
TRATAMENTO ADJUVANTE NO CÂNCER COLORRETAL

NORA MANOUKIAN FORONES
MARCELO TANAKA
MARISA GIOVANONI
JAIME ZALADEK GIL
DÉLCIO MATTOS
MARISA PRADO KOBATA – TSBCP
SARHAN SYDNEY SAAD
ROBERTO SEGRETO
VALÉRIA LANZONI

FORONES NM; TANAKA M; GIOVANONI M; GIL JZ; MATTOS D; KOBATA MP; SAAD SS; SEGRETO R; LANZONI V. - Tratamento Adjuvante no câncer colorretal. *Rev bras Coloproct*, 2000; 20(3): 162-167.

RESUMO: Introdução: O tratamento adjuvante dos doentes com câncer colorretal tem aumentado significativamente a sobrevida, tornando-se, nos últimos anos, um avanço no tratamento destes doentes. O objetivo deste estudo foi determinar a sobrevida e o tempo livre de doença de pacientes com câncer de colon ressecado submetidos a quimioterapia adjuvante e de câncer de reto submetidos a rádio e quimioterapia adjuvante.

Casuística e Métodos: Setenta e quatro pacientes com câncer colorretal ressecados estágio II e III foram submetidos a tratamento adjuvante. Os doentes com câncer de colon (N=58) foram tratados com 5Fluorouracil (5FU) e levamisole (Lev) por um ano ou 5FU e ácido folínico (AF) por 6 meses por via endovenosa. Os pacientes com câncer de reto foram também submetidos a quimioterapia adjuvante com 5FU associado ou não ao ácido folínico por 6 meses e radioterapia adjuvante. O seguimento foi realizado por no mínimo três anos.

Resultados: O índice de sobrevida dos doentes com câncer de colon foi de 86% nos estádios II e 55% nos doentes estágio III. O percentual de sobrevida foi ligeiramente superior nos doentes com câncer de colon tratados com 5FU e ácido folínico, no entanto estas diferenças não foram estatisticamente significantes. O tempo livre de doença dos pacientes com câncer de colon foi de 81% nos de estádios II e 52% nos de estágio III. O tempo livre de doença foi também ligeiramente superior nos enfermos com câncer de colon tratados com 5FU e ácido folínico, no entanto estas diferenças também não foram estatisticamente significantes. Nos doentes com câncer de reto a sobrevida foi de 71,5% e 50% nos de estágio II e II respectivamente e o tempo livre de doença de 62.5% nos pacientes estágio II e de 50% nos de estágio III.

Conclusão: Os resultados observados em nosso estudo foram semelhantes aos da literatura. O uso endovenoso de 5FU e AF mostrou discretos benefícios em relação ao uso de 5FU e Lev. O tempo livre de doença e a sobrevida foram piores nos pacientes com câncer de reto.

UNITERMOS: Quimioterapia, Raditerapia, Câncer Colorretal

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é uma das neoplasias mais frequentes nos países desenvolvidos, principalmente nas cidades industrializadas. No Brasil, dados do Ministério da Saúde relatam que 19555 novos casos foram diagnosticados em 1998, sendo atualmente a 5ª causa de câncer e a 3ª causa de morte por câncer em ambos os sexos⁴.

Trabalho realizado na Disciplina de Gastroenterologia UNIFESP-EPM - São Paulo, SP

Apesar de ser uma doença potencialmente curativa, isto é, com tumor ressecável na maioria dos doentes, cerca de 50% dos pacientes morrem pela evolução da doença¹. O estadiamento clínico e anátomo-patológico é ainda o principal índice prognóstico, embora muitos estudos têm sido realizados para identificar outros fatores¹.

