

TRATAMENTO COADJUVANTE DO CÂNCER DO RETO: II - QUIMIOTERAPIA

JÚLIO CÉSAR MONTEIRO DOS SANTOS Jr., TSBCP

SANTOS Jr. JCM - Tratamento coadjuvante do câncer do reto: II - Quimioterapia. *Rev bras Colo-Proct*, 1997; 17(2): 143-149

RESUMO: Trinta e sete anos se passaram desde que se intensificaram as pesquisas a respeito da quimioterapia como proposta auxiliar de tratamento do câncer avançado do trato gastrointestinal. Ao longo desses anos, os mais variados tipos de combinações de drogas antineoplásicas foram testadas em diferentes fases de experimentos clínicos. O 5-FU ficou firmado como medicação de escolha, a despeito de sua ação pouco efetiva evidenciada pela variação de resposta provocada quando de seu uso isolado. Os resultados dos mais recentes estudos de fase III são ainda contraditórios. Apesar disso, permitem as seguintes conclusões: a) combinação, tipo modulação, com o ácido folínico, mesmo que não aceita por unanimidade, representa ganho considerável nos resultados, em termos de índice de resposta, quando comparados com os obtidos com o uso isolado do 5-FU; b) essa combinação, desejável por seus efeitos positivos, para ganhar preferência deve ser usada nas doses mais baixas de aplicação do ácido folínico, que não ultrapassam 30 mg/m²/5 dias, para evitar os efeitos tóxicos e o custo do tratamento das doses altas e, c) o pequeno progresso adquirido com quimioterapia, e que diz respeito à resposta positiva de regressão do câncer colorretal avançado, reforça a necessidade de continuadas pesquisas, porém voltadas no sentido de se descobrir novas substâncias que substituam com vantagens as que já são bem conhecidas.

Nos Estados Unidos, no início dessa década, o câncer colorretal atingia, a cada ano, cerca de 100.000 pessoas. Atualmente, é a segunda causa de morte, entre as neoplasias, perdendo apenas para o câncer de pulmão.

A doença é passível de cura pelo tratamento cirúrgico, exclusivo, na dependência de fatores favoráveis relacionados à sua biologia, ao paciente, à oportunidade de diagnóstico precoce, ao cirurgião e à técnica cirúrgica empregada. O índice de cura pode ultrapassar 90%, quando a lesão está confinada à mucosa e à submucosa. Nos casos em que há invasão de todas as camadas da parede visceral, ou invasão de tecidos adjacentes, ou de linfonodos regionais, a relação número de paciente curado por paciente tratado cai acentuadamente.

Infelizmente, cerca de 30% dos pacientes com câncer colorretal atendidos pelo especialista já apresentam

metástase. Para esses casos, não há tratamento curativo. A excisão cirúrgica do tumor e as modalidades de terapêutica coadjuvante poderão apenas diminuir o sofrimento e, eventualmente, aumentar de maneira discreta o período de vida com a doença.

Vinte por cento dos pacientes são vistos com câncer bem localizado, em fase mais precoce de desenvolvimento (Dukes A ou B) e, nessas circunstâncias, o tratamento coadjuvante nem é justificável.

Os outros 50% são pacientes com tumor avançado (B₂ ou C), ainda ressecável, em extensão que certamente deixará resíduos tumorais microscópicos no local. Esse grupo de pacientes poderá ser beneficiado, com oportunidade de cura, quando se institui um tratamento coadjuvante.

Os métodos de tratamentos adjuvantes do câncer colorretal podem ser agrupados em: *físico e químico*.

O método físico diz respeito ao uso dos efeitos da radiação ionizante sobre as células em proliferação e compreende a radioterapia, com a radiação eletromagnética (raio-x, raio gama) que pode ser de origem natural (raio gama do rádio) ou artificial (raio gama ou raio-x do cobalto-60) e a radiação corpuscular (elétrons, prótons e neutrons).

O *químico* é o método em que uma substância química é usada para interferir com o crescimento celular inibindo-o e controlando-o por meio de reações imunológicas; ou matando as células, por citotoxicidade, num momento da sua multiplicação e maturação. O primeiro é a imunoterapia e o segundo é a quimioterapia.

A vantagem de um sobre o outro relaciona-se a um problema que está associado a qualquer método terapêutico e se deve à semelhança que há entre os constituintes bioquímicos subcelulares das unidades que formam o tecido neoplásico e das que compõem o tecido normal. Isso se aplica, inclusive, à taxa de multiplicação celular. Em alguns órgãos, a velocidade de multiplicação da célula normal é considerada nula quando comparada com a velocidade de multiplicação das células neoplásicas; em outros, as células normais podem se multiplicar tanto quanto, ou mais rápido que, as malignas. Assim, os métodos terapêuticos delineados para inibir a proliferação celular atingem as células neoplásicas e, em maior ou menor grau, as normais.

