico e melhor seleção dos casos para tratamento de resgate.

Ainda nesse sentido, avanços recentes no tratamento sistêmico compõem um novo cenário onde a abordagem multimodal encontra um campo promissor. Junto a isso, progressos na técnica cirúrgica, suporte anestésico e de cuidados intensivos no pós-operatório trouxeram uma contribuição definitiva na abordagem cirúrgica da doença metastática, em situações previamente não imagináveis.

Foi possível, na década de 2000, demonstrar de maneira objetiva, através de estudos de metanálise, o ganho de sobrevida associado ao diagnóstico precoce de recidivas e a seu tratamento. Isso tudo a partir de estudos prospectivos randomizados, realizados em um período em que não se dispunha dos recursos e conhecimentos atuais. Trata-se de um campo ainda não totalmente explorado. Novos estudos randomizados envolvendo populações maiores estão em andamento, e seus resultados são aguardados com otimismo (estudo multicêntrico europeu GILDA⁶; estudo multicêntrico COLOFOL³¹, incluindo serviços da Suécia, Dinamarca, Polônia e Uruguai; e o estudo FACS – www.facs.soton.ac.uk - sob coordenação do Reino Unido).

Apesar de toda expectativa em torno dos resultados destes novos estudos, permanece sempre alguma frustração relacionada a questões práticas para sua aplicação à nossa realidade. O modelo ideal de seguimento pós-operatório não depende apenas de sua eficácia em diagnosticar recidivas precocemente, mas também do custo envolvido, dentro do contexto socioeconômico e de assistência à saúde da população-alvo.

Dessa forma, não se pode ficar satisfeito em simplesmente aplicar modelos estrangeiros à nossa realidade, sem antes conhecê-la melhor. O presente estudo permite comparar os resultados do tratamento e seguimento de pacientes com câncer colorretal, em um centro oncológico no Brasil, com dados disponíveis de serviços de excelência em todo o mundo. Permite-nos, ainda, avançar em busca de soluções para problemas atuais, mais próximos à nossa realidade. Os resultados do presente estudo nos permitiu fazer algumas considerações:

- O acompanhamento de pacientes com câncer colorretal tratados com intenção curativa, com consultas periódicas, apresenta implicações diretas sob diferentes aspectos clínicos e psicológicos. Além disso, constitui uma oportunidade para o controle de qualidade do tratamento realizado pelo cirurgião.
- Regimes de seguimento intensivo, incluindo exames de imagem de tórax, abdômen, dosagem sérica de CEA e colonoscopia, estão associados ao diagnóstico mais precoce de recidivas, maior chance de tratamento cirúrgico de resgate e ganho de sobrevida global, no entanto, sua periodicidade provavelmente pode ser ajustada segundo o risco de recidiva baseado no estadiamento.
- Os principais exames associados ao diagnóstico de recidivas assintomáticas são os exames de imagem e a dosagem de CEA. Suas periodicidades, bem como o valor adotado como limite da normalidade para o CEA, ainda, necessitam de estudos específicos, considerando não apenas seu papel no diagnóstico de recidivas, mas também no custo direto e indireto associados, e implicações na sobrevida global.

- Conforme a disponibilidade de recursos, pode-se priorizar a realização de exames de imagem no seguimento de pacientes segundo o estadiamento.
- A dosagem de CEA apresenta menor custo comparativamente aos exames de imagem, com relação custo-efetividade mais favorável no diagnóstico de recidivas.
- Os dois primeiros anos constituem o período de maior ocorrência de recidivas. Neste período os exames apresentam maior valor diagnóstico e rendimento, justificando sua realização com maior frequência. Não se deve esquecer, no entanto, que as recidivas com maior intervalo livre de doença apresentam resultados mais favoráveis com o tratamento de resgate.
- A colonoscopia apresenta papel menos expressivo no diagnóstico de recidivas. No entanto, está associada ao diagnóstico de tumores metacrônicos em fase precoce, com conseqüente ganho de sobrevida nestes casos. Na ausência de achados positivos, aceita-se atualmente a realização de colonoscopia com intervalos de 1 ano para o primeiro exame de controle; 3 anos para o segundo; 5 anos para o terceiro e a cada 5 anos a partir de então.
- A avaliação das consequências do seguimento intensivo na qualidade de vida dos pacientes representa um novo desafio, e vem sendo abordado com grande rigor pelos principais estudos em andamento.
- Há grande expectativa de resultados ainda mais favoráveis ao seguimento intensivo, considerando os avanços diagnósticos e terapêuticos no manejo do câncer colorretal nos últimos anos.

