

QUIMIOIMUNOTERAPIA ADJUVANTE PÓS-OPERATÓRIA. UM TRATAMENTO EFETIVO NO CÂNCER DO CÓLON

JOSÉ REINAN RAMOS, TSBCP

Com o melhor conhecimento da história natural dos pacientes portadores de câncer colorretal foi possível identificar os grupos de maior risco para desenvolver recidivas mesmo após o melhor tratamento - a cirurgia. A metástase ganglionar é um fator prognóstico e acomete aproximadamente 20% dos pacientes portadores de carcinoma do cólon. A sobrevida de cinco anos para pacientes do grupo Dukes C varia de 30-40% e a taxa de recidiva de 40-60%.

Quimioterapia sistêmica, geralmente utilizando fluorouracil, associado ou não a outras drogas, tem sido empregada por vários oncologistas em estudos prospectivos e randomizados, neste grupo de pacientes de mal prognóstico, com o objetivo de diminuir as recidivas e conseqüentemente prolongar a sobrevida. Todavia, ainda não era possível demonstrar evidências convincentes e reproduzíveis de benefício estatisticamente significativo para os pacientes.

Vários estudos não mostraram benefício efetivo com o uso de quimioterapia adjuvante pós-operatória. Entretanto, os estudos de Higgins e cols. (VASOG) (1) e Grage e Moss (COG) (2) utilizando 5-FU demonstraram aumento de 5 a 10% no percentual de sobrevida de 5 anos e diminuição das recidivas ($p = 0,026$).

A geração de trabalhos com combinação de drogas trouxe modificações nos resultados a partir de 1977. O estudo do NSABP Co1 (3) conduzido de 1977 a 1983, com 1.116 pacientes randomizados em três grupos (Controle, Quimioterapia e Imunoterapia) mostrou superioridade estatística com relação ao aparecimento de recidiva ($p = 0,05$) e à sobrevida ($p = 0,04$) para o grupo tratado com quimioterapia (MOF).

O principal motivo deste editorial é chamar a atenção de todos os colo-proctologistas para os importantes resultados apresentados pelo North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) e Mayo Clinic em dois trabalhos prospectivos e randomizados. O primeiro, publicado em 1989 (4), estuda 401 pacientes submetidos a ressecções colorretais por adenocarcinoma estágio B2 e C de Dukes. Os pacientes foram randomizados em três grupos (Controle, Levamisol 150 mg oral por 3 dias de 15/15 dias por um ano, ou Levamisol + 5-FU EV 450 mg/m² por 5 dias e, a seguir, semanalmente por um ano). Este trabalho, com seguimento médio de 7 anos, mostrou que a terapia adjuvante com a combinação de levamisol e 5-FU reduziu significativamente ($p = 0,003$) a taxa de recorrência (41% x 55%), assim como aumentou o seu tempo de aparecimento ($p = 0,002$) (14 meses x 23 meses) quando comparado ao grupo controle. A redução no grupo do levamisol foi somente sugestiva ($p = 0,05$). A análise da sobrevida global sugeriu benefício da terapia combinada ($p = 0,09$) (62% x 55%), sendo mais significativa nos tumores Dukes C ($p = 0,03$) (49% x 37%). O segundo e definitivo trabalho para confirmar o papel adjuvante da imuno e quimioterapia

(levamisol + 5-FU) no tratamento do câncer do cólon ressecado foi publicado em fevereiro de 1990 (5). Este estudo foi conduzido separando-se os pacientes com tumor estágio B2 (318) e C (929) de Dukes. O seguimento médio foi de 3 anos (2 a 5,5 anos). Nos pacientes com estágio C, a quimioterapia com 5-FU associada ao levamisol por um ano reduziu o risco de recorrência em 41% ($p < 0,0001$) e a taxa de óbitos em 33% ($p = 0,006$). O tratamento somente com levamisol não apresentou benefício detectável. Este trabalho ainda mostrou que os resultados dos pacientes com tumores Dukes B2 foram insuficientes para permitir uma conclusão incontestável.

Uma substancial redução de aproximadamente um terço na taxa de recidiva e na taxa de mortalidade justifica qualquer inconveniência que esse tratamento possa provocar, principalmente porque a taxa de toxicidade é relativamente baixa e o esquema medicamentoso proposto facilmente aplicável em qualquer hospital geral organizado. Baseado nestes resultados, a recomendação é para a incorporação deste tratamento (5-FU + levamisol) na rotina do tratamento da maioria dos pacientes com carcinoma colônico estágio C de Dukes sem complicações pós-operatórias prolongadas. O consenso (6) para o tratamento dos pacientes com carcinoma, neste estágio, parece ser não somente a ressecção cirúrgica oncológica mas a sua associação com quimioimunoterapia iniciando-se entre a 3.^a e 5.^a semanas após a operação. O tratamento cirúrgico isolado não deverá ser mais considerado como eticamente justificado, exceto, se houver fatores médicos, psicológicos ou sociais que contra-indique este tratamento adjuvante.

REFERÊNCIAS

- Higgins GA, Lee LE, Dwight R e cols. The case for adjuvant 5-Fluorouracil in colorectal cancer. *Cancer Clin Trials* 1978; 1: 35-41.
- Grage TB, Moss SE. Adjuvant chemotherapy in cancer of the colon and rectum: demonstration of effectiveness of prolonged 5-FU chemotherapy in a prospective controlled randomized trial. *Surg Clin North Am* 1981; 61: 1321-1329.
- Wolmark N, Fisher B, Rockette H. Adjuvant therapy in carcinoma of the colon: five-year results of NSABP protocol Co 1. In: Salmon SE (ed): *Adjuvant Therapy of Cancer V*, 1987: 531-36.
- Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR et al. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1447-1456.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322: 352-358.
- NIH Consensus Statement on Adjuvant Therapy for Patients with Colon and Rectal Cancer. April 16-18, 1990.