Vários ensaios clínicos usando quimioterapia, radioterapia e/ou imunoterapia foram desenvolvidos nas décadas de 70 e 80 sem evidentes vantagens clínicas¹. A partir do início desta década Moertel e cols. mostraram benefício no tratamento quimioterápico do câncer de colon ressecado (tratamento adjuvante) com 5 Fluorouracil (5FU) e

levamisole (Lev.) quando comparado à cirurgia como única forma terapêutica¹³. O 5FU pode ainda ser associado a moduladores como é o caso do ácido folínico (AF), amplamente usado no câncer colorretal avançado^{3,6,11,17,18}. O tratamento adjuvante quimio e/ou radioterápico ao visar erradicar possíveis lesões residuais ou micrometástases, chamadas de metástases ocultas teria a finalidade de diminuir recidivas e aumentar a sobrevida^{1,5,6}.

No câncer de colon estágio III a quimioterapia adjuvante e no câncer de reto estágio II e III a quimio e radioterapia adjuvante têm mostrado menor índice de recidiva assim como aumento de sobrevida dos doentes tratados^{1,7,8,9}. O tratamento adjuvante nos doentes com câncer de colon estágio II ainda é assunto controverso e muitos autores não acreditam que estes pacientes tenham maior sobrevida ou tempo livre de doença quando tratados com quimioterapia^{10,12}. Os pacientes com tumor restrito a mucosa e muscular apresentam melhor prognóstico e devem ser submetidos a ressecção cirúrgica do tumor como única forma terapêutica¹.

Nosso objetivo foi analisar o tempo de sobrevida e o tempo livre de doença dos pacientes com câncer colorretal submetidos a quimioterapia e/ou radioterapia nos estádios clínicos II e III, assim como comparar nossos resultados com estudos publicados na literatura. Nos doentes com câncer de colon dois esquemas quimioterápicos foram comparados entre si: 5FU e levamisole versus 5FU e ácido folínico.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados prospectivamente 74 pacientes com adenocarcinoma colorretal estágio II e III submetidos a tratamento adjuvante. A média de idade foi de 47 anos (33-72 anos), sendo 41 do sexo masculino e 33 do sexo feminino; 16 apresentavam câncer de reto e 58 de colon. Quanto ao estágio clínico, 29 pacientes eram estágio II e 45 eram estágio III.

Os 74 doentes foram submetidos a cirurgia com ressecção "curativa do tumor", entre os anos de 1992 e 1995 na Disciplina de Gastroenterologia Cirúrgica e o tratamento quimioterápico foi feito no setor de Oncologia da Disciplina de Gastroenterologia, UNIFESP-EPM. O tratamento radioterápico foi realizado na Disciplina de Radioterapia da mesma Universidade.

A sobrevida e o tempo livre de doença foram analisados pela técnica de Kaplan-Meier e as comparações entre as distribuições foram realizadas pelo teste de Cox-Mantel. Adotou-se um nível de significância de 0,05. Níveis inferiores a esse valor foram considerados significantes.

ELEGIBILIDADE

Todos os doentes eram portadores de adenocarcinoma com doença mensurável. O estadiamento foi realizado por radiografia de tórax, tomografia computadorizada de abdome e estudo anátomo-patológico da peça ressecada. Critérios de inclusão: idade inferior a 80 anos, sem tratamento quimioterápico prévio, índice de Karnofsky > 70, hemoglobina > 10mg/mm³, leucócitos > 4000/mm³ e plaquetas acima de 100000/mm³. Função renal adequada definida pelos níveis de creatinina abaixo de 1.5mg/100ml. Função hepática com bilirrubinas abaixo de 3mg/dl, enzimas hepáticas menores que 2.5 vezes o valor normal. Foram excluídos os doentes com metástases, mesmo que ressecadas, ou que faltaram a 20% ou mais do tratamento adjuvante.

TRATAMENTO

Os pacientes com câncer de colon foram submetidos ao acaso a dois esquemas terapêuticos: Grupo I: 5 Fluorouracil e levamisole em 34 doentes por 1 ano; ou Grupo II: 5Fluorouracil e ácido folínico em 24 doentes por 6 meses (Tabela 1). O tratamento teve início ente 30 e 90 dias após a cirurgia.

