

## RADIOTERAPIA DO CÂNCER DO RETO

JOSÉ HYPPOLITO DA SILVA, TSBCP

SILVA JH - Radioterapia do câncer do reto. *Rev bras Colo-Proct.*, 1990; 10(1): 32-36

**RESUMO:** A cirurgia permanece o principal meio terapêutico quando se visa à possibilidade de cura do câncer do reto. A radioterapia, contudo, tem uma atuação definida na recidiva local, quer seja utilizada no pré ou no pós-operatório ou ainda no pré e pós ("Técnica de Sanduíche").

**UNITERMOS:** radioterapia; câncer do reto

Logo após a descoberta dos Raios X por *Röntgen*, em 1895, um editorial do *JAMA* (11) sugeriu que os mesmos poderiam ter um potencial terapêutico. O desenvolvimento desse potencial, entretanto, tomou grande parte do século XX e requereu o surgimento de disciplinas, tais como a radiologia e a física da radiação, para fornecer os fundamentos da radiologia terapêutica ou oncológica, distintos dos da radiologia diagnóstica.

Com o aparecimento dos equipamentos de megavoltagem no uso clínico, na década de 50, houve uma rápida expansão do conhecimento nesse campo (17).

Os resultados do tratamento cirúrgico do câncer do reto mostram uma porcentagem de cura ao redor de 50%. Entre os óbitos, um em cinco decorre da recidiva local, que é mais freqüente nos pacientes com tumores situados no terço inferior, com alto grau de malignidade e com comprometimento linfático (*Dukes C*) (14).

A despeito de cuidadosa técnica, parece que a cirurgia tem pouco mais a oferecer no tratamento do câncer retal. Por essa razão, a radioterapia tem sido cada vez

mais utilizada e de três principais maneiras: 1 - como única arma terapêutica, com o objetivo curativo em pacientes com alto risco cirúrgico ou que recusam a cirurgia; 2 - como adjuvante à cirurgia (antes, durante ou após), associada ou não à quimioterapia; 3 - como paliativa de sintomas de doença localmente avançada, metastática ou recidivada.

Como única arma terapêutica, *Cummings e cols.* (3) trataram 123 pacientes com 4.000 ou mais cGy. Sessenta e sete tinham um tumor fixo e 56 móvel. Os resultados após cinco anos mostraram 21% de sobrevida no grupo, sendo 2 e 38% respectivamente para os tumores fixos e móveis (*Tabela 1*).

**Tabela 1 - Câncer do reto. Radioterapia 4.000 ou + cGy**

Características	N.º de pacientes	Sobrevida cinco anos (%)
Tu fixo	67	2
Móveis	56	38
Total	123	21

*Cummings e cols.*<sup>3</sup>, 1982

*Papillon* (16), utilizando um tubo gerador de raios X, portátil, de baixa energia, aplicado diretamente no tumor, através de um sigmoidoscópio, obteve, em 133 pacientes, controle da doença, aos cinco anos, em 90% deles. Para tanto, selecionou lesões situadas até 12 cm do ânus, menores que 3 cm e bem-diferenciadas. O tratamento foi em duas ou três vezes, na dose de 2.500 a 4.000 cGy cada, com intervalo de duas a três semanas.

Como adjuvante à cirurgia, a radioterapia tem sido utilizada no pré e no pós-operatório, havendo argumentos prós e contra um e outro método. A radioterapia intra-operatória ainda não foi utilizada em nosso meio, e estando indicada em tumor residual após a ressecção

da massa principal, em tumores irressecáveis e também na recidiva local (21).

A radioterapia pré-operatória visa diminuir o número de gânglios comprometidos, aumentar o índice de ressecabilidade e diminuir a possibilidade de contaminação local. Como desvantagens, existem os seguintes argumentos: irradiação desnecessária em pacientes Dukes A, cirurgia definitiva retardada, recusa à cirurgia por alguns pacientes devido à melhora, retardo na cicatrização, aumento da morbidade (deiscência de anastomose) e maior mortalidade.

Com o objetivo de contornar o problema do retardo da cirurgia e também da irradiação em pacientes Dukes A, tem sido preconizada a utilização de doses menores, baseada no conhecimento de que alta dose em uma só aplicação tem um efeito radiobiológico duas a três vezes maior do que aquele de dose fracionada (180 a 200 cGy). A dose de 500 cGy tem mostrado em animais de laboratório e em experimento com cultura de tecidos ter um marcado efeito de destruição celular a redução de massa tumoral e conseqüente menor recidiva local (13).

