

RADIOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA NO CÂNCER DE RETO

FRANCISCO LOPES-PAULO¹

¹ *Professor Titular de Coloproctologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil*

LOPES-PAULO F. Radioterapia Pré-Operatória no Câncer de Reto. *Rev bras Coloproct*, 2005;25(2):165-167.

Resumo: Altos índices de recidiva loco-regional nos portadores de câncer do reto estimularam a busca de terapias complementares. A partir da década de 60, a radioterapia neo-adjuvante começou a ganhar espaço no sentido de reduzir a recidiva local e aumentar a sobrevida desses pacientes. Recentemente vários trabalhos têm mostrado a importância da associação da quimioterapia e excisão total do mesorreto à radioterapia no mesmo sentido. Os resultados de estudos prospectivos amplos são aguardados para determinar o exato papel dessas associações.

Descritores: radioterapia, pré-operatória, reto, câncer, recidiva, sobrevida

INTRODUÇÃO

A cirurgia para tratamento do câncer de reto, desde os seus primórdios, tem sido acompanhada por altos índices de recidiva loco-regional, com conseqüente queda na qualidade de sobrevida dos pacientes. A dor pélvica grave, infecção e sangramento são complicações freqüentes dessa recidiva, que também é causa direta de óbito em um número significativo de pacientes.

Esses fatos estimularam a busca de terapias complementares, que viessem a melhorar o resultado das cirurgias de ressecção desses tumores. A radioterapia tem sido utilizada há décadas como método terapêutico para o tratamento do câncer de reto. Desde o início de seu emprego, observou-se que esse método não era capaz de promover a cura da lesão, pois o adenocarcinoma de reto apresenta resposta variável ao seu emprego. Isso desestimulou o seu uso como terapêutica inicial no tratamento do câncer de reto, ficando o método reservado para emprego pós-operatório em casos localmente avançados.

A partir da década de 60, o uso da radioterapia pré-operatória (neoadjuvante) começou a ser difundido por apresentar vantagens biológicas, capazes de

aumentar o potencial de cura das ressecções. As células irradiadas sofrem alterações genéticas e metabólicas, que culminam em sua morte durante o processo de divisão celular. Células bem nutridas e oxigenadas são três vezes mais sensíveis aos efeitos da radiação do que células hipóxicas^{1,2}, o que confere uma vantagem adicional à radioterapia pré-operatória, quando os tecidos ainda estão íntegros e bem vascularizados.

A radioterapia pré-operatória atua sobre o tumor, diminuindo a população de células tumorais viáveis³, assim como é capaz de eliminar grupos de células tumorais presentes nos tecidos peri-retais, nos vasos linfáticos e linfonodos satélites à lesão. Dessa forma pode levar a diminuição do volume tumoral e regressão do estadiamento anátomo-patológico do tumor, tornando operáveis lesões que inicialmente pareciam clinicamente irressecáveis⁴. Seu uso pode aumentar a margem de segurança circunferencial, esterilizando oncológicamente os tecidos peri-retais, assim como pode atuar na margem distal, tornando operáveis por ressecção anterior, tumores que inicialmente seriam tratáveis por ressecção abdomino-perineal⁵. Deve-se ressaltar que essa mudança de conduta deve-se principalmente à diminuição das

dimensões do tumor, permitindo o acesso cirúrgico a pequenas margens cirúrgicas distais, suficientes para o restabelecimento do trânsito, e não à utilização de áreas previamente ocupadas pelo tumor para a realização da anastomose.

Os primeiros estudos utilizavam baixas doses de radiação, em torno de 2000 cGy, aplicados em uma semana, sendo os pacientes operados na semana seguinte ⁶. Esses estudos demonstravam melhor sobrevida dos pacientes tratados por radioterapia pré-operatória quando comparados aos pacientes submetidos apenas a cirurgia (43% X 27%). Estudos subsequentes desse mesmo centro não conseguiram comprovar essa melhora na sobrevida, embora demonstrassem diminuição dos índices de recidiva local ⁷.