Tabela 1. Tratamento do Câncer de Colon

| Grupo I: | Grupo II: |
|-------------------------------------|---------------------------------|
| 5FU- 400mg/m ² d1-5 | 5FU - 400mg/m ² d1-5 |
| Após 28 dias - | AF - 20mg/m ² d1-5 |
| 5FU - 400mg/m ² 7/7dias | a cada 30 dias |
| Lev-160mg/m ² /dia, d1-3 | |
| 15/15dias | |
| Total: 48 semanas | Total: 6 meses |

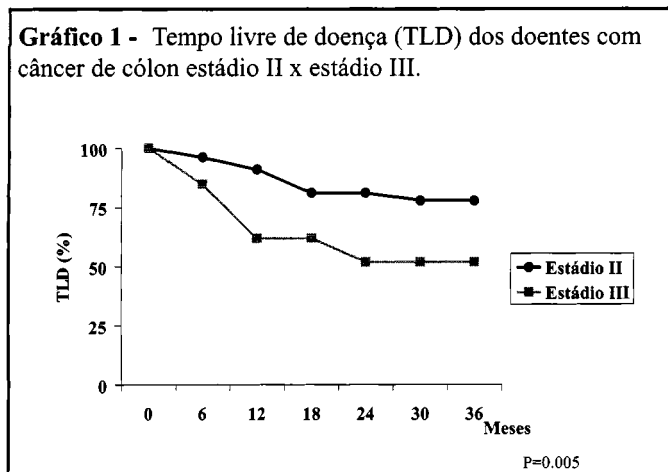
5FU: 5Fluorouracil, AF: ácido folínico, Lev: levamisole, d: dia

Os pacientes com câncer de reto foram submetidos a 5Fluorouracil 400mg/m² por 5dias, associado ou não a ácido folínico- 20mg/m² por 5 dias a cada 30dias. Foram prescritos 6 ciclos. No terceiro ciclo, à quimioterapia foi associada a radioterapia por 25 dias, totalizando 4500-5000cGy.

RESULTADOS

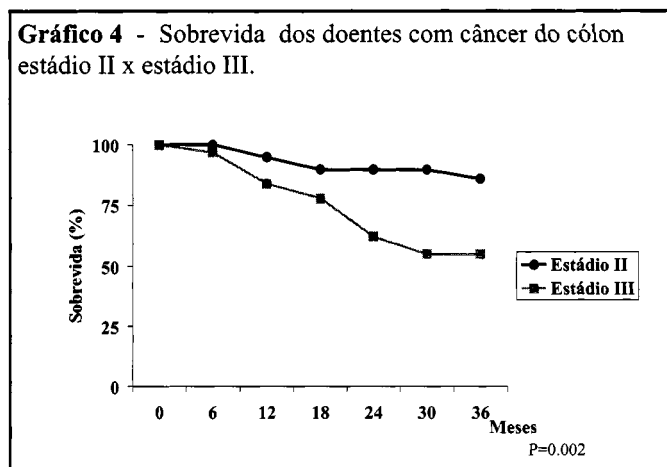
O percentual de recorrências observado nos doentes com neoplasia de colon estágio II foi de 19%, menor que o observado entre os pacientes estágio III que foi de 48% (p=0,005), independente do esquema quimioterápico usado (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Tempo livre de doença (TLD) dos doentes com câncer de cólon estágio II x estágio III.



Ao compararmos os dois esquemas quimioterápicos, não observamos diferença estatisticamente significativa, em relação ao percentual de recorrências nos estádios clínicos II e III ($p=0,38$ e $p=0,72$ respectivamente). O percentual de recorrências no grupo de doentes estágio II tratados com 5FU e ácido folínico foi de 11% e no grupo de doentes tratados com 5FU e levamisole de 23% (Gráfico 2). Nos

Gráfico 4 - Sobrevida dos doentes com câncer do cólon estágio II x estágio III.



doentes estágio III, observamos que 50% dos doentes tratados com 5FU e levamisole e 47% dos doentes tratados com 5FU e ácido folínico apresentaram recorrência (Gráfico 3).