O único método que pode ser destacado por ser dirigido especificamente para a neoplasia é o imunoterápico.

A tentativa de tratamento imunológico do câncer foi feita no início desse século, mas a imunoterapia moderna nasceu e foi impulsionada somente na década de 60, com a des-

coberta do antígeno carcinoembrionário feita por Gold e Freedman⁽¹⁾.

A quimioterapia - também relativamente nova - foi iniciada, em 1941, com a observação de Huggins e Hodges⁽²⁾, de que o estrógeno tinha ação benéfica sobre o câncer de próstata.

Durante a II Grande Guerra, surgiram os agentes alquilantes (mostarda nitrogenada), sucedidos pelos antimetabólitos e depois por muitas outras substâncias antineoplásicas. Há 40 anos atrás a mostarda nitrogenada foi usada como adjuvante do tratamento do câncer colorretal⁽³⁾. Os resultados em termos de efetividade não foram convincentes.

A era da quimioterapia para os tumores do tubo digestivo começou, no entanto, apenas nos anos 60, com drogas do grupo dos antimetabólitos. Elas foram assim denominadas por interferirem direta ou indiretamente com a síntese ou formação do DNA, afetando as enzimas celulares ou os substratos de sistemas enzimáticos. Entre essas substâncias estão o metotrexate - de estrutura análoga à do ácido folínico - cuja ação é notada pela inibição do sítio ativo da enzima desidrofolato redutase, necessária para a síntese do DNA, e o 5-fluorouracil, análogo da pirimidina, com ação inibidora reversível sobre a enzima timidina sintetase, que age na síntese da timidina, uma das bases que entra na formação do DNA.

Tabela 1 - Substâncias antineoplásicas que já foram ou *são usadas como adjuvante no tratamento do câncer do intestino grosso.

Classe	Tipo	Nome	Ação
Antimetabólitos	Análogo do ácido folínico	*Metotrexate	Modula 5-FU
	Análogo da pirimidina	*Fluorouracil (5-FU) Floxuridina (Fudr)	Inibe formação DNA e RNA
	Análogo da purina	Mercaptopurina Thioguanina	
Alquilantes	Mostarda nitrogenada Metilaminas Sulfonados	Ciclofosfamida, etc. Thiotepa Busulfan	Síntese do DNA RNA
	Nitrosuréias	*BCNU (carmustine) *CCNU (Iomustine) *Metil-CCNU (semustine)	
Produtos naturais	Alcalóides da vinca <i>rosea</i>	Vincristina Vimblastina Vindesine	Ação específica - mitose
	Epifilotoxinas	Etoposide	
	Antibióticos	Doxorrubicina Mitomicina-c Bleomicina	Fase S, inibe DNA por intercalação Síntese do DNA Fragmentação do DNA
	Enzimas		
Hormônios e antagonistas	-	-	-
Miscelâneas	Complexo com platina	*Cisplatina	Reage com DNA - inibe duplicação

Os medicamentos da classe dos antimetabólitos estão agrupados em tipos, de acordo com a configuração química, em:

- a. análogo do ácido folínico (metotrexate)
- b. análogo da pirimidina -(5-fluorouracil, fluorodesoxiuridina e citarabine)
- c. análogo da purina

Os demais estão na classe dos alquilantes, dos produtos naturais e dos hormônios.

Os tipos principais, em cada uma das classes, exemplificando apenas os produtos que têm alguma ação sobre o câncer do trato digestivo estão na Tabela 1.

Limitados ao intestino grosso, podem ser citados na classe dos alquilantes os : CCNU, BCNU e o metil-CCNU; na dos antibióticos: a mitomicina-c e, entre os antimetabólitos, o metotrexate, o fluorouracil e a floxuridina.

A substância que, isoladamente, tem ação mais efetiva no câncer do intestino grosso é o fluorouracil (5-fluorouracil; 5-FU) e sua primeira utilização em ensaios clínicos foi publicada em 1957⁽⁴⁾.

O 5-fluorouracil é antagonista da pirimidina e impede sua biossíntese ou, simulando esses metabólitos naturais, interfere com a função vital da célula. Ele, em parte, bloqueia a atividade de uma enzima chamada timidilato sintetase, que é necessária para a formação do DNA.

A ação do 5-FU depende de vários passos bioquímicos de preparação intracelular (seqüência de reações) até que ele se converta no elemento ativo que é o 5-FdUMP (5-fluorodesoxiuridina-mono-fosfato). Esse metabólito interage com a enzima timidilato sintetase provocando a supressão da timidina trifosfato (TTP) e, assim, impede a síntese do DNA. Além disso, o 5-FU inibe o processamento do RNA e se incorpora no DNA, no local em que há a supressão do TTP⁽⁵⁾.

O 5-FU, por não ter especificidade de ação quanto à fase do ciclo celular em que atua, é classificado como inespecífico, isto é, age em qualquer fase do ciclo celular, ou em todas as fases, ou na maioria delas.