Recentes resultados de estudos multicêntricos realizados na Suécia indicam que a radioterapia de alta dosagem e curta duração (3500 cGy / 1 semana), seguidos pela ressecção do tumor dentro de uma semana do término da irradiação, tem sido benéfica em lesões de todos os estágios. Essa modalidade comprovou não só a diminuição das taxas de recidiva local, como o aumento do índice de sobrevida ⁸.

Nos países de língua inglesa, a radioterapia neoadjuvante de alta dosagem começou a ser empregada em larga escala, a partir da década de 70, com doses de 4500 a 5000 cGy fracionadas em períodos de 4 a 6 semanas, sendo a ressecção realizada entre 4 e 6 semanas após o término da radioterapia ⁹. Essa modalidade tem sido eficaz em reduzir a massa tumoral e promover a regressão do estágio tumoral, sendo particularmente útil em tumores invasivos, fixos e pouco diferenciados, tornando ressecáveis tumores inicialmente considerados clinicamente inoperáveis, aumentando ainda a sobrevida e reduzindo a recidiva local ¹⁰.

Um dos maiores estudos prospectivos em radioterapia pré-operatória vem sendo conduzido pela universidade de Washington em St. Louis há mais de 25 anos. Nele, dois protocolos de radioterapia são utilizados de acordo com as características do tumor, ambos com dose biológica semelhante.

No primeiro protocolo, pacientes com tumores supostamente invasivos, que não estão firmemente aderidos a estruturas vizinhas e que são bem diferenciados, são submetidos a radioterapia pré-operatória, em dose de 2000 cGy, aplicados em doses fracionadas por cinco dias e operados no início da semana seguinte ao término da irradiação. O segundo

protocolo destina-se a tumores mais agressivos, histologicamente pouco diferenciados ou firmemente aderidos a estruturas adjacentes. Este consiste na aplicação de 4500 cGy, fracionados em 25 doses, por um período de 5 semanas, sendo a ressecção realizada entre 6 e 7 semanas após o término da radioterapia.

Esse último protocolo permite uma regressão acentuada dos tumores, tanto do ponto de vista do estágio, quanto do volume tumoral. O período de seis a sete semanas entre a radioterapia e a ressecção permite a ação máxima da radiação, que ainda atua nessa fase, sem no entanto permitir que as células tumorais voltem a se replicar com velocidade. Além do mais, permite que as alterações agudas da radiação nos tecidos sadios regridam, diminuindo a probabilidade de complicações a elas relacionadas. Nota-se ainda que não houve aumento de complicações relacionadas à cicatrização e à anastomose relacionadas à radioterapia, ressaltando-se que, para tanto, o coto proximal da anastomose não deve ser irradiado, devendo-se levar o sigmóide sadio até a pelve, o que requer muitas vezes o abaixamento do ângulo esplênico do cólon. Esse período de espera, além das vantagens mencionadas, não é suficiente para que ocorra fibrose secundária à radiação, permitindo a realização da ressecção sem dificuldades adicionais.

Os resultados a longo prazo desse estudo demonstraram um significativo aumento da sobrevida, além de diminuir acentuadamente a recidiva local. Um fato interessante foi a similaridade na sobrevida dos pacientes com tumores Dukes B e C, indicando que, quando a radioterapia neoadjuvante é utilizada, talvez a determinação do acometimento linfonodal no pré-operatório fosse menos crítica. Porém, um relato mais recente daquela instituição, mostrou uma redução significativa da sobrevida do estágio C quando comparado ao B ¹².

Os resultados desse estudo estão resumidos na Tabela-1.

COMENTÁRIOS

Os estudos aqui relatados mostram resultados inequívocos quanto à eficácia da radioterapia neoadjuvante em reduzir a recidiva local e aumentar a sobrevida dos pacientes portadores de adenocarcinoma dos terços médio e inferior do reto.

Devemos lembrar que a radioterapia apresenta efeitos colaterais, agudos e crônicos, em geral

Tabela 1 – Resultados do estudo da universidade de Washington.

Resultados	% de pacientes 2000 cGy + ressecção	% pacientes 4500 cGy + ressecção
Sobrevida 5 anos	81	73
Sobrevida 5 anos (excluindo lesões incuráveis)	85	86
Recidiva local	0	1,8

relacionados com a dose total de radiação aplicada. É útil para os serviços que empregam essa modalidade de terapia, ter dois protocolos, um de baixa e outro de alta dosagem, para a aplicação de acordo com as necessidades de cada paciente.

Recentemente têm sido publicados vários trabalhos a respeito da importância da associação de quimioterapia e excisão total do mesorreto à radioterapia, no sentido de diminuir a recidiva local e aumentar a sobrevida. No entanto, aguarda-se o resultado de estudos prospectivos amplos, multifatoriais, no sentido de determinar o papel exato de cada uma dessas associações à radioterapia, que já mostrou sua eficácia individual como terapia neoadjuvante no câncer de reto.

SUMMARY: High indexes of loco-regional recurrence in patients with rectal cancer have stimulated the search of complementary therapy. Since the sixties, neo adjuvant radiotherapy has gained space in order to reduce local recurrence and to increase the survival of these patients. Recently some publications have pointed out the importance of associating chemotherapy and total excision of mesorectum to the radiotherapy in the same way. The results of large prospective researches are expected to determine the exact role of this association.

Key words: Radiotherapy, pre-operative, rectum, cancer, recurrence, survival

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pahlman L, Glimelius B: Pre-or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg.* 1990; 211: 187-95.
2. Mohiuddin M, Ahmad N, Marks G: A selective approach to adjunctive therapy for cancer of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27: 765-72.
3. Keynes WM: Implantation from the bowel lumen in cancer of the large intestine. *Ann Surg.* 1961; 153: 357-64.
4. Horn A, Morild I, Dahl O: Tumour shrinkage and down staging after preoperative radiation of rectal adenocarcinomas. *Radiother Oncol.* 1990; 18: 19-28.
5. Marks G, Mohiuddin M, Rakinic J: New hope and promise for sphincter preservation in the management of cancer of the rectum. *Semin Oncol.* 1991; 18: 388-98.
6. Quan SH, Deddish MR, Stearns MW Jr: The effect of preoperative roentgen therapy upon the 10 and 5 year results of the surgical treatment of cancer of the rectum. *Surg Gynecol Obstet.* 1960; 111: 507-8.
7. Stearns MW Jr, Deddish MR, Quan SH, Leaming RH: Preoperative roentgen therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. *Surg Gynecol Obstet.* 1974; 138: 584-6.
8. Holm T, Johansson H, Cedermark B, Ekelund G, Rutqvist LE: Influence of hospital and surgeon-related factors on outcome after treatment of rectal cancer with or without preoperative radiotherapy. *Br J Surg.* 1997; 84: 657-63.
9. Stevens KR Jr, Allen CV, Fletcher WS: Preoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the rectosigmoid. *Cancer.* 1976; 37: 2866-74.
10. Reis Neto JA, Quilici FA, Cordeiro F: Long-term results of preoperative radiotherapy for cancer of lower rectum. In: *New trends in coloproctology.* São Paulo, Editora Revinter. 2000: 401-10.
11. Kodner IJ, Shemesh EI, Fry RD, Walz BJ, Myerson R, Fleshman JW, et al.: Preoperative irradiation for rectal cancer. Improved local control and long-term survival. *Ann Surg.* 1989; 209: 194-9.
12. Kodner IJ, Fleshman JW, Birnbaun EH: Rectal cancer. In: *Zinner MJ: Maingot's abdominal operations.* Appleton & Lange. 1997: 1455-1502.

Endereço para correspondência:
Francisco Lopes-Paulo
Rua Ferreira Pontes, 430 / 404 - Bl.1
20544-280 Rio de Janeiro