A Tabela 2 mostra os objetivos da radioterapia pré-operatória e como atua uma única dose de 500 cGy em confronto com 4.000 ou mais cGy.

Tabela 2 - Câncer do reto. Radioterapia pré-operatória

Objetivos	500 cGy	4.000 ou +
1. Oferecer condições de operação imediata	Sim	Não
2. Não alterar o procedimento cirúrgico	Não	Sim
3. Diminuir o número de gânglios comprometidos	Não	Sim
4. Diminuir a contaminação local por células tumorais	Sim	Sim
5. Diminuir a disseminação celular por via sistêmica	Sim	Sim
6. Aumentar o índice de ressecabilidade	Não	Sim
7. Não retardar a cicatrização	Não	Sim
8. Diminuir a recidiva local e regional	Sim	Sim
9. Aumentar a sobrevida	Sim	Sim
10. Melhorar a qualidade de vida	Sim	Sim

\*500 cGy - dose única

\*\*4.000 ou + cGy - doses fracionadas de 200 cGy/dia, cinco dias/semana

Em 1959, *Stearns e cols.* (23), em um estudo retrospectivo de pacientes do "Memorial Hospital" de Nova York, com carcinoma avançado do reto, tratados com dose de 2.000 cGy no pré-operatório mostraram resultados sugestivos de melhor sobrevida em cinco anos em relação àqueles tratados somente com cirurgia.

Vários programas prospectivos foram então realizados com o objetivo de examinar mais cuidadosamente o possível efeito benéfico da radioterapia pré-operatória em aumentar a taxa de sobrevida e diminuir e recidiva local.

Inúmeros trabalhos (8, 9, 17, 19, 23, 24) (Tabela 3) mostraram resultados satisfatórios da associação radioterapia pré-operatória e cirurgia, quando comparados à cirurgia.

*Stearns e cols* (22), em 1974, publicaram números semelhantes quanto à sobrevida de cinco anos após um estudo prospectivo, porém a análise estatística não se mostrou significante.

Em 1984, o resultado de um estudo multicêntrico conduzido no Reino Unido pelo "Medical Research Council" (20) mostrou que em 824 pacientes com câncer retal operável distribuídos em três grupos, a saber, cirurgia somente, 2.000 cGy em frações diárias de 200 cGy, durante dez dias, seguido de cirurgia e 500 cGy seguido de cirurgia, não houve diferença na sobrevida de cinco anos, no controle local e no intervalo livre da doença, nem tampouco para pacientes Dukes C.

*Cummings* (2), em 1986, em revisão crítica da radioterapia pré-operatória, concluiu que 2.500 cGy dados em 15 dias não apresentava nenhum benefício em diminuir a recidiva pélvica ou aumentar a sobrevida.

Em estudo controlado pelo EORTC (European Organization for Research on Treatment of Cancer) (4) com dose de irradiação moderada no pré-operatório (3.540 cGy em 15 dias) obteve-se baixa recidiva, estatisticamente significante, quando comparada a um grupo sem irradiação.

Tabela 3 - Câncer do reto. Radioterapia pré-operatória. Resultados comparativos de sobrevida

Autor	Tratamento	Estadiamento	Sobrevida de cinco anos (%)
Stearns e cols. (1959) <sup>23</sup>	2.000 cGy + cirurgia	Dukes C	37
	Cirurgia		23
Higgins e cols. (1975) <sup>8</sup>	2.000 cGy + cirurgia	CA retal baixo	41
	Cirurgia		28
Kligerman (1975) <sup>9</sup>	4.500 cGy + cirurgia	Todos os casos	41
	Cirurgia		25
Stevens e cols. (1976) <sup>24</sup>	5 a 6.000 cGy + cirurgia	Todos os casos	53
	Cirurgia		38
Rider e cols. (1977) <sup>17</sup>	500 cGy + cirurgia	Dukes C	37
	Cirurgia		19
"MCR" (1984) <sup>20</sup>	500 cGy + cirurgia	Todos os casos	42
	2.000 cGy + cirurgia		40
	Cirurgia		38

A radioterapia pós-operatória complementa a cirurgia e a radioterapia pré-operatória e atua em tumores residuais além do que na recidiva local, aliviando a dor, diminuindo a massa tumoral, cessando o sangramento e a secreção, enfim, melhorando a qualidade da vida.