O 5-FU, usado isoladamente, provocava taxa objetiva de regressão tumoral variável em pacientes com metástase de câncer colorretal, sem nenhum impacto sobre o tempo de sobrevida.

Os outros medicamentos surgidos posteriormente, para uso isolado, ou em associação, dão re-

sultados inferiores, revelando o caráter desafiante e a dramática resistência das células do adenocarcinoma do intestino grosso aos quimioterápicos.

Assim, nos últimos 30 anos, a observação persistente e desanimadora foi que o 5-FU era de fato a substância padrão para ser empregada no tratamento auxiliar do câncer colorretal, a despeito de sua eficácia estar muito aquém da que se poderia considerar como desejável⁽⁶⁾.

Esse conceito, no entanto, não reflete os atuais conhecimentos sobre aspectos farmacológicos do 5-FU que recomendam reconsideração na validade de sua aplicação como coadjuvante no tratamento do câncer colorretal, com mais insistência, para que, em projetos bem delineados, definindo o mecanismo de ação desejado, encontre-se nas formas e os esquemas posológicos mais adequados⁽⁷⁾.

O que se tem verificado é que a resposta de 15% com administração do 5-FU "em bolo", cujo alvo é RNA, pode ser elevada para 40%, quando o método terapêutico é o de infusão lenta e contínua, com efeito tóxico sobre o DNA⁽⁷⁾.

A infusão contínua prolongada tem proporcionado mais alta taxa de resposta terapêutica e, ainda, que discreto, prolongado o tempo de sobrevida dos pacientes. Os resultados em termos globais são superiores à associação 5-FU mais cisplatina⁽⁸⁾.

Os efeitos do 5-FU têm sido estudados com diferentes técnicas de infusão e os resultados nem sempre são concordantes, mesmo quando se tem as mesmas concepções básicas.

Os efeitos farmacocinéticos dessa substância, em termos de tratamento e toxicidade, para uma mesma dose (500 mg/m²), comparando infusão rápida (2 min) com a lenta (20 min), mostra que a concentração plasmática após a infusão em bolo chega a ser quase o dobro do que a obtida com a infusão lenta - 6150 microMol/l vs. 3355 microMol/l, com pico no dia da aplicação de 341 microMol para injeção em dois minutos, contra 161 microMol, para injeção em 20 minutos. O tratamento feito com essa técnica de injeção rápida é melhor e se expressa por remissão de 32% contra 10% para a injeção lenta⁽⁹⁾.

Esse conhecimento fornece, sem dúvida, subsídios para a revisão das associações até então usadas e abre perspectivas para novos estudos sobre o tratamento do câncer.

Ao longo das décadas de 60 e 70, esses estudos clínicos já vinham sendo elaborados na busca de combinação mais ativa, *sinérgicas* ou *moduladoras*, com o propósito de melhorar a eficácia da quimioterapia.

O sinergismo - efeito aditivo de dois agentes ativos - em relação ao 5-FU, sobre o câncer metastático do intestino grosso, foi observado, em estudo experimental, por Shabel e col.⁽¹⁰⁾, em 1979, e, clinicamente, com o emprego das seguintes substâncias: ciclofosfamida, actinomicina-d, BCNU, mitomicina-c, CCNU e vincristina, depois da observação que os únicos antineoplásicos com algum efeito sobre o câncer do intestino grosso eram os que estão enunciados na Tabela 2.

Tabela 2 - Relação de drogas com algum grau de atividade contra o câncer do intestino grosso.

Droga	Resposta objetiva (%)
5-FU	17
Fudr	22
Mitomomicina-C	12
CCNU	9
BCNU	10
Metil-CCNU	18

Poucos destes estudos, no entanto, passaram dos ensaios clínicos preliminares. A cisplatina, por exemplo, foi droga que, associada ao 5-FU, de início, deu resultados com resposta objetiva em 29% dos casos⁽¹¹⁾. No entanto, nos estudos clínicos prospectivos e aleatórios, bem controlados, os resultados foram contrários àqueles observados preliminarmente^(12, 13).

Vários autores testaram, em pequenos grupos de pacientes, combinações sinérgicas de substâncias antineoplásicas, tendo com o constante o 5-FU. Em algumas circunstâncias, a resposta objetiva da associação foi melhor⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, igual^(17, 18) ou pior⁽⁹⁾ que o 5-FU isolado.

Houve destaque para tríplice associação formada por um alcalóide da vinca - a vincristina - cuja ação isolada sobre o câncer colorretal é reconhecidamente nula, com o 5-FU, e com o metil-BCNU⁽¹⁴⁾. O expressivo resultado dessa associação não foi, no entanto, confirmado em estudos onde grupos de pacientes foram constituídos aleatoriamente⁽²⁰⁾.