A sobrevida dos pacientes estágio II foi em média maior que a dos pacientes do estágio III (86% versus 55%, $p=0,002$, Gráfico 4). Ao compararmos os dois esquemas quimioterápicos, observamos que no estágio III (Gráfico 6), o

Gráfico 2 - Tempo livre de doença (TLD) dos doentes com câncer de cólon estágio II tratados com 5FU + levamisole (Lev) ou 5FU + ácido folínico (AF).

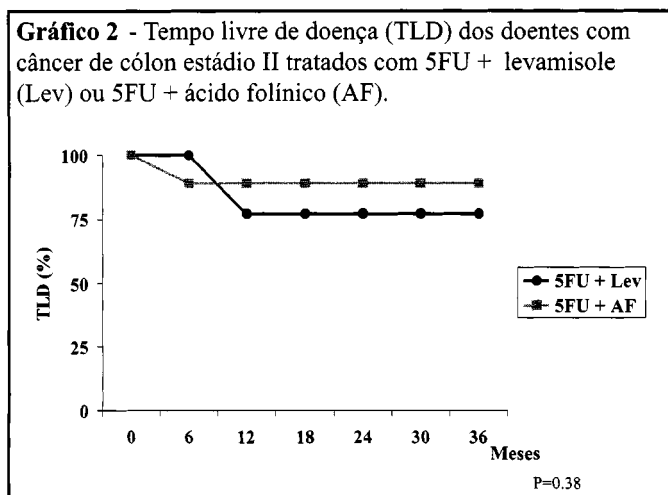


Gráfico 5 - Sobrevida dos doentes com câncer de cólon estágio II tratados com 5FU + levamisole (Lev) ou 5FU + ácido folínico (AF)

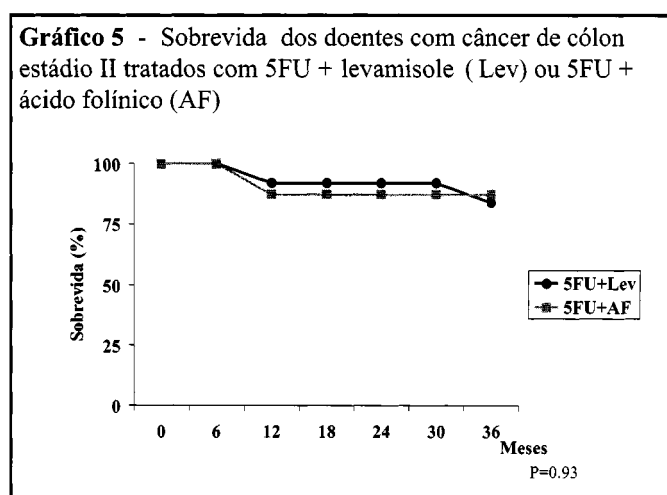


Gráfico 3 - Tempo livre de doença (TLD) dos doentes com câncer de cólon estágio III tratados com 5FU + levamisole (Lev) ou 5FU + ácido folínico (AF).

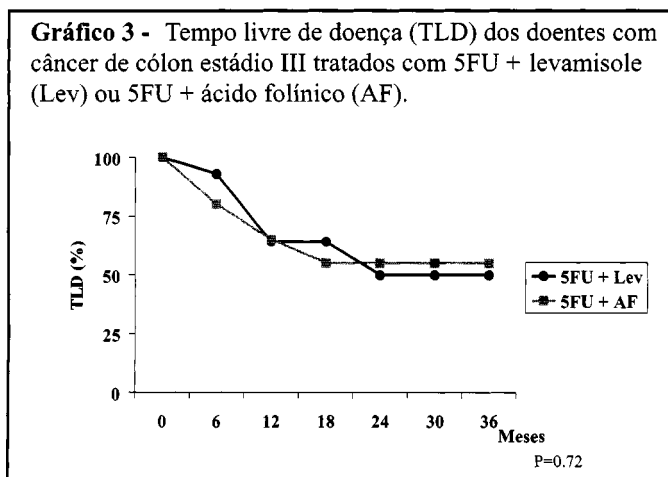


Gráfico 6 - Sobrevida dos doentes com câncer de cólon estágio III tratados com 5FU + levamisole (Lev) ou 5FU + ácido folínico (AF).

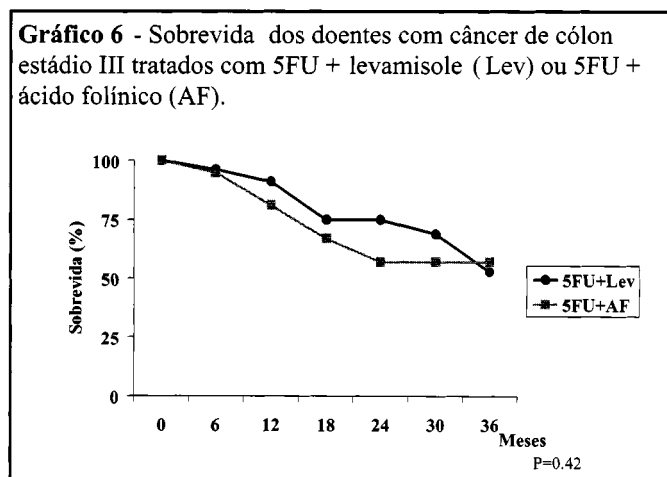
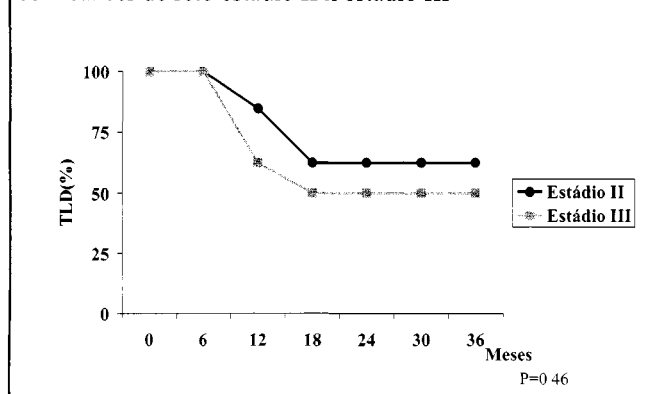


Gráfico 7 - Tempo livre de doença (TLD) entre os doentes com câncer de reto estágio II x estágio III



percentual de doentes que foram a óbito foi de 47% no grupo tratado com 5FU e levamisole e de 43% nos doentes tratados com 5FU e ácido folínico. Estas diferenças não foram estatisticamente significantes ($p=0,42$). Nos pacientes estágio II (Gráfico 5), a sobrevida foi de 87,5% nos doentes tratados com 5FU e ácido folínico e de 84,7 nos doentes tratados com 5FU e levamisole, ($p=0,93$).

Nos pacientes com câncer de reto, observamos que os pacientes estágio II tiveram menor número de recorrências (Gráfico 7) que os pacientes estadio III (47,5% versus 50%), porém essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,46$). O mesmo foi observado em relação a sobrevida (Gráfico 8), 28,5% foram a óbito no estágio II e 50% no estágio III ($p=0,11$).

Quando comparamos a sobrevida ou o tempo livre de doença dos pacientes com câncer de colon e de reto nos mesmos estádios clínicos não observamos diferença estatística ($p=0,42$ e $p=0,33$) respectivamente.

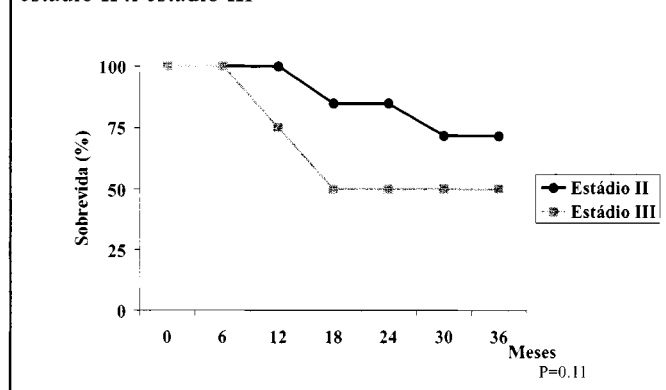
DISCUSSÃO

O 5 Fluorouracil é um quimioterápico usado há mais de 30 anos e é ainda a droga mais usada no tratamento do câncer colorretal. Alguns moduladores do 5-FU como o ácido folínico ou o levamisole foram associados com respostas melhores que o 5-FU isolado^{7,8,11,18}.

Nos tumores colorretais o esquema 5Fluorouracil e ácido folínico introduzido de início apenas no tratamento paliativo dos tumores avançados do intestino^{1,2,22}, vem sendo usado no tratamento adjuvante como uma opção terapêutica de melhor eficiência^{10,11}.

Os pacientes com câncer de colon, estágio II, tiveram neste estudo à semelhança de outros maior sobrevida em relação aos doentes no estágio III¹, independente do esquema quimioterápico. Observamos sobrevida de 86% no estágio II e de 55% nos doentes estadio III, independente do esquema prescrito. Em relação ao esquema usado ob-

Gráfico 8 - Sobrevida dos doentes com câncer de reto estágio II x estágio III



servamos percentuais de sobrevida discretamente maiores nos doentes tratados com 5FU e ácido folínico após três anos de acompanhamento.

Moertel e cols, relataram sobrevida de 90% e de 71%, nos doentes tratados com 5FU e levamisole, estágio II e III respectivamente^{18,19}. Estudos posteriores relataram sobrevida menor, de 84 e de 85% nos doentes com estágio clínico II tratados com 5FU ácido folínico ou 5FU e levamisole e de 60% nos doentes estágio III^{20,21,24}. Embora muitos estudos mostrem evidências de melhor sobrevida nos grupos tratados com o quimioterápico 5FU associado a levamisole ou ácido folínico após a ressecção do tumor, poucos compararam os dois esquemas entre si⁸. Neste estudo é mostrada maior sobrevida no grupo tratado com 5FU e ácido folínico, mas com um p tendendo a ser significativo de 0,09.

Em relação ao tempo livre de doença observamos que 81% dos doentes estágio II não apresentavam sinais de recorrência, contra 52% nos doentes estágio III. Os doentes submetidos ao esquema quimioterápico 5FU e levamisole tiveram maior índice de recorrência em relação aos doentes tratados com 5FU e ácido folínico. No entanto em nenhum dos grupos estas diferenças foram significantes à semelhança do estudo desenvolvido pelo Intergroup¹⁰. Estudos desenvolvidos por Moertel e cols mostraram índices de recorrência inferiores aos nossos, de 10% no estágio II e de 37% no estágio III¹⁸. Estudos desenvolvidos posteriormente também mostraram índices de recorrência mais elevados, de 46% no estágio III e de 27% nos estádios II^{20,21,24}, resultados mais próximos dos observados em nossos doentes.

O maior índice de recorrência e sobrevida em alguns serviços pode ser decorrente do número de linfonodos comprometidos não especificados nos estudos, mas que sabidamente influenciam no prognóstico. Outro fator relevante é a dificuldade em iniciar a quimioterapia no período de 4 a 5 semanas de pós-operatório. Em nosso meio temos iniciado a quimioterapia em 90% dos doentes entre 60 e 90 dias após a cirurgia.

No câncer de reto observamos a semelhança do câncer de colon, maior sobrevida (71,5% versus 50%) e maior tempo livre de doença (62,5% versus 50%) nos doentes estágio II quando comparados aos doentes estágio III. Acreditamos que estas diferenças não foram estatisticamente significantes devido ao pequeno número de casos acompanhados. Em nosso material os doentes com câncer de reto tiveram pior evolução do que os portadores de neoplasias de colon, nos mesmos estádios clínicos, à semelhança do que já foi descrito por outros autores^{14,16,17}. Estas diferenças também não foram estatisticamente significantes.

A pior evolução dos doentes com câncer de reto e o bom resultado observado em neoplasia de canal anal, levaram alguns pesquisadores a indicar o início da radioterapia ainda no pré-operatório acompanhada de quimioterapia com o 5FU associado ou não aos moduladores ácido folínico ou levamisole^{2,16,17,25}, ou ainda o uso de 5FU diário em doses menores. Estudos randomizados mostrando melhor eficácia destas terapêuticas devem ser publicados nos próximos anos. Estudos de fase II já mostram melhores resultados nesta terapêutica^{9,16,17}.

SUMMARY: An important advance in cancer treatment has been made in recent years with the finding that adjuvant therapy can significantly improve the survival of patients with colorectal cancer. The aim of these study was to determine the overall survival and free time of disease of colon cancer patients treated with adjuvant chemotherapy or rectal cancer patients treated with adjuvant chemotherapy and radiotherapy.

Seventy-four patients with resected colorectal cancer stage II or III were assigned to receive adjuvant therapy. The colon cancer patients (N=58) were treated with 5Fluorouracil (5FU) and levamisole (Lev) for 1 year or 5FU and folinic acid (FA) for 6 months. The patients with rectal cancer (N=16) were submitted to adjuvant chemotherapy with 5FU or 5FU and FA for 6 months and radiotherapy. The follow up of the patients were at least for three years.

The overall survival rate for colon cancer stage II was 86% and for stage III 55%. Although there were not statistical difference between the two treatments, the overall survival was higher in the group treated with 5FU and FA. The free time of disease and 52% for stage III disease. The results were also better in the group treated with 5FU and FA, although these differences were not statistically different. In the rectal cancer the overall survival was 71.5% and 50% in the stages II and III disease respectively and the free time of disease was 62.5% in stage II disease and 50% in stage III disease.

The results observed by our group were similar of the results related by other authors. 5FU and FA administered intravenously had small benefits when compared to the results obtained with 5FU and Lev. The rectal cancer patients had worst survival and free time of disease than the patients treated of colon cancer.

KEY WORDS: Chemotherapy, Radiotherapy, Colorectal cancer

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahlgren J. Colorectal Cancer: Chemotherapy. In: De Vita Jr, Hellman S, Rosenberg AS, ed. **Cancer: Principles and practice of Oncology**. 5ed. Lippincott-Raven, Philadelphia. 1997, p 339-57.
- Bajeta E, Bartolomeo MD, Somma L, Moreschi M, Comelia G, Turci D, Gebbia V, Scanni A, Borodogna G, Stampino CG. Randomized Phase II Noncomparative trial of oral and intravenous doxifluridine plus levo-leucovorin in untreated patients with advanced colorectal cancer. **Cancer** 78: 2087-93, 1996.
- Barrett MW. Chemoradiation for rectal cancer: Current methods. **Semin Surg Oncol** 15: 114-9, 1998.
- Bleiberg H. Colorectal Cancer: The Challenge. **Eur. J. Cancer** 32A: Suppl 5: S2-6, 1996.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. 1998. Rio de Janeiro. Pró-Onco/INCA. 1998.
- Chlebowski RT, Lillington L, Nystrom JS, Sayre J. Late mortality and levamisole adjuvant therapy in colorectal cancer. **Br. J Cancer** 69: 1094-7, 1994.
- Francini G, Petrioli R, Lorenzini L. Folinic acid and 5Fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. **Gastroenterology** 106: 899-906, 1994.
- Goodrich KH, Alvarez X, Holcombe RF. Effect of levamisole on major histocompatibility complex class I. Expression in colorectal and breast carcinoma cell lines. **Cancer** 72: 225-30, 1993.
- Habr-Gama A, De Souza PM, Ribeiro U Jr, Nadalin W, Gansl R, Sousa AH Jr, Campos FG, Gama-Rodrigues J. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. **Dis Colon Rectum** 41: 1087-96, 1998.
- Haller PJ, Catalano JS, Macdonald JS, Mayer RJ. Fluorouracil, Leucovorin and levamisole adjuvant therapy for colon cancer: Five year final report of INT-0089. **ASCO** 17: 256a, 1998.
- Impact investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer: International multicentre pooled analysis in colon cancer trials. **Lancet** 345: 939-44, 1994.
- International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2). Efficacy of adjuvant Fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. **J Clin Oncol**. 17: 1356-63, 1999.
- Labianca R, Pessi A, Facendola G, Pirovano M, Luporini G. Modulated 5Fluorouracil (5-FU) regimens in advanced colorectal cancer: A critical review of comparative studies. **Eur J Cancer** 32A Suppl5: S7-12, 1996.
- Lupparetelli M, Maranzano E, Trancanelli V, Belsanti V, Pinaglia D, Beneventi S, Latini P. Adjuvant radio-chemotherapy in cancer of the rectum treated with radical surgery and with high risk of recurrence. Preliminary results of a prospective study. **Radiol Med**. 95: 86-92, 1998.
- Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K, Jones J, Rochette H. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes B versus Dukes C colon cancer: Results from four national surgical adjuvant breast and bowel project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). **J Clin Oncol** 17: 1349-55, 1999.
- Minsky BD. Adjuvant therapy of rectal cancer. **Semin Oncol** 26: 540-4, 1999.
- Minsky BD. Role of adjuvant therapy in adenocarcinoma of the rectum. **Semin Surg Oncol**. 17: 89-98, 1999.

18. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH, Veeder MH, Mailliard JA. Levamisole and Fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. **N. Engl. J Med.** **322**: 352-8, 1990.
19. Moertel CG. Chemotherapy for colorectal cancer. **N. Engl. J. Med.** **330**: 1136-42, 1994.
20. O'Connel Mj, Mailliard JA, Kahn MJ. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for six months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. **J. Clin. Oncol.** **15**: 246-50, 1997.
21. Petrelli N, Douglas HO, Herrera L, Russel D, Stablein DM, Bruckner HW, Mayer RJ, Schinella R, Green MD, Muggia FM, Megibow A, Greenwald ES, Bukowski RM, Harris J, Levin B, Gaynoe E, Loutfi A, Kalsner MH, Barkin JS, Benedetto P, Woolley PV, Nauta R, Weaver DW, Leichman LP. GITSG. The modulation of Fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: A prospective randomized phase III trial. **J. Clin. Oncol** **7**: 1419-26, 1989.
22. Polysos A, Tsavaris N, Giannopoulos A, Bacoyanis C, Papadimas V, Kalahanis N, Karatzas G, Kosmas C, Sakelaropoulos N, Archimandritis A, Papachristodoulou A, Kosmidis P. Biochemical modulation of fluorouracil: comparison of methotrexate, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil in advanced colorectal cancer: a randomized trial. **Cancer Chemother Pharmacol** **38**: 292-7, 1996.
23. Poon MA, O'Connel MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, Krook JE, Mailliard JA, Laurie JA, Tschetter LK, Wiesenfeld M. Biochemical modulation of Fluorouracil: Evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. **J. Clin Oncol** **7**: 1407-17, 1989.
24. Sinicrope FA, Sugarman SM. Role of adjuvant therapy in surgically resected colorectal carcinoma. **Gastroenterology** **109**: 984-93, 1995.
25. Stewart JM, Zalcherg JR. Update on adjuvant treatment of colorectal cancer. **Curr Opin Oncol.** **10**: 467-74, 1998.

Endereço para correspondência:

Nora Manoukian Forones
Disciplina de Gastroenterologia UNIFESP-EPM
Rua Botucatu n: 720, CEP 04023-000
São Paulo- SP, Brazil
Phone/Fax.: 0xx11-5491711, 0xx11-5764050
email: nora@gastro.epm.br