Vários modelos de seguimento apresentam-se na literatura e, cada vez mais, pode-se notar que sugestões semelhantes se repetem na discussão dos resultados dos

diferentes estudos. No entanto, evidências definitivas são aguardadas a partir de estudos prospectivos randomizados com seguimento e população suficientes para permitir a análise consistente e comparação da sobrevida de subgrupos de pacientes. Para isso, é fundamental partir da análise histórica da experiência de cada centro, como aprendizado inicial e base para possibilitar o avanço na direção de esforços colaborativos multi-institucionais, caminho inevitável para o avanço do conhecimento nesta área.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Considerando-se a proposta inicial do presente estudo, pudemos concluir objetivamente que:

1. O esquema de seguimento utilizado mostrou-se eficaz no diagnóstico de recidivas assintomáticas.
2. A dosagem de CEA foi o método com melhor relação custo-benefício em todos os estádios.
3. O rendimento dos exames complementares aumentou de acordo com a progressão no estadiamento.
4. O esquema de seguimento utilizado apresentou relação custo-benefício desfavorável em estádios iniciais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Bergamaschi R, Amaud JP. Routine compared with nonscheduled follow-up of patients with "curative" surgery for colorectal cancer. **Ann Surg Oncol** 1996; 3:464-9.
- 2 Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, Vanhouwelingen HC, Habbema JDF, Vandevelde CJH. Follow-up of patients with colorectal-cancer: a meta-analysis. **Ann Surg** 1994; 219:174-82.
- 3 Chau I, Allen MJ, Cunningham D, et al. The value of routine serum carcino-embryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. **J Clin Oncol** 2004; 22:1420-9.
- 4 Earle CC, Chapman RH, Baker CS, et al. Systematic overview of cost-utility assessments in oncology. **J Clin Oncol** 2000; 18:3302-17.
- 5 Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. **BMC Cancer** 2003; 3:26.
- 6 Grossmann EM, Johnson FE, Virgo KS, Longo WE, Fossati R. Follow-up of colorectal cancer patients after resection with curative intent – the GILDA trial. **Surg Oncol** 2004; 13:119-24.
- 7 Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants .i. mortality from cancer and other diseases among Japanese in united states. **J Natl Cancer Inst** 1968; 40:43-68.

- 8 Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. **Cochrane Database Syst Rev** 2007; 24;(1):CD002200.
- 9 Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. **J Clin Oncol** 2006; 24:2137-50.
- 10 Koo LC, Mang OW, Ho JHC. An ecological study of trends in cancer incidence and dietary changes in Hong Kong. **Nutr Cancer** 1997; 28:289-301.
- 11 Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. **Arch Surg** 1995; 130:1062-7.
- 12 McMichael AJ, Giles GG. Colorectal cancer. **Cancer Surv** 1994; 20:77-98.
- 13 McMichael AJ, McCall MG, Hartshorne JM, Woodings TL. Patterns of gastrointestinal cancer in European migrants to Australia - the role of dietary change. **Int J Cancer** 1980; 25:431-7.
- 14 Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa/2010 incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2009.
- 15 Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma: randomized comparison with no follow-up. **Dis Colon Rectum** 1995; 38:619-26.
- 16 Ovaska J, Jarvinen H, Kujari H, Pertilla I, Mecklin JP. Follow-up of patients operated on for colorectal carcinoma. **Am J Surg** 1990; 159:593-6.

- 17 Hospital A.C. Camargo. **Padronização de condutas e rotinas terapêuticas: Departamento de Cirurgia Pélvica**. São Paulo: 2006. Adenocarcinoma de cólon; p.21.
- 18 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. **CA Cancer J Clin** 2005; 55:74-108.
- 19 Prati U, Roveda L, Cantoni A, et al. Radioimmunoassisted follow-up and surgery vs. traditional examinations and surgery after radical excision of colorectal cancer. **Anticancer Res** 1995; 15:1081-5.
- 20 Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. **Br Med J** 2002; 324:813-6.
- 21 Renehan AG, O'Dwyer ST, Whynes DK. Cost effectiveness analysis of intensive versus conventional follow up after curative resection for colorectal cancer. **Br Med J** 2004; 328:81-4.
- 22 Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after resection: a consensus update by the American Cancer Society and us multi-society task force on colorectal cancer. **CA Cancer J Clin** 2006; 56:160-7.
- 23 Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: A prospective, multicenter, randomized, controlled trial. **J Clin Oncol** 2006; 24:386-93.
- 24 Rosen M, Chan L, Beart RW, Vukasin P, Anthone G. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. **Dis Colon Rectum** 1998; 41:1116-26.