A primeira vantagem das associações foi o registro de que era possível o emprego de doses menores de cada uma das substâncias em relação ao seu uso isolado, com o mesmo efeito objetivo, mas minimizando os distúrbios colaterais, tais como as alterações mucocutâneas e a diarreia. Porém, o que se concluiu, no final, era que as associações não estavam sendo vantajosas quando comparadas com uso único do 5-FU^(17, 18).

No início de década de 80, Moertel⁽⁶⁾, baseado nos experimentos clínicos, até então realizados, envolvendo 1.723 pacientes, concluiu que "não havia nenhuma evidência de que o tratamento químico coadjuvante do câncer colorretal, após a cirurgia curativa, com análogos da pirimidina usados isoladamente produzia qualquer vantagem para os pacientes. Se existisse alguma vantagem ela seria tão mínima que não valeria a pena sua busca".

Parecia evidente a resistência do câncer colorretal à quimioterapia. Alguns agentes tinham atividade contra as células neoplásicas, mas a resposta ao tratamento era transitória, com frequência variando de 10 a 20%, com números mais favoráveis (16-33%) para a associação sinérgica de alguns deles, como a vincristina e o metil-BCNU⁽¹⁶⁾. O comentário de Moertel⁽⁶⁾ era: "até que se possa demonstrar ganho significativo de vida ou melhora sintomática dos pacientes, parece sem justificativa aceitar qualquer forma de quimioterapia como padrão de tratamento adjuvante do câncer colorretal. No entanto, as investigações persistirão com os pacientes sendo vistos como candidatos para regimes quimio-

rápicos e imunoterápicos experimentais. Não há qualquer vantagem no uso isolado de 5-FU, thiotepa, simustine, ou outros alquilantes e, ainda, permanece por ser determinado em estudo prospectivo, aleatório, se a combinação de 5-FU, metil-BCNU, com ou sem a vincristina, será de valor no tratamento coadjuvante, para pacientes com câncer colorretal precocemente ressecados”.

Há estudos mais recentes que alimentam as mesmas dúvidas relativas à eficácia da quimioterapia combinada para auxiliar o tratamento do adenocarcinoma do intestino grosso. Hafström e col.⁽²⁰⁾ afirmam que o regime de administração sistêmica de combinação de drogas antineoplásicas (5-FU, vincristina e BCNU) não é aconselhável para uso rotineiro na prática clínica. Semelhante conclusão foi a de Falkson e col.⁽²¹⁾, em 1994, a respeito do uso de 5-FU, vincristina, carmustine e dacarbamine em pacientes com metástase de câncer colorretal. O esquema poliquimioterápico apresentado, com administração semanal, tem atividade com resultados mais positivos do que do 5-FU isolado, mas, foi limitado pela toxicidade para a medula óssea (mielossupressão) obrigando a proposição de associação do fator estimulante de granulócitos (GM-CSF). Apesar de se ter observado solução para o problema da leucopenia, o que possibilitou o aumento da dose efetiva do esquema, não houve correspondente benefício para o paciente em termos de resposta objetiva, tanto em relação ao tumor como quanto à sobrevida e, além disso, provocou maior número de complicações fatais.

Por outro lado, esquemas de associações de mais de dois quimioterápicos apresentam vantagens específicas que, em geral, ocorrem quando se considera a metástase para um determinado órgão.

Fluorouracil, adriamicina e mitomicina-c (FAM) usados em 174 pacientes, foi a combinação que apresentou maior e mais significativa taxa de resposta efetiva quando analisada em relação a um subgrupo de pacientes com metástase hepática. Os pacientes com metástase hepática foram significativamente mais beneficiados com o tratamento quando comparados com pacientes com metástases de outros órgãos. Entre os com metástase hepática foram mais beneficiados os pacientes do sexo masculino. Assim, o que se concluiu é que o esquema (FAM) poderia ser considerado para tratamento coadjuvante de pacientes com metástase hepática de câncer colorretal⁽²²⁾.

O metotrexate, por outro lado, parece não ampliar os efeitos do 5-FU isolado, mas aumenta seus efeitos tóxicos, nos casos em que os pacientes já haviam sido expostos ao 5-FU combinado com o ácido folínico⁽²³⁾.

A retomada de combinações como essa tem sido subsidiada pelos recentes conhecimentos a respeito da inter-relação farmacológica dessas drogas resultando em sinergismo em modulação entre elas.

Polyzos e col.⁽²⁴⁾, em 1996, baseando-se nesses conhecimentos, estudaram o efeito da tríplice associação - 5FU, metotrexate e ácido folínico contra 5-FU e ácido folínico. O conjunto tríplice soma efeitos sinérgicos e moduladores e foi mais efetivo que 5-FU e ácido folínico, quando o alvo

foram pacientes com metástase hepática de adenocarcinoma colorretal. Os efeitos colaterais de toxicidade determinados pela mucosite e diarreia foram significativamente mais intensos no esquema tríplice.

Mais recentemente, com os resultados dos efeitos moduladores de certas substâncias sobre a ação do 5-FU e do aparecimento de novas drogas citotóxicas como o CPT-11 e o Tomudex, cresceram as esperanças relativas à manipulação de quimioterápicos como adjuvante no tratamento do adenocarcinoma⁽²⁵⁾.

A modulação bioquímica diz respeito ao uso de uma substância inativa como antineoplásico capaz de melhorar a eficácia terapêutica de um antineoplásico ativo.

Isso tem sido observado com o interferon associado ao 5-FU. Em estudos preliminares, Wadler e col.⁽²⁶⁾ obtiveram resposta de 81% no tratamento de pacientes com câncer colorretal, num grupo de 29 pessoas estudadas. Em outro ensaio com o interferon⁽²⁷⁾, a resposta obtida foi de 54%, numa associação em que 5-FU foi administrado em “bolo” (750 mg/m² - nos dias 2-3), num regime de três dias, e o ácido folínico na dose de 60 mg/oral/de 8 em 8 horas - nos dias 1-3. O esquema foi repetido cada 14 dias, até um máximo de oito cursos. A duração da remissão, cessado o tratamento, foi considerada curta e persistiu, em média, durante 4,7 meses. Num estudo subsequente, os pacientes tratados nesse esquema e que apresentavam remissão, receberam tratamento de manutenção que constou das mesmas doses, a cada seis semanas. A resposta observada foi de 5% e a remissão foi de 9,4 meses, o dobro dos que não receberam a manutenção⁽²⁷⁾.

Mas, nem sempre os resultados foram tão brilhantes. Kohne e col.⁽²⁸⁾ usando interferon compararam 5-FU/ácido folínico *versus* 5-FU/ácido folínico/interferon, nos seguintes regimes: 5-FU (2.600 mg/m² - infusão de 24 horas) com uma das seguintes combinações: a) ácido fólico (500 mg/m² - 2 h de infusão); ou b) interferon (10 U subcutânea, 3 x semana, cada seis horas), ou c) combinação de ácido folínico mais interferon como nos esquemas a e b. A dose do 5-Fu foi reduzida para 2000 mg/m² por causa de dois óbitos relacionados a efeitos tóxicos. Além disso, 28% dos pacientes experimentaram grau 3 e 4 de toxicidade, contra 16% no esquema a. Houve 10% de óbito entre pacientes do esquema c devido à diarreia e septicemia. No esquema a houve resposta objetiva em 39% dos pacientes; no b foi equivalente, com remissão de 38%. A conclusão final do estudo foi que a combinação de 5-FU, ácido folínico e interferon não foi mais ativa que o 5-FU isolado ou que o 5-FU associado ao ácido folínico, mas foi mais cara e com índices inaceitáveis de toxicidade, incluindo 10% de óbito⁽²⁸⁾.

Reverendo a literatura médica de língua inglesa, entre 1960 e 1994, Raderer e Scheithauer⁽²⁹⁾ resumiram os resultados de 16 estudos envolvendo 417 pacientes, onde, em diferentes regimes terapêuticos foram usados o interferon ou o ácido folínico associados ao 5-FU, em esquemas de modulação simples; ou 322 pacientes, em nove estudos, nos quais a modulação foi dupla. A taxa global de resposta objetiva foi de 31% para o esquema de modulação simples e de 35% para o de modulação dupla. Em seis diferentes estudos prospec-

tivos e casualizados comparando 5-FU com 5-FU/ácido folínico, ou com 5-FU/ácido folínico/interferon também não se observou benefício com a associação do interferon. O que houve foi só um significativo aumento da toxicidade⁽²⁹⁾.

Do ponto de vista de efetividade, a modesta ação da associação 5-FU/ácido folínico satisfaz plenamente, quando comparada com a modulação triplíce que é altamente tóxica, cara e pouco recomendável para uso rotineiro⁽³⁰⁾.

Dados encorajadores têm sido, também, obtidos com o uso do ácido folínico modulando o efeito citotóxico do 5-FU, exercido pelo FdUMP, seu metabólito ativo, cuja máxima ação exige efetiva redução de folato. Vários regimes têm sido empregados com resultados favoráveis^(31, 32) mostrando, inclusive, diferença significativa entre o uso de 5-FU isolado contra a associação com ácido folínico.

A avaliação do potencial terapêutico do ácido folínico em regimes de altas doses (200 mg/m² x 5) mostra a melhor taxa de resposta do câncer, melhor qualidade de vida e tempo mais longo de sobrevida⁽³³⁾, a despeito dos efeitos colaterais e do seu alto custo.

Aspecto positivo desses estudos, por um lado, foi ter salientado que os pobres resultados obtidos com o uso isolado do 5-FU estavam relacionados ao desconhecimento de características farmacológicas relevantes dessa droga e, por outro, deixou o forte indício de que o mais recomendável é o uso de combinação moduladora, com o destaque de que o sucesso observado foi atrapalhado pela maneira como se aplicava o 5-FU⁽³⁴⁾.

Inúmeros estudos têm sido endereçados no sentido de se estabelecer a posologia ideal e velocidade de infusão de cada droga para a combinação moduladora mais efetiva⁽³⁵⁻⁴²⁾.

Shida e col.⁽⁴³⁾, em 1994, num ensaio terapêutico envolvendo 17 pacientes, testaram a eficácia de "baixa dose" de ácido folínico (30 mg/m²) associado ao 5-FU (500-750 mg/m²) em dois diferentes esquemas de aplicação. O primeiro, com cinco dias de duração, a cada quatro semanas, e o segundo, em um dia, a cada 1-2 semanas, com injeção lenta ou infusão em "bolo". A resposta foi redução da massa tumoral em 29% dos pacientes e não houve diferença entre os esquemas usados, exceto pela observação de efeito tóxico, que foi global, exigindo a redução da dose em 53% dos pacientes.

Alta dose de ácido folínico (500 mg/m²) associado ao 5-FU (700 mg/m²) foi comparada com baixa dose de ácido folínico (200 mg/m²) associado ao 5-FU (600 mg/m²), quanto a capacidade de obtenção de resposta objetiva em pacientes com metástase mensurável de carcinoma colorretal. Exceto pelos efeitos tóxicos do primeiro esquema, significativamente maiores que os observados no segundo, os resultados relativos à resposta positiva foram semelhantes⁽⁴⁴⁾.

Estudo multicêntrico comparando resposta de 38% obtida com o uso isolado de 5-FU (3,5 g/m²), por infusão semanal, lenta (48 horas), com o mesmo esquema de 5-FU acrescido de leucovorin (60 mg via oral, de seis em seis horas) dado durante a infusão do 5-FU, mostrou desvantagem dessa modulação, por ser mais tóxica, exigindo a constante dimi-

nuição na dose do 5-FU⁽⁴⁵⁾.

Resposta inadequada foi observada em esquema de alta dose de leucovorin (200 mg/m²), infundido por duas horas, seguido da aplicação venosa, em "bolo", de 400 mg/m² de 5-FU, ou em infusão lenta (22 horas) de 600 mg/m². Os dois métodos posológicos foram de baixa toxicidade e de pobre resposta terapêutica⁽⁴⁶⁾. Esquema semelhante, levado a efeito por Becouran e col.⁽⁴⁷⁾, deu resultado diferente, com resposta efetiva de 38% e aumento do período de sobrevida.

Resposta efetiva de 33%, registrada em grupo de pacientes tratado com 5-FU/ácido folínico (400 mg/m² e 200 mg/m²), foi significativamente maior que a observada nos controles tratados com 5-FU⁽⁴⁸⁾.

Apesar das controvérsias observadas com alguns estudos, a associação moduladora de leucovorin sobre o 5-FU parece ser uma das mais atuais terapêuticas coadjuvantes para o câncer avançado do intestino grosso e tem sido recomendada, como regime de escolha, no tratamento de pacientes com metástase⁽⁴⁹⁾, apesar de que pouco pode ser acrescentado em termos de sobrevida⁽⁵⁰⁾.

Observação

O objetivo desta seção é criar um fórum de discussão sobre os temas apresentados, sendo as opiniões e críticas publicadas no número seguinte.

Os comentários devem ser enviados à sede da Sociedade Brasileira de Colo-Proctologia.

SANTOS Jr. JCM - Adjuvant treatment of rectal cancer: II - Chemotherapy

SUMMARY: In spite of 37 years of clinical trials on gastrointestinal tract carcinoma adjuvant chemotherapy, controversies continues about it but 5-FU has been elected as a first line drug, mainly for advanced colorectal cancer. Retrospective analyses have strongly suggested a relationship between 5-FU high dose, protracted infusion, and response. Among several modifications like dose and infusional rate, biochemical modulation has been the motion for a recent resurgence of interest in 5-FU based combination therapy in metastatic colorectal cancer. Despite the conflicting results, the modulation regimen - 5-FU plus folinic acid (FA) - does represent a improvement in reducing tumoral mass in advanced colorectal cancer, and because less cost and toxicity low-dose of FA (30 mg/m² x 5) plus 5-FU represents a preferred regimen. Recent phase III studies show the effectiveness of 5-FU as a single agent with variable results on metastatic cancer (mean response rate = 15%) and could afford the opportunity for biochemical modulation. Finally, the improvement of adjuvant chemotherapy with 5-FU plus FA for advanced colorectal cancer is still relatively small, and there is a need that researchers continue look for a novel therapeutic approaches as initial chemotherapy for metastatic colorectal cancer.

REFERÊNCIAS

1. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 127: 467-69.
2. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941, 1: 293-295.
3. Mrazek R, Economou S, McDonald GO et al. Prophylactic and adjuvant use of nitrogen mustard in the surgical treatment of cancer. *Ann Surg* 1959; 150: 745-46.
4. Heidelberger C, Chaudhari NK, Danneberg P et al. Fluorinated pyrimidine. A new class of tumor-inhibitory compounds. *Nature* 1957.

- 179: 663-666
5. Calbresi P, Chabner BA. Chemotherapy of neoplastic disease. In Goodman & Gilman's (ed.) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ninth edition. International Edition - McGraw-Hill, N.Y., 1996: 1225-1232.
 6. Moertel CG. Chemotherapy of colorectal cancer. In Warren E, Enker (ed.) *Carcinoma of the colon and rectum*. Year Book Medical Publishers, N.Y. 1978: 171-186.
 7. Aiba K. Recent advance in chemotherapy for advanced colorectal cancer (abstract). *Gan to Kagaku Ryoho* 1996; 23: 535-48.
 8. Hansen RM, Ryakan L, Anderson T et al. Phase III study of bolus versus infusion fluorouracil with or without cisplatin in advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 668-74.
 9. Larsson PA, Carlsson G, Gustavsson B et al. Different intravenous administration techniques for 5-fluorouracil. Pharmacokinetics and pharmacodynamics effects. *Acta Oncol* 1996; 35: 209-12.
 10. Shabel FM, Trader MW, Leiter WR et al. Cis-dichlorodiammineplatinum-II: Combination chemotherapy and cross-resistance studies with tumors of mice. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1459-73.
 11. Loeher PJ, Einhorn LH, William SD et al. Cisplatin plus 5-FU for the treatment of adenocarcinoma of the colon. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1359-63.
 12. Loeher PJ, Turner S, Kubilis P et al. A prospective randomized trial of fluorouracil versus fluorouracil plus cisplatin in the treatment of metastatic colorectal cancer. A Hoosier Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 1988; 6: 642-48.
 13. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG et al. Biochemical modulation of fluorouracil: Evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1407-18.
 14. Moertel CG, Hahn RG and Reitemer RJ. Therapy of advanced gastrointestinal cancer with combination of 5-FU, methyl-CCNU, and vincristine. *J Natl Cancer Inst* 1975; 54: 69-71.
 15. Baker LH, Talley RW, Matter R, Lehane DH et al. Phase III comparison of the treatment of advanced gastrointestinal cancer with bolus weekly 5-FU vs Methyl-CCNU plus bolus weekly 5-FU. *Cancer* 1976; 38: 1-4.
 16. Moertel CG. Mayo Clinic - Cumulative experience. In Warren E, Enker (ed.) *Carcinoma of the Colon and Rectum* - Year Book Medical Publisher, Inc. Chicago 1978: 172-186.
 17. Falkson G, van Eden EB, Falkson HC. Fluorouracil, imidazole carboxamide dimethyl triazeno, vincristine, and bis-chloroethyl nitrosourea in colon cancer. *Cancer* 1974; 33: 1207-10.
 18. Falkson G, Falkson HC. Fluorouracil, methyl-CCNU and vincristine in cancer of the colon. *Cancer* 1976; 38: 1468-72.
 19. Reitemer RJ, Moertel CG and Hahn RG. Combination chemotherapy in gastrointestinal cancer. *Cancer Res* 1970; 30: 1425-28.
 20. Hafstrom L, Domellöf L, Rudenstam CM et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, vincristine, and CCNU for patients with Duke's C colorectal cancer. The Swedish Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. *Br J Surg* 1990; 77: 1345-48.
 21. Falkson CI, Falkson G, Falkson HC, Uys A, Keren-Rosenberg S. FIVB plus GM-CSF in metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs* 1994; 12: 49-52.
 22. Stathopoulos GP, Stergiou GS, Gomelatis B et al. Effect of adriamycin, 5-fluorouracil and mitomycin-c combination chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Oncology* 1995; 52: 306-9.
 23. Pronzato P, Vaira F, Vigani A et al. Biochemical modulation of 5-fluorouracil with methotrexate in advanced colorectal cancer patients pretreated with adjuvant 5-FU and leucovorin. *Anticancer Res* 1995; 15: 2679-82.
 24. Polysos A, Tsavaris N, Giannopoulos A, Bacoyiannis C et al. Biochemical modulation of fluorouracil: comparison of methotrexate, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil in advanced colorectal cancer: a randomized trial. *Cancer Chemor Farmacol* 1996; 38: 292-7.
 25. Haller DG. An overview of adjuvant therapy for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1255-63.
 26. Wadler S, Lyer A, Goldman M et al. Therapy with 5-fluorouracil and recombinant alpha-2-interferon in refractory GI malignancies (abstract). *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1989; 8: 99.
 27. Buter J, Sinnige HA, Sleijfer DT et al. 5-fluorouracil/leucovorin/interferon alpha-2a in patients with advanced colorectal cancer. Effects of maintenance therapy on remission duration. *Cancer* 1995; 75: 1072-76.
 28. Kohne CH, Wilke H, Hecker H et al. Interferon-alpha does not improve the antineoplastic efficacy of high-dose infusional 5-fluorouracil plus folinic acid in advanced colorectal cancer. First results of a randomized multicenter study by the Association of Medical Oncology of the German Cancer Society. *Ann Oncol* 1995; 6: 461-66.
 29. Raderer M, Scheithauer W. Treatment of advanced colorectal cancer with 5-fluorouracil and interferon-alpha: an overview of clinical trials. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1002-8.
 30. Recchia F, Nuzzo A, Lalli A, Lombardo M et al. Randomized trial of 5-fluorouracil and high-dose folinic acid with or without alpha-2b interferon in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 301-304.
 31. Grem JL, Hoth DF, Hamilton JM et al. Overview of current status and future direction of clinical trials with fluorouracil in combination with folinic acid. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 1249-64.
 32. Petrelli N, Herrera L, Rustum Y et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1559-65.
 33. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG et al. Biochemical modulation of fluorouracil: Evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1407-18.
 34. Einhorn LH. Improvement in fluorouracil chemotherapy? *J Clin Oncol* 1988; 7: 1377-79.
 35. Milano G, Fleming TR, MacDonald S et al. Dose versus pharmacokinetics for predicting tolerance to 5-day continuous infusion of 5-FU. *Int J Cancer* 1988; 41: 537-41.
 36. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ et al. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a mid-atlantic oncology program study. *J Clin Oncol* 1989; 7: 425-32.
 37. Ardalan B, Chua L, Tian E et al. A phase II study of weekly 24 hour infusion with high dose fluorouracil with leucovorin in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 625-30.
 38. Bruckner HW, Motwani BT. Chemotherapy of advanced cancer of the colon and rectum. *Semin Oncol* 1991; 18: 443-61.
 39. Haas NB, Schilder RJ, Nash S et al. A phase II trial of weekly infusional 5-fluorouracil in combination with low-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. *Invest New Drugs* 1995; 13: 229-33.
 40. Meropol NJ, Petrelli NJ, Rustum M et al. A phase II and pharmacokinetics study of 6S-leucovorin plus 5-fluorouracil in patient with colorectal carcinoma. *Invest New Drugs* 1995; 13: 149-55.
 41. Cassano A, Pozzo C, Corsi DC et al. Effect of cisplatin in advanced colorectal cancer resistant to 5-fluorouracil plus s-leucovorin. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995; 121: 474-477.
 42. Gamelin EC, Danquechin-Dorval EM, Dumesnil YF et al. Relationship between 5-fluorouracil (5-FU) dose intensity and therapeutic response in patients with advanced colorectal cancer receiving infusional therapy containing 5-FU. *Cancer* 1996; 77: 441-51.
 43. Shida H, Ban K, Matsumoto M et al. 5-fluorouracil plus low dose leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer (abstract). *Gan*

- to Kagaku Ryoho 1994; 21: 249-54.
- 44 Tsavaris N, Foutzilaqs G, Makantonakis P et al. A comparative study with two administration schedules of leucovorin and 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer. *J Chemother* 1995; 7: 71-7.
- 45 Aranda E, Cervantes A, Dorta J et al. A phase II trial of weekly high dose continuous infusion 5-fluorouracil plus oral leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. The Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD). *Cancer* 1995; 76: 559-63.
- 46 Hanna CL, McKinna FE, Morrey D et al. High-dose folinic acid and 5-fluorouracil bolus and continuous infusion in advanced colorectal cancer: poor response rate in unselected patients. *Br J Cancer* 1995; 72: 774-6.
- 47 Beouran IH, Brunet RC, Rouchier ML et al. High dose folinic acid and 5-fluorouracil bolus and continuous infusion for patients with advanced colorectal cancer. *Cancer* 1995; 76: 1126-31.
- 48 Petrioli R, Lorenzi M, Aquino A et al. Treatment of advanced colorectal cancer with high-dose intensity folinic acid and 5-fluorouracil plus supportive care. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 2105-8
49. Jones DV Jr., Win RJ, Brown BW et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil plus high dose folinic acid versus 5-fluorouracil plus folinic acid plus methyl-lomustine for patients with advanced colorectal cancer. *Cancer* 1995; 76: 1709-14.
50. Carey PD, Farrer C, Gordon A et al. Advanced colorectal cancer treated with combined 5-fluorouracil and folinic acid: the experience within a surgical department. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21: 653-57

Endereço para correspondência:

Instituto de Medicina
Dr. Júlio César M. Santos Jr.
Av. Pres. Vargas, 315
12500-000 - Guaratinguetá - SP