A radioterapia pós-operatória possibilita uma seleção adequada do paciente, melhor demarcação da área a ser irradiada, além de atuar sobre menor massa tumoral e não ter a cirurgia retardada. Como desvantagens há o retardo no seu início, em virtude de problema de cicatrização da ferida operatória, bem como um possível efeito menor do que no pré-operatório, devido ao fato de que as células cancerosas são mais radiosensíveis quando melhor oxigenadas, e finalmente, a ocorrência da enterite e obstrução intestinal (19).

Romsdahl e Withers (10), em 1978, referiram bons resultados ao tratarem 62 pacientes Dukes B e C com 5.000 cGy no pós-operatório, quando comparados com 168 tratados somente com cirurgia, relatando controle local de 92% na primeira avaliação.

Gunderson (5), em 1982, mostrou que o risco de recidiva em dois anos em pacientes Dukes A e B era de 25% a 35% quando submetidos à cirurgia e de 3% quando submetidos à cirurgia e radioterapia na dose de 4.500 a 5.000 cGy, fracionadas em cinco a seis semanas. Analogamente para pacientes Dukes C<sub>1</sub> e C<sub>2</sub> esses números eram respectivamente 45 a 65% e 10 a 12% (Tabela 4).

Tabela 4 - Câncer do reto. Radioterapia pós-operatória

Estágio	Risco de recidiva em dois anos	
	Cirurgia	Cirurgia + Radioterapia (4.500 a 5.000 cGy em 5 a 6 semanas)
Dukes A, B <sub>1</sub> e B <sub>2</sub>	25 - 35%	3%
Dukes C <sub>1</sub> e C <sub>2</sub>	45 - 65%	10 - 12%

Gunderson<sup>5</sup> (citado por Sischy, 1982)

Em estudo randomizado (10) pelo "Gastrointestinal Tumor Study Group" (GITSG) em 1985, os pacientes foram distribuídos em quatro grupos, a saber: 1 - Cirurgia + 4.000 a 4.400 cGy + 5FU + Metil CCNU. 2 - Cirurgia + 4.000 a 4.800 cGy. 3 - Cirurgia + Qt e 4 - Cirurgia.

Os resultados iniciais mostraram que os três primeiros métodos aumentam o intervalo livre da doença quando comparados somente com cirurgia. Foi também sugerido que o aparecimento da recidiva local e regional era reduzido. Em relação à Qt pareceu que ela atuava como radiosensibilizadora. Em 1980, os resultados obtidos no grupo 4 (cirurgia somente) foram considerados significativamente inferiores aos outros grupos e este braço foi encerrado. Finalmente, quando 276 paci-

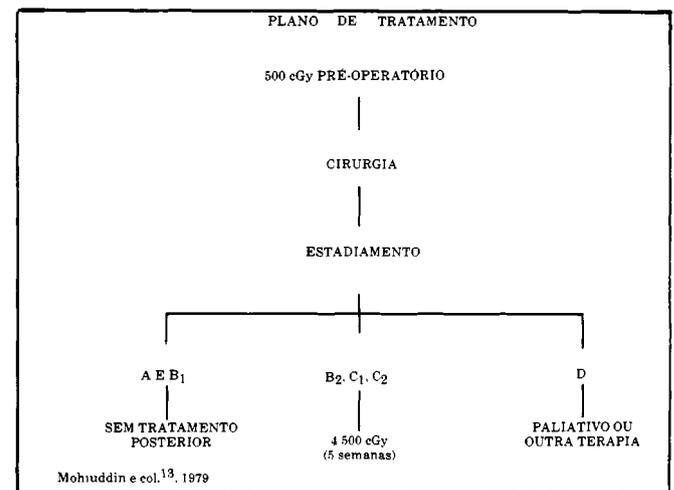
entes foram estudados, os resultados mostraram que pacientes dos grupos 1 e 2, que utilizaram radioterapia, tiveram uma sobrevida estatisticamente maior que dos outros dois grupos. Deve-se, contudo, lembrar que a recidiva local não se apresentou estatisticamente diferente. Outro aspecto que deve ser assinalado foi a alta toxicidade do grupo 1.

Pahlman e cols. (15), em 1985, compararam através de estudo multicêntrico e randomizado a radioterapia pré-operatória na dose de 2.550 cGy em cinco a sete dias e a pós-operatória na dose de 6.000 cGy em oito semanas e concluíram que a recidiva local até a data da publicação do trabalho era aceitavelmente baixa ( $\pm 10\%$ ) em ambos os grupos.

Tepper e cols. (25), em 1987, recomendam radioterapia pré-operatória em altas doses, 4.500 a 5.000 cGy, para tumores retais localmente avançados, complementada intra-operatoriamente, reservando a aplicação pós-operatória para o grupo de pacientes nos quais o risco de recidiva local é bastante baixo, evitando-se assim os custos, inconvenientes do método e a morbidade potencial de alta dose em pacientes Dukes A e B.

Em 1979, Mohiuddin e cols. (13) descreveram o que denominaram de "Técnica do Sanduíche", desenvolvida após um cuidadoso exame dos resultados das técnicas adjuvantes com o intuito de conjugar os benefícios teóricos e práticos da irradiação pré e pós-operatória. Nesse estudo foram incluídos pacientes com adenocarcinoma considerados ressecáveis e aos quais foi instituído o seguinte plano, de acordo com a classificação de Astler-Coller (Tabela 5).

Tabela 5 - Câncer do reto. Radioterapia pré-operatória e pós-operatória (Selective Sandwich Technique)



Em 1981, Mohiuddin e cols. (12) relataram os resultados obtidos após três anos (Tabela 6) e realçaram a eficácia do método, quando comparado com o grupo sem complementação radioterápica.

Tabela 6 - Câncer do reto. Radioterapia pré e pós-operatória (Selective Sandwich Technique)

Tratamento	Estadiamento	N.º de pacientes	Recidiva local	Metástases à distância	%
500 cGy Pré-	A, B <sub>1</sub>	21	0	2	9
500 cGy Pré-	B <sub>2</sub> , C <sub>1</sub> , C <sub>2</sub>	16	3	2	31
500 cGy Pré-	B <sub>2</sub> , C <sub>1</sub> , C <sub>2</sub>	21	0	2	9

Mohiuddin e cols.<sup>12</sup>, 1981

Em 1983, Gunderson e cols. (7) também relataram resultados favoráveis com o método, porém enfatizaram a necessidade de se continuar o estudo ao longo dos anos para verificar se realmente a técnica pode substituir com vantagem a radioterapia pré-operatória com alta dose e a pós-operatória.

Os dados aqui relatados atestam que a radioterapia pré, trans ou pós-operatória pode significativamente reduzir a incidência e a morbidade da recidiva local, quando comparada com os resultados obtidos somente com a cirurgia.

Para Gunderson (6) (1987), na próxima década, a questão não é saber se a radioterapia adjuvante é ou não benéfica, mas sim se deve ser dada no pré, no pós, ou no pré e pós-operatório, só ou em combinação com quimioterapia, em todos os estágios da doença, e, finalmente, se a dose e a extensão do campo deve variar em decorrência do grau de penetração do tumor.

Embora estudos posteriores sejam necessários para otimizar a técnica, a dose, esquema e minimizar a toxicidade, existem já fortes evidências para estender o tratamento para todos os pacientes, independentemente de novas pesquisas (10).

À luz dos conhecimentos atuais, achamos conveniente a radioterapia pré-operatória, em altas doses, em pacientes com tumores fixos, nos quais a ressecção curativa é impossível, enquanto a radioterapia pós-operatória permite a estratificação dos pacientes, de acordo com o estágio histopatológico do tumor e, em consequência disso, a escolha dos candidatos e esse método terapêutico.

SILVA JH - Radiotherapy of rectal cancer.

**SUMMARY:** Surgery remains the mainstay in the management of rectal cancer. Radiotherapy, however, have a very definite role in the reduction of local recurrence either pre or postoperatively and both in the "Sandwich technique".

**KEY WORDS:** radiotherapy; cancer; rectum

## REFERÊNCIAS

- Cohen AM, Gunderson LL, Welch CE. Radiation therapy of rectal cancer. *World J Surg* 1982; 6: 560-68.
- Cummings BJ. A critical review of adjuvant pre operative radiation therapy for adenocarcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1986; 73: 332-38.
- Cummings BJ, Rider WD, Harwood AR, Keane TJ, Thomas GM. Radical external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 30-36.
- Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pène F, Kempf P, Bosset JF, Gignoux M, Arnaud JP, Desane C, Duez N. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988; 208: 606-14.
- Gunderson LL cit. por Sischy B. The place of radiotherapy in the management of rectal adenocarcinoma. *Cancer* 1982; 50: 2631-37.
- Gunderson LL. Perineal irradiation for rectal cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys* 1987; 12: 283-84.
- Gunderson LL, Dosoretz DE, Hedberg SE, Blitzer PH, Rodkey G, Hoskins B, Shipley WV, Cohen AC. Low dose preoperative irradiation, surgery, and elective postoperative radiation therapy for resectable rectum and rectosigmoid carcinoma. *Cancer* 1983; 52: 446-451.
- Higgins GA, Conn JH, Jordam PH, Humphey WE, Roswit B, Keehn RJ. Prooperative radiotherapy for colorectal cancer. *Ann Surg* 1975; 181: 624-31.
- Kligerman MM. Preoperative radiation therapy in rectal cancer. *Cancer* 1975; 36: 691-95.
- Lise M, Gerard, Nitti D, Zans D, Buyse M, Duez N, Arnaud JP, Metzger U. Adjuvant therapy for colorectal cancer. The EORTC experience and a review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 847-54.
- Local action of x-rays. *JAMA* 1846; 27: 1254.
- Mohiuddin M, Dobelbower RR, Kramer S, Marks G. Adjuvant radiotherapy with selective sandwich technique in the treatment of rectal cancer: results of a continuing study. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 76-79.
- Mohiuddin M, Dobelbower RR, Turalba C, Kramer J, Marks G. A selective sandwich technique of adjuvant radiotherapy experience. *Dis Colon Rectum* 1979; 22: 1-4.
- Morson BC, Bussey HJR. Surgical pathology of rectal cancer in

- relation to adjuvant radiotherapy. *Br J Radiol* 1967; 40: 161-165.
15. Pahlman L, Glimelius B, Graffmann S. Pre versus postoperative radiotherapy in rectal carcinoma: an interim report from a randomized multicentre trials. *Br J Surg* 1985; 12: 961-66.
  16. Papillon J. Introcavitary irradiation of early rectal cancer for cure: a series of 186 cases. *Cancer* 1975; 36: 696-701.
  17. Rider WD, Palmer JA, Mahoney LJ, Robertson CT. Preoperative irradiation in operable cancer of the rectum: report of the Toronto trial. *Br J Surg* 1977; 20: 335-338.
  18. Roe JP, Kodner IJ, Walz B, Fry RD. Preoperative radiation therapy for rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 471-73.
  19. Romsdahl MM, Withers HR. Radiotherapy combined with curative surgery. *Arch Surg* 1978; 113: 446-453.
  20. Second report of an MRC Working Party. The evaluation of low dose pre-operative X-ray therapy management of operable rectal cancer; results of a randomly controlled trial. *Br J Surg* 1984; 71: 21-25.
  21. Sindelar WF, Kinsella T, Tepper H, Travis EL, Rosenberg SA, Glatstein E. Experimental and clinical studies with intraoperative radiotherapy. *Surg Gynec Obstet* 1983; 157: 205-219.
  22. Stearns MW, Deddish MR, Quan SHQ, Leaming RH. Preoperative roentgen therapy for cancer of the rectum and retosigmoid. *Surg Gynec Obstet* 1974; 138: 584-586.
  23. Stearns MW, Quan SHQ, Deddish MR. Preoperative roentgen therapy for cancer of the rectum. *Surg Gynec Obstet* 1959; 109: 225-229.
  24. Stevens Jr. KR, Allen CN, Fletcher WS. Preoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the rectosigmoid. *Cancer* 1986; 37: 2866-2874.
  25. Tepper JE, Cohen AM, Wood WC, Orlow EL, Hedberg SE. Postoperative radiation therapy of rectal cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1987; 13: 5-10.