- 25 Saini A, Norman AR, Cunningham D, et al. Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil (5-FU) is as effective as 6 months of bolus 5-FU and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer. **Br J Cancer** 2003; 88:1859-65.
- 26 Scholefield JH, Steele RJ. Guidelines for follow up after resection of colorectal cancer. **Gut** 2002; 51:V3-5.
- 27 Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. **Eur J Surg Oncol** 2002; 28:418-23.
- 28 Tan E, Gouvas N, Nicholls RJ, Ziprin P, Xynos E, Tekkis P. Diagnostic precision of carinoembryonic antigen in the detection of recurrence of colorectal cancer. **Surg Oncol** 2009; 28:15-24.
- 29 Tjandra JJ, Chan MKY. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. **Dis Colon Rectum** 2007; 50:1783-99.
- 30 Virgo KS, Wade TP, Longo WE, Coplin MA, Vernava AM, Johnson FE. Surveillance after curative colon cancer resection: practice patterns of surgical subspecialists. **Ann Surg Oncol** 1995; 2:467-8
- 31 Wille-Jorgensen P, Laurberg S, Pahlman L, et al. An interim analysis of recruitment to the COLOFOL trial. **Colorectal Dis** 2009; 11:756-8

ANEXOS

Anexo 1 - Registro de Tumores Colorretais

					ID: __
1.	Nome				
2.	RGH				
3.	Idade ao diagnóstico (anos)				
4.	Sexo	(1) Masculino	(2) Feminino		
5.	Data de admissão				
6.	Queixa principal				
	(0) sem queixa	(1) dor	(2) sangramento	(3) muco nas fezes	
	(4) alteração hábito intestinal		(5) anemia/astenia	(6) emagrecimento	
	(7) abdome agudo	(8) tu/massa	(9) ign		
7.	Duração da queixa principal (meses)				
8.	Tumor primário				
	(1) cólon D	(2) transverso	(3) cólon E	(4) sigmóide	
	(5) reto	(6) polipose	(7) apêndice	(9) ign	
9.	Exame proctológico (para tumores de reto)				
	(0) não reto	(1) móvel	(2) semi-fixo	(3) fixo (9) ign	
10.	Distância em relação à linha pectínea (para tumores do reto) (888 – não reto; 999 – ign) (medida em cm) _____				
11.	Classificação	S	N	Ign	
	a. Esporádico.....	()	()	()	
	b. Padrão familiar.....	()	()	()	
	c. FAP.....	()	()	()	
	d. AFAP.....	()	()	()	
	e. Turcot.....	()	()	()	
	f. P. Jeghers.....	()	()	()	
	g. HNPCC (Amsterdam).....	()	()	()	
	h. Suspeita HNPCC (Bethesda).....	()	()	()	
	i. outra _____	()	()	()	
12.	Tratamento prévio à admissão no AC Camargo				
	(0) não	(1) cirurgia c/ ressecção do tumor sem doença	(2) cirurgia c/ ressecção do tumor com doença	(3) cirurgia sem ressecção do tumor	
	(4) QT	(5) RxT	(9) ign		
13.	Neoadjuvância (ou tratamento não cirúrgico exclusivo no AC Camargo) (0) não (1) QT (2) RxT (9) ign				
14.	Dose da Radioterapia neoadjuvante _____				
15.	Quimioterápicos neoadjuvantes (0) sem QT (1) 5-FU (2) ácido folínico (3) levamisole (8) outros (9) ign				

cont/ Anexo 1

16.	Quimioterapia neoadjuvante (0) sem QT (1) incompleta (2) completa	
17.	Data da cirurgia no AC Camargo (deixar em branco se não operado) Data _____	
18.	Cirurgia com preservação esfinteriana (0) não (1) colectomia (2) colectomia (3) PCT parcial total (4) RA (5) (6) Ressecção local endoscópica Ampliada/Exente razão (7) Ressecção aberta/transanal (8) LE (9) ign	
19.	Peritonectomia (0) não (1) parcial sem QT (2) parcial com QT (4) completa sem QT (5) completa com QT (9) ign	
20.	Cirurgia sem presevação esfinteriana (0) não (1) colectomia (2) colectomia total (3) PCT parcial (4) (5) APP (6) res.ampliada/exenteração (9) ign Hartmann	
21.	Construção da bolsa (0) não (1) J Ileal c/ 7 cm (2) J Ileal c/ 15 cm (3) colônica (4) Ileostomia continente (8) outra (9) ign	
22.	Anastomose a. Manual..... b. circular 25..... c. circular 29..... d. circular 31..... e. circular 33..... f. linear 30..... g. linear 55..... h. linear 60..... i. linear cortante.....	S N Ign () () () () () () () () () () () () () () () () () () () () () () () () () () ()
23.	Cirurgia vídeo-assistida (0) não (1) sim	
24.	Estomas (0) não (1) Ileostomia (2) Colostomia (3) Ileostomia definitiva temporária temporária (4) Colostomia (5) Bricker (6) Colostomia (9) ign definitiva úmida	
25.	Caráter da operação (impressão clínica) (0) não operado (1) curativa (2) paliativa (9) ign	
26.	Banco de tumores (0) sem amostra (1) tumor (2) sangue (3) tecidual (9) ign	

