

ADENOCARCINOMA DO RETO - ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR EM 43 CASOS

Rectum adenocarcinoma - multidisciplinary approach in 43 cases

BENEDITO MAURO ROSSI¹ WILSON T. NAKAGAWA¹ RICARDO C. FOGAROLI²
ADEMAR LOPES³

Os autores apresentam resultados de tratamento em 43 pacientes portadores de adenocarcinoma do reto, utilizando uma abordagem multidisciplinar com radioterapia, cirurgia e quimioterapia. Todos os casos receberam radioterapia pré-operatória com dose variando de 4000 cGy a 4500 cGy, associada a quimioterapia com 5 Fluorouracil (5FU) endovenoso (35 casos) ou endorretal (8 casos). Todos os casos foram submetidos a cirurgia curativa entre 4 a 6 semanas após o término da radioterapia. No pós-operatório, 38 pacientes (88,4%) receberam quimioterapia sistêmica adjuvante, tendo como droga básica o 5FU. Todos os pacientes foram seguidos por um período mínimo de 5 anos, com 22 (51,2%) vivos e assintomáticos, 1 (2,3%) falecido por infarto agudo do miocárdio, sem doença em atividade, 9 (20,9%) falecidos pela doença, com recidiva pélvica, e 11 (25,6%) falecidos com disseminação à distância.

Unitermos: Adenocarcinoma do reto - radioterapia -
quimioterapia - cirurgia.

Keywords: Rectum adenocarcinoma - radiation therapy -
chemotherapy - surgery.

Trabalho realizado no Depto de Cirurgia Pélvica e no Depto de Radioterapia do Hospital A. C. Camargo - São Paulo.

1 - Médico Titular do Depto de Cirurgia Pélvica.

2 - Médico Titular do Depto de Radioterapia.

3 - Diretor do Depto de Cirurgia Pélvica.

Introdução

A incidência anual de neoplasias do reto nos Estados Unidos é calculada em 45 mil novos casos por ano, sendo que, já ao diagnóstico, mais da metade dos pacientes apresenta fatores de alto risco para o desenvolvimento de metástases e de falha local na pelve (3, 17). Além disso, considerando-se a topografia intrapélvica do reto médio e baixo, existe uma limitação anatômica para as disseções cirúrgicas laterais, anterior e posterior.

A taxa de falha local após cirurgia para tumores do reto médio e baixo pode chegar até a 50% em casos com lesões infiltrativas e linfonodos comprometidos (2,13).

Vários estudos mostram que o uso da radioterapia, pré ou pós-operatória, aumenta a taxa de controle local da doença (7, 14, 15).

Os primeiros estudos mostrando os resultados da radioterapia no câncer retal, com avaliações macroscópica e microscópica do tumor e dos tecidos adjacentes, evidenciavam uma

Endereço para correspondência: Dr. Benedito Mauro Rossi - Depto de Cirurgia Pélvica - Hospital A. C. Camargo - R. Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

redução da lesão, chegando até a acontecer uma reparação da mucosa do órgão (18, 20).

Além do controle local, outro objetivo da abordagem multidisciplinar é aumentar a sobrevida dos pacientes (2). O risco de metástases e recidivas locais está relacionado ao estadiamento, assim sendo pacientes com lesões não-infiltrativas e linfonodos não-metastáticos têm uma sobrevida em 5 anos em torno de 90%, ao passo que os casos com lesões infiltrativas e linfonodos metastáticos não passam dos 40% (6). Assim sendo, a quimioterapia sistêmica adjuvante tem como principal objetivo melhorar os índices de sobrevida nos pacientes com maior risco de disseminação.

Material e métodos

Foram analisados retrospectivamente 43 pacientes portadores de adenocarcinoma do reto médio e baixo, entre 1984 e 1989, tratados com uma abordagem multidisciplinar utilizando radioterapia, cirurgia e quimioterapia.

O tratamento pré-operatório consistiu em radioterapia utilizando acelerador linear de 4Mev, com dose total de 4000 cGy, doses diárias de 200 cGy, 5 vezes por semana (20x200 cGy) em 35 casos (81,4%), e com dose total de 4500 cGy, doses diárias de 180cGy, 5 vezes por semana (25x180 cGy) em 8 casos (18,6%). A técnica empregada era de 3 campos pélvicos, 1 posterior e 2 laterais paralelos opostos, englobando a lesão com uma margem de segurança de 3cm a 5cm, e a drenagem linfática pélvica.

Ainda no pré-operatório foi utilizada quimioterapia com 5 Fluorouracil (5FU) endovenoso, bolus, na dosagem de 360mg por metro quadrado de superfície corpórea (m²-sc), 2 vezes por semana, durante a radioterapia, em 35 casos (81,4%), e 5FU endorretal, diluído em 100ml de solução fisiológica, na mesma dosagem e posologia, durante a radioterapia, em 8 casos (18,6%).

A cirurgia com intenção curativa foi realizada em todos os pacientes, de 4 a 6 semanas após o término da radioterapia.

O tratamento pós-operatório com quimioterapia era ini-

ciado antes da alta do paciente, que recebia 2 doses de 5FU, na mesma dosagem do pré-operatório, na primeira semana. Após a alta, 35 casos (81,4%) receberam mensalmente de 1 a 4 ciclos de quimioterapia endovenosa sistêmica, composta por 5FU 360mg/m²-sc, ciclofosfamida 360mg/m²-sc, metotrexate 18mg/m²-sc e vincristina 1mg. Três casos (7%) receberam por 2 a 6 meses 5FU semanal 600mg/m²-sc e mitomicina mensal 10mg/m²-sc. Cinco pacientes não fizeram quimioterapia adjuvante.

Resultados

A média de idade desta série foi de 52,6 anos, com 23 casos (53,5%) entre 50 e 70 anos. Houve um predomínio do sexo feminino, com 30 (69,8%) mulheres e 13 (30,2%) homens. Trinta e cinco pacientes (81,4%) eram da raça branca.

Após o tratamento neo-adjuvante, ou pré-operatório, 33 pacientes foram passíveis de reavaliação locorregional de resposta, sendo que na retossigmoidoscopia rígida 21 (48,8%) apresentaram resposta clínica parcial (entre 50% e 99%), 10 (23,3%) com ausência de resposta (menor que 50%) e 2 (4,6%) com progressão da doença.

As cirurgias realizadas foram: amputação abdomino-perineal em 33 casos (76,8%), ressecção anterior em 8 casos (18,6%) e exenteração pélvica total em 2 casos (4,6%).

A tabela 1 mostra o resultado do exame anatomopatológico pós-cirúrgico, com relação ao tumor primário. Um caso (2,3%), apesar do exame clínico pré-operatório mostrar lesão macroscópica residual, não apresentou tumor residual na microscopia do exame anatomopatológico pós-operatório. Com relação ao grau de diferenciação, 30 pacientes (69,8%) apresentavam lesões bem-diferenciadas, 11 (25,6%) lesões moderadamente diferenciadas e 2 (4,6%) não foram avaliados quanto a esse aspecto. Todos os pacientes foram seguidos por um período mínimo de 5 anos, sendo que 22 (51,2%) estão vivos e assintomáticos, 1 (2,3%) faleceu por complicação de um infarto agudo do miocárdio, 9 (20,9%) faleceram com recidiva local e 11 (25,6%) faleceram com metástases viscerais, sendo 8 casos (18,7%) para fígado, 1 (2,3%) para pulmão, 1 (2,3%) para fígado e pulmão e 1 (2,3%) para cérebro. A tabela 2 mostra o período de tempo entre a cirurgia e a falha, para os pacientes que faleceram pela doença. A tabela 3 mostra as características anatomopatológicas dos tumores de acordo com a evolução dos pacientes.

Discussão e conclusão

A radioterapia pré ou pós-operatória tem se mostrado importante na melhora dos índices de recidiva local em câncer do reto, porém alguns autores sugerem que também tenha

Tabela 1 - Avaliação da lesão retal no exame anatomopatológico pós-operatório

Tumor	Número de casos
ausente	1 - 2,3%
invasão mucosa	3 - 7,0%
invasão muscular	9 - 20,9%
extra-retal	30 - 69,8%
total	43 - 100%

Tabela 2 - Período entre a cirurgia e a falha do tratamento para os pacientes que faleceram pela doença

Tempo (meses)	Recidiva pélvica	Metástase
até 12	2 - 4,7%	3 - 7,0%
13-24	1 - 2,3%	1 - 2,3%
25-36	1 - 2,3%	2 - 4,7%
37-48	3 - 7,0%	3 - 7,0%
49-60	1 - 2,3%	1 - 2,3%
mais que 60	1 - 2,3%	1 - 2,3%
total	9 - 20,9%	11 - 25,6%

uma influência na sobrevida desses pacientes (8). Há uma tendência na indicação do tratamento pré-operatório (8, 9, 16). Uma das vantagens da radiação pré-operatória se relaciona ao menor índice de complicações actínicas relativas à bexiga e ao intestino delgado; em contrapartida, impossibilita um estadiamento adequado no exame anatomopatológico pós-operatório.

A dose total de radioterapia pré-operatória preconizada atualmente por vários autores está entre 4500 cGy e 5040 cGy, com a utilização de esquemas mais agressivos de quimioterapia associados a radiação (8). Em alguns estudos, essa associação tem por objetivo, além de tentar diminuir as taxas de recidiva local, preservar a função esfinteriana de pacientes que sem o tratamento neo-adjuvante seriam candidatos à amputação do reto (11,12). Há protocolos ainda em fase de análise e com tempo de acompanhamento dos pacientes ainda pequeno para se estabelecer uma mudança de conduta para os casos com resposta completa do tumor retal. Além disso, são esquemas terapêuticos agressivos, com vários efeitos colaterais locais e sistêmicos, devendo haver um acompanhamento muito rigoroso dos pacientes em tratamento.

Nesta série, a dose total de radiação utilizada foi mais baixa que as preconizadas pelas séries mais recentes, e a quimio-

terapia com 5FU no esquema utilizado no pré-operatório tem baixa toxicidade.

Não houve resposta clínica completa na avaliação pré-operatória após quatro semanas do término da radioterapia, porém, um caso não apresentou tumor no exame anatomopatológico da peça cirúrgica. Além disso, houve um número expressivo de casos com resposta parcial do tumor retal. Esses resultados mostram que, apesar do esquema terapêutico pouco agressivo utilizado nesta série, existe uma sensibilidade importante desse tipo de tumor a radioterapia e quimioterapia, podendo trazer benefícios tardios aos casos tratados.

Com relação ao tratamento cirúrgico utilizado nesta série, o pequeno número de casos submetidos a preservação esfinteriana pode ser explicado pela extensão local das lesões retais na maioria dos casos, com invasão extra-retal de outros órgãos e/ou estruturas, além de sua localização próxima ao canal anal. A exenteração pélvica é uma opção cirúrgica que deve ser levada em consideração em casos selecionados (4,19). Estudos recentes descrevem a exenteração pélvica modificada, preservando o esfíncter anal com anastomoses ultrabaixas, ou preservação da função urinária, através da ressecção apenas da próstata e anastomose uretral, ou ainda confecção de uma neobexiga ileal e preservação do trigono vesical (5).

O tratamento quimioterápico adjuvante, ou pós-operatório, com utilização basicamente de 5FU associado ao leucovorin e ácido folínico por período que varia de 6 meses a 1 ano, mostra resultados significativos no intervalo livre de doença e na sobrevida de pacientes portadores de adenocarcinoma do reto submetidos a cirurgia curativa (1).

Nesta série, a quimioterapia utilizada está fora de uso atualmente, além de ter sido empregada por um período de tempo considerado insuficiente por alguns autores (1). Levando em conta a extensão das lesões encontradas nesta série e o tratamento adjuvante utilizado, os resultados obtidos estão compatíveis aos encontrados por outros autores (2, 8, 13, 19).

Atualmente, existe um novo protocolo prospectivo em

Tabela 3 - Características anatomopatológicas dos tumores de acordo com a evolução dos pacientes *

Paciente	Linfonodos		Diferenciação		Embolização linfática		Invasão
evolução	positivos	negativos	boa	moderada	positiva	negativa	extra-retal
vivo	5 - 22,7%	17 - 77,3%	17 - 77,3%	5 - 22,7%	7 - 31,8%	15 - 68,2%	14 - 63,6%
recidiva	5 - 55,6%	4 - 44,4%	7 - 77,8%	2 - 22,2%	4 - 44,4%	5 - 55,6%	8 - 88,9%
metástase	3 - 27,3%	8 - 72,7%	6 - 54,5%	4 - 45,5%	6 - 54,5%	5 - 54,5%	8 - 72,7%
total	13	29	30	11	17	25	30

* excluído um caso com resposta completa no exame anatomopatológico

andamento (10), utilizado para pacientes portadores de adenocarcinoma do reto, onde o objetivo é, além da avaliação de resultados de sobrevida, o acompanhamento de casos

submetidos a neo-adjuvância com resposta completa, deixando a cirurgia apenas para a falha local. Estes resultados serão objeto de publicação posterior.

Summary

The authors results of treatment in 43 patients with rectum adenocarcinoma using a multidisciplinary approach with radiation therapy, surgery and chemotherapy. All cases were submitted to preoperative radiation therapy, with total dose among 4000 cGy and 4500 cGy, associated to chemotherapy with 5 Fluorouracil (5FU) intravenously (35 cases) or intrarectal (8 cases). All cases were submitted to curative surgery, performed among 4 to 6 weeks after the end of radiation therapy. The postoperative adjuvant chemotherapy was performed in 38 cases (88,4%), basically using 5FU. The follow-up was done in all cases a minimum period of 5 years, with 22 patients (51,2%) alive without disease, 1 (2,3%) death due to heart failure without disease, 9 (20,9%) deaths due to local recurrence and 11 (25,6%) deaths due to metastases.

Referências bibliográficas

- 1 - BLEIBERG, H. - Adjuvant chemotherapy in cancers of the colon and rectum. *Rev Prat.*, 44:2721-6, 1994.
- 2 - CASS, A. W.; MILLION, R. R.; PLAFF, W. W. - Patterns of recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer*, 37:2861-5, 1976.
- 3 - COIA, L. R.; HANKS, G. E. - The role of adjuvant radiation in the treatment of rectal cancer. *Sem Oncol.*, 18: 571-82, 1991.
- 4 - CURLEY, S. A. et al. - Extended resection for locally advanced colorectal carcinoma. *Am J Surg.*, 163:553-8, 1992.
- 5 - FUHRMAN, G. M.; TALAMONTI, M. S.; CURLEY, S. A. - Sphincter-preserving extended resection for locally advanced rectosigmoid carcinoma involving the urinary bladder. *J Surg Oncol.*, 50:77-80, 1992.
- 6 - HEALD, R. J.; CHIR, K.; KARANJIA, N. D. - Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg.*, 16:848-57, 1992.
- 7 - HIGGINS, G. A. et al. - Preoperative radiotherapy for colorectal cancer. *Ann Surg.*, 181:624-30, 1975.
- 8 - MINSKY, B. D. et al. - The efficacy of preoperative 5-Fluorouracil, high-dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Cancer*, 71:3486-92, 1993.
- 9 - MOHIUDDIN, M.; MARKS, G. - Patterns of recurrence following high-dose preoperative radiation and sphincter-preserving surgery for cancer of the rectum. *Dis Colon Rectum*, 36:117-26, 1993.
- 10 - NAKAGAWA, W. T. et al. - Adenocarcinoma do reto - doença locorregional - estudo prospectivo não-randomizado. *Âmbito Hospitalar*, 5:20-8, 1994.
- 11 - PAPILLON, J. - New prospects in the conservative treatment of rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 27:695-700, 1984.
- 12 - PAPILLON, J. - Present status of radiation therapy in the conservative management of rectal cancer. *Rad Oncol.*, 17:275-83, 1990.
- 13 - RICH, T. et al. - Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer*, 52:1317-29, 1983.
- 14 - RIDER, W. D. et al. - Preoperative irradiation in operable cancer of the rectum - report of the Toronto trial. *Can J Surg.*, 20:335-8, 1977.
- 15 - ROSWIT, B.; HIGGINS, G. A.; KUHN, R. J. - Preoperative irradiation for carcinoma of the rectum and rectosigmoid colon: a National Veterans Administration Randomized Study. *Cancer*, 35:1597-602, 1975.
- 16 - SARASHIMA, H. et al. - Effects of preoperative radiotherapy on rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 33:1017-25, 1990.
- 17 - SILVERBERG, E.; LUBERA, J. A. - Cancer statistics 1989. *Ca*, 39:1-20, 1989.
- 18 - STEAMS, M. W.; DEDDISH, M. R.; QUAN, S. H. - Preoperative radiation therapy for cancer of the rectum. *Surg Gynecol Obstet.*, 109:225-9, 1959.
- 19 - TAKAGI, H. et al. - Total pelvic exenteration for advanced carcinoma of the lower colon. *J Surg Oncol.*, 28: 59-62, 1985.
- 20 - TEPPER, M. et al. - Preoperative irradiation in rectal cancer. *Am J Roentgene*, 102:587-95, 1968.