cont/ Anexo 1[illegible]

cont/ Anexo 1

44.	Complicações clínicas (PO até 30 dias)	S	N	Ign	
	^a Respiratória.....	()	()	()	
	b. Cardiovascular.....	()	()	()	
	c. Neurológica.....	()	()	()	
	d. Urológica.....	()	()	()	
	e. Outras.....	()	()	()	
45.	Complicações cirúrgicas (PO até 30 dias)	S	N	Ign	
	^a Sangramento.....	()	()	()	
	b. Fístula.....	()	()	()	
	c. Íleo prolongado.....	()	()	()	
	d. Infecção.....	()	()	()	
	e. Suboclusão/obstrução tratamento clínico.....	()	()	()	
	f. Suboclusão/obstrução tratamento cirúrgico.....	()	()	()	
	g. Deiscência.....	()	()	()	
	h. Outra.....	()	()	()	
46.	Data da alta (deixar em branco se não operado)				
	Data.....				
47.	Adjuvância				
	(0) não (1) QT (2) RxT (9) ign				
48.	Dose da Radioterapia adjuvante.....				
49.	Quimioterápicos adjuvantes				
	(0) sem (1) 5-FU (2) ácido folínico (3) levamisole				
	QT				
	(8) outros (9) ign				
50.	Quimioterapia adjuvante				
	(0) sem (1) incompleta (2) completa				
	QT				
51.	p53 (000 – negativo; 888 – não realizado; 999 – ign) (valor) %				
52.	BAX (000 – negativo; 888 – não realizado; 999 – ign) (valor) %				
53.	Bcl2 (000 – negativo; 888 – não realizado; 999 – ign) (valor) %				
54.	Timidilato Sintetase (000 – negativo; 888 – não realizado; 999 – ign) (valor) %				
55.	Hmlh1 (0) negativo (1) positivo (8) não realizado				
				(9) ign	
56.	hMSH2 (0) negativo (1) positivo (8) não realizado				
				(9) ign	
57.	HMLH6 (0) negativo (1) positivo (8) não realizado				
				(9) ign	

Cont/ Anexo 1

58.	DPD (000 – negativo; 888 – não realizado; 999 – ign) (valor)_____%	
59.	Fenótipo RR (0) LMI (1) HMI (8)não realizado (9)ign	
60.	Microsatélite BAT (0) estável (1) instável (8)não realizado 26 (9)ign	
61.	Variável 1(____) (000 – negativo; 888 – não realizado; 999 – ign) (valor)_____%	
62.	Variável 2(____) (000 – negativo; 888 – não realizado; 999 – ign) (valor)_____%	
63.	Variável 2(____) (000 – negativo; 888 – não realizado; 999 – ign) (valor)_____%	
64.	Primeira recidiva S N Ign a. Pélvica..... () () () b. Parede abdominal..... () () () c. Peritônio..... () () () d. Anastomose..... () () () e. Linfonodo..... () () () f. Outra local _____ () () () g. Fígado..... () () () h. Pulmão..... () () () g. Osso..... () () () h. Outro _____ () () ()	
65.	Data da recidiva (deixar em branco se não operado) Data_____	
66.	Diagnóstico da recidiva (0) sem recidiva (1) queixa clínica (2) exame de imagem (3) aumento de CEA (4) aumento de CA19.9 (5) laparotomia por qq indicação (8) outro _____ (9) ign	
67.	Tratamento da recidiva (0) sem recidiva (1) cirurgia (2) quimioterapia (3) radioterapia	
68.	Caráter tratamento da recidiva (0) sem recidiva (1) curativa (2) paliativa (9) ign	

69. Status:

(1) VSED

(2) VCED

(3) VSOE

(4) MOCA

(5) MO s/ CA

(6) MO SOE

(7) Perdido de vista

Data ultima informação	Status	Data ultima informação	Status

Ap Revisão de Lâminas: _____

Ap Biópsia: _____

Ap Peça: _____

Anexo 2 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 18 de Dezembro de 2008.

Ao
Dr. Fábio de Oliveira Ferreira

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1176/08
"Custo-benefício do seguimento de pacientes tratados de câncer colorretal".

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Antonio Prudente - Hospital A.C. Camargo, em sua última reunião de 09/12/2008, **aprovaram** a realização do estudo em referência e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa envolvendo Seres Humanos;
- Termo de compromisso do pesquisador com resoluções do CNS;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Orçamento financeiro detalhado;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Cirurgia Pélvica.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,


Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa