

# RADIOTERAPIA E CIRURGIA NA ABORDAGEM DO CÂNCER DO RETO: REVISÃO DE LITERATURA, FATORES PROGNÓSTICOS E RESULTADOS DE TRATAMENTO

## RADIATION THERAPY AND SURGERY IN THE APPROACH OF THE RECTAL CANCER: LITERATURE REVISION, PROGNOSTIC FACTORS AND RESULTS OF TREATMENT

Benedito Mauro Rossi, TCBC-SP<sup>1</sup>

Wilson Toshihiko Nakagawa<sup>1</sup>

Arno Yukio Borges<sup>1</sup>

Wilson Bechara Júnior<sup>1</sup>

René Aloísio da Costa Vieira, ACBC-SP<sup>2</sup>

Ademar Lopes, TCBC-SP<sup>3</sup>

Luiz Paulo Kowalski, TCBC-SP<sup>4</sup>

**RESUMO:** O objetivo principal deste estudo foi avaliar os resultados da cirurgia isolada ou associada a radioterapia pré-operatória em pacientes portadores de adenocarcinoma do reto. Foram analisados retrospectivamente 96 pacientes submetidos a cirurgias curativas entre 1972 e 1993. A análise visou, principalmente, comparar as taxas de sobrevida global em cinco anos e de recidiva local. Quarenta e seis pacientes tratados por cirurgias isoladas tiveram taxas de sobrevida em cinco anos e de recidiva local de 51,7% e 26,9%, respectivamente, nos estádios II e III. Cinquenta pacientes submeteram-se a radioterapia pré-operatória na dosagem de 4.500 cGy, em 25 sessões de 180 cGy, com taxas de sobrevida em cinco anos e de recidiva local de 60,8% e 18,2%, respectivamente, nos estádios II e III. As diferenças entre os dois grupos terapêuticos não foram estatisticamente significativas. A análise multivariada demonstrou que o estadiamento da neoplasia, principalmente com relação à presença ou não de linfonodos regionais metastáticos, foi o fator prognóstico mais importante, independentemente do grupo terapêutico analisado. Baseados nos resultados apresentados, discutimos que a indicação da radioterapia em câncer do reto deve ser mais seletiva, com realização de cirurgia imediata em pacientes portadores de tumores retais móveis, mesmo infiltrativos na parede, irradiando no pós-operatório apenas os casos com maior risco de recidiva, de acordo com o resultado do exame anatomopatológico da peça cirúrgica. Pacientes portadores de tumores com mobilidade reduzida em relação às paredes pélvicas devem ser irradiados no pré-operatório com a finalidade de facilitação do ato cirúrgico e diminuição do risco de disseminação de células tumorais no intra-operatório e conseqüente diminuição das taxas de recidiva local.

**Unitermos:** Câncer retal; Adenocarcinoma; Radioterapia; Cirurgia.

### INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma do reto é uma das neoplasias mais freqüentes nos países industrializados. No Brasil é o quinto tumor mais freqüente no homem e o oitavo na mulher.<sup>1</sup> Nos Estados Unidos são diagnosticados anualmente cerca de 38 mil casos novos desse tipo de câncer, 75% passíveis de ressecção cirúrgica e apenas 50% são curados, causando cerca

de 7.800 mortes por ano.<sup>2</sup> Nas últimas décadas não houve mudança significativa nas taxas de sobrevida de pacientes portadores de câncer do reto submetidos a cirurgia curativa, com ou sem preservação esfíncteriana.<sup>3,4</sup> Mesmo assim, a cirurgia continua sendo o tratamento primário de escolha para o adenocarcinoma do reto, independentemente da faixa etária do paciente.<sup>5</sup> O objetivo principal da utilização de radioterapia pré-operatória para pacientes portadores de câncer do reto

1. Médico Titular.

2. Diretor do Departamento de Prevenção e Detecção Precoce do Câncer.

3. Diretor do Departamento de Cirurgia Pélvica

4. Diretor do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

Recebido em 25/2/97

Aceito para publicação em 24/11/97

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A. C. Camargo – Fundação Antonio Prudente – São Paulo

é diminuir a disseminação de células tumorais no transoperatório.<sup>6</sup> A quimioterapia, neoadjuvante ou adjuvante visa não só ao controle local da doença, como também ao controle sistêmico, tentando diminuir a incidência de metástases viscerais. Além disso, outras vantagens da radioterapia pré-operatória são: redução do tamanho dos tumores retais, chegando até a transformar lesões irrecutíveis em recutíveis, menor índice de complicações relacionadas ao intestino delgado, quando comparada com a irradiação pós-operatória.

A recidiva local após cirurgia curativa, com ou sem preservação esfinteriana, em pacientes portadores de câncer do reto, tem correlação direta com fatores anatomopatológicos, tais como grau de diferenciação da neoplasia, infiltração da lesão na parede retal e comprometimento tumoral de linfonodos regionais.<sup>7</sup>

A utilização do estadiamento TNM nos dá uma idéia melhor da importância dos fatores anatomopatológicos no câncer do reto.<sup>8</sup> Pacientes com tumores de estágio I, ou seja, lesões localizadas e superficiais, apresentam taxas de recidiva local e sobrevida em cinco anos variando de 0% a 15% e de 61% a 100%, respectivamente. Os pacientes com tumores de estágio II, que incluem as lesões infiltrativas na parede retal, têm taxas de recidiva local e sobrevida em cinco anos, variando de 11% a 53% e de 43% a 71%, respectivamente. Os casos com linfonodos regionais metastáticos (estágio III) apresentam taxas de recidiva local e sobrevida em cinco anos, variando de 10% a 67% e de 0% a 90%, respectivamente.<sup>2</sup>

Além dos fatores anatomopatológicos descritos, a localização do reto, dentro da pelve, restringe o cirurgião com relação à obtenção de margens radiais oncológicamente adequadas. Welch e Donaldson<sup>9</sup> descrevem que cerca de 75% dos pacientes que morrem devido ao câncer retal apresentam recidiva local ou regional.

A qualidade de vida dos pacientes com recidiva local ou regional é altamente prejudicada, pois eles apresentam sintomas que levam a sofrimento constante e de difícil controle clínico, como dor pélvica, sangramento, secreção com odor fétido e obstrução intestinal.<sup>2</sup> O tratamento desses pacientes, quando possível, é muito agressivo, com cirurgias extensas associadas a radioterapia e/ou quimioterapia, porém as taxas de cura são baixas.<sup>10,11</sup>

Stevens et al<sup>12</sup> publicam série retrospectiva analisando a radioterapia pré-operatória em câncer do reto, na dosagem entre 5.000 cGy e 6.000 cGy. Demonstram que pacientes com tumores irrecutíveis tornam-se passíveis de tratamento cirúrgico. A sobrevida em cinco anos e a taxa de recidiva local foram significativamente melhores no grupo submetido a radioterapia, apesar de a comparação ter sido feita com um grupo histórico. Outros autores publicam seus resultados demonstrando a importância da radioterapia em tumores irrecutíveis do reto.<sup>11,13</sup>

A procura por tratamentos complementares à cirurgia curativa tem alguns objetivos básicos: diminuição das taxas de recidiva local; aumento dos índices de sobrevida em cinco

**Tabela 1**  
Resultados de estudos retrospectivos com utilização de radioterapia pré-operatória

Autor (ano)	Dose de radioterapia (cGy)	Nº de casos	Sobrevida em 5 anos (%)	Recidiva local (%)
Marks et al 1988 (39)	4 000 - 4 500	43	72,0	16,0
Mendenhall et al, 1988(40)	3 500 4 000 - 4 500	29 45	72,0 72,0	13,0 5,0
Reed et al, 1988 (41)	4 000 - 4 500	40	68,0	6,0
Kodner et al, 1989 (42)	2 000 4 500	22 90	85,0 86,0	0,0 1,8
Sarashina et al, 1990 (43)	4 260	36	74,2	—
Berard; Papillon, 1992 (44)	3 000	157	58,0	9,5
Mohiuddin; Marks, 1993 (45)	4 000 - 4 500	161	79,0	12,4
Rossi et al, 1995 (46)	4 000 - 4 500	43	53,5	20,9
Total/Média	3.851	666	72,0	9,4

anos; maior número de cirurgias com preservação esfinteriana; baixo índice de complicações. A utilização da radioterapia pré-operatória em pacientes portadores de câncer do reto tem sido descrita como eficaz com relação ao controle local da doença, com menores índices de complicação, quando comparada com a radioterapia pós-operatória.<sup>2</sup> Porém, a morbidade do tratamento pré-operatório também existe, exigindo um planejamento detalhado, cuidadoso e adequado para cada caso.<sup>14</sup> As tabelas 1 e 2 resumem estudos não aleatorizados e aleatorizados, respectivamente, analisando resultados de radioterapia pré-operatória e de cirurgia isolada.

O principal objetivo deste trabalho é analisar os resultados de tratamento relacionados à recidiva local e à sobrevida, em pacientes portadores de adenocarcinoma do reto submetidos a cirurgia curativa isolada ou associada a radioterapia pré-operatória, na dosagem de 4.500 cGy, em 25 sessões de 180 cGy. Além do objetivo principal, a análise estatística também buscou identificar fatores prognósticos relacionados a dados clínicos, anatomopatológicos e terapêuticos para o grupo de cirurgia isolada e para o grupo de radioterapia pré-operatória, e, com isso, selecionar melhor os candidatos a indicação de radioterapia pré-operatória. Além disso, foi realizada revisão da literatura sobre o assunto.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente 96 pacientes portadores de adenocarcinoma do reto submetidos a tratamento cirúrgico isolado ou combinado com radioterapia pré-

**Tabela 2**  
Resultados de estudos prospectivos aleatorizados com utilização de radioterapia pré-operatória ou cirurgia isolada

Autor/estudo (ano)	Dose (cGy)	Casos	Cirurgia		Radioterapia + Cirurgia		p
			Sobrevida (%)	Recidiva (%)	Sobrevida (%)	Recidiva (%)	
Dwight et al Vasag, 1972 (36)	2.000	700	35,0	-	44,0	-	0,05
Rider et al Canada, 1977 (17)	500	125	35,0	-	40,0	-	NS
Duncan et al MRC, 1984 (31)	500 - 2.000	824	38,0	43,2	40,9	45,8	NS
Higgins et al Vasog, 1986 (32)	3.150	361	50,0	8,6	50,0	8,5	NS
Gérard et al Eortc, 1988 (33)	3.450	466	59,1	30,0	69,1	15,0	< 0,01
Reis Neto et al, 1989 (35)	4.000	68	34,4	23,5	80,0	2,6	-
Dahl et al Norway, 1990 (34)	3.150	309	60,9	21,1	64,2	13,7	NS
SRCSG Stockholm, 1990 (27)	2.500	849	48,0	24,7	54,0	11,2	NS
Cedermark Stockholm, 1994 (28)	2.500	557	-	21,0	-	10,0	<0,05
Holm et al, 1995 (29)	2.500	1 292	37,0-48,0	24,0-28,0	43,0-49,0	11,0-16,0	NS
Marsh et al, 1995 (30)	2.000	284	-	49,2	-	15,8	< 0,01
Total/Média	2.454,5	5 835	44,8	27,5	54,2	15,1	-

NS: não-significativo.

operatória, no período de janeiro de 1972 a dezembro de 1993. Os critérios de inclusão foram:

- diagnóstico histológico de adenocarcinoma do reto;
- ausência de tratamento oncológico prévio à admissão na instituição;
- realização de cirurgia radical com finalidade curativa, com ou sem utilização de radioterapia pré-operatória na dosagem de 4.500 cGy;
- não realização de quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante;
- doença com atividade apenas loco-regional ao diagnóstico.

A distribuição dos 96 casos ocorreu da seguinte forma: a radioterapia pré-operatória foi utilizada em cinquenta casos (52,1%), na dosagem de 4.500 cGy, entre janeiro de 1985 e dezembro de 1993; e a cirurgia isolada, com finalidade curativa, foi realizada em 25 casos (26%), entre janeiro de 1972 e dezembro de 1984, e em 21 casos (21,9%), entre janeiro de 1985 e dezembro de 1993. Cinquenta e oito pacientes (60,4%) eram mulheres e 38 (39,6%) homens. A idade foi superior a

60 anos em 52 pacientes (54,2%), variando de 21 a 86 anos (média = 60,2 e mediana = 62,5). A maioria dos pacientes (89,6%) pertencia à raça branca. Entre os sinais e sintomas mais importantes foram relatados: sangramento retal em 80 casos (83,3%); emagrecimento em 56 (58,3%); dor perineal ou abdominal em 45 (46,9%); diarreia em 40 (41,7%); constipação intestinal em 34 (35,4%); puxo ou tenesmo em 23 (24,0%); tumor ou secreção anal em 22 (22,9%); fezes em fita em 21 (21,9%); e perda de apetite em 9 (9,4%). O tempo médio de duração desses sintomas foi de seis meses. Na admissão, 51 (43,1%) pacientes não tinham sido submetidos a qualquer procedimento diagnóstico, quarenta (41,7%) tinham sido submetidos a biópsia e cinco (5,2%) a colostomia com finalidade de derivação do trânsito intestinal, devido à presença de obstrução ou fístula.

A tabela 3 sumariza as principais características dos pacientes por grupo terapêutico (cirurgia isolada entre 1973-84, e, entre 1985-93, radioterapia pré-operatória entre 1985-93).

A rotina no atendimento de todos os casos incluiu exame físico completo, com toque retal e retossigmoidoscopia rígida

Tabela 3

Apresentação das principais características dos pacientes por grupo terapêutico

Características	Categorias	Cirurgia isolada	Cirurgia isolada	Radioterapia pré-operatória	Total
		1972-1984 n (%)	1985-1993 n (%)	1985-1993 n (%)	
Idade	20 – 40	6 (24,0)	3 (14,3)	6 (12,0)	15 (15,6)
	40 – 60	7 (28,0)	3 (14,3)	19 (38,0)	29 (30,2)
	Mais que 60	12 (48,0)	15 (71,4)	25 (50,0)	52 (54,2)
Sexo	Masculino	7 (28,0)	9 (42,9)	22 (44,0)	38 (39,6)
	Feminino	18 (72,0)	12 (57,1)	28 (56,0)	58 (60,4)
Cirurgia	Amputação	15 (60,0)	5 (23,8)	33 (66,0)	53 (55,2)
	Preservação	5 (20,0)	13 (61,9)	9 (18,0)	27 (28,1)
	Múltipla	5 (20,0)	3 (14,3)	8 (16,0)	16 (16,7)
Estádio clínico	I	13 (52,0)	7 (33,3)	17 (34,0)	37 (38,5)
	II	3 (12,0)	10 (47,6)	17 (34,0)	30 (31,3)
	III	9 (36,0)	4 (19,1)	16 (32,0)	29 (30,2)

com biópsia, estabelecendo-se as seguintes características do tumor retal: distância da linha pectínea, extensão circunferencial, infiltração de outros órgãos e/ou estruturas e fixação na pelve.

O equipamento utilizado para a radioterapia foi um acelerador linear de fótons com 4 meV, sempre com simulação prévia para determinação dos limites dos campos de irradiação, com base nos seguintes pontos ósseos de referência:

- limite superior: quarta ou quinta vértebras lombares;
- limites laterais: 2 cm lateralmente à linha iliopectínea;
- limite inferior: 2 cm abaixo da borda inferior do tumor.

A dose total (completa) de radiação em todos os casos foi de 4.500 cGy, dividida em 25 sessões de 180 cGy, realizadas de cinco a seis semanas. A dose total foi dividida em quatro campos pélvicos opostos: laterais, anterior e posterior (técnica de caixa), com distância foco-superfície (DFS) de 80cm.

Os pacientes foram operados entre quatro a seis semanas após o término do tratamento, período suficiente para diminuição dos efeitos inflamatórios agudos da radioterapia nos tecidos.

Todos os pacientes foram submetidos a cirurgia radical com finalidade curativa. Em 53 (55,2%) foi realizada amputação abdômino-perineal do reto; em 27 (28,1%) foi possível a preservação do esfíncter anal; e, em 16 (16,7%), foram realizadas cirurgias múltiplas. Cirurgias múltiplas ou ampliadas em câncer retal são aquelas onde o cirurgião resseca, além do órgão sede do tumor primário, outros órgãos ou estruturas que pressupõe macroscopicamente invadidas pela neoplasia.

Até o final da década de 1980, como critério de ressecção, tinha-se que a margem mínima de reto distal normal entre a borda inferior do tumor e a secção do intestino era de 5 cm, o que levou a grande número de amputações. Nos casos operados após 1989, essa margem foi reduzida para 2cm. A média de linfonodos dissecados por peça foi de 15, com índice de positividade para neoplasia de 30,2% (29 casos).

O estadiamento utilizado para todos os casos foi o preconizado pela União Internacional Contra o Câncer<sup>8</sup> e era realizado após o resultado do exame anatomopatológico da peça operatória. Com isso, foi obtida a seguinte distribuição: estágio I – 37 casos (38,5%); estágio II – 30 casos (31,3%); estágio III – 29 casos (30,2%).

Os pacientes foram seguidos trimestralmente em consultas ambulatoriais nos dois primeiros anos, em consultas semestrais do segundo ao quinto anos e em consultas anuais após cinco anos. Os exames solicitados rotineiramente em cada retorno foram: radiografia simples de tórax, na posição pósterio-anterior e perfil; ultra-sonografia de abdome e pelve (após meados da década de 1980, alternada com tomografia computadorizada de abdome e pelve); e marcadores tumorais (o CEA começou a ser utilizado após meados da década de 1980 e o CA19.9, na década de 1990).

As possibilidades levadas em conta na determinação do estado do paciente na época do fechamento do estudo foram: vivo (sem ou com neoplasia ou sem especificação) e óbito (por neoplasia do reto, por outras causas não relacionadas ou sem especificação).

Após período superior ao dobro do determinado pelo médico quando da última consulta, o paciente que não retornava para a consulta de seguimento ou sobre o qual não se dispunha de informação a respeito de seu estado de saúde era considerado sem seguimento.

Na análise estatística, a sobrevida global dos pacientes foi definida como sendo o tempo decorrido entre a data da cirurgia e a data do óbito ou da última informação objetiva de seguimento, sendo esse tempo especificado em meses. Assim, o efeito isolado das variáveis sobre o prognóstico foi medido em termos da sobrevida global.

O cálculo dos estimadores atuariais da sobrevida foi feito pela técnica de Kaplan e Meier. Comparações entre distribuições da sobrevida para categorias de uma mesma variável foram realizadas pelo teste de Mantel e Cox. Os valores de

“p” foram obtidos por meio da distribuição do qui-quadrado. Na análise foi utilizado o programa para microcomputador KMSURV. Combinações de variáveis em modelos multifatoriais foram analisadas por meio de cálculo assistido por microcomputador com o programa COXSURV, baseado em algoritmo de máxima verossimilhança condicional.

## RESULTADOS

A análise dos dados para estabelecimento da sobrevida global em cinco anos foi feita para cada grupo terapêutico. Além disso, foi realizada análise da falha do tratamento por estágio clínico e grupo terapêutico. No final do estudo, 49 pacientes (51%) estavam vivos e assintomáticos, 37 (38,5%) haviam morrido pela doença e seis (6,3%) por outras causas. Apenas quatro pacientes (4,2%) foram perdidos de seguimento.

As tabelas 4, 5 e 6 apresentam a distribuição das variáveis e a taxa de sobrevida global em cinco anos com sua significância estatística para o grupo de pacientes submetidos a cirurgia isolada entre 1972 e 1984, para o grupo de pacientes submetidos a cirurgia isolada entre 1985 e 1993, e para o grupo de pacientes submetidos a radioterapia pré-operatória entre 1985 e 1993.

**Tabela 4**

Variáveis e sobrevida global em cinco anos para o grupo de 25 pacientes submetidos a cirurgia isolada entre 1972 e 1984

Variável	Categoria	n (%)	Sobrevida em 5 anos (%)	p
Sexo	Masculino	7 (28,0)	57,1	0,389
	Feminino	18 (72,0)	42,1	
Idade (anos)	20-40	6 (24,0)	83,3	0,020
	41-60	7 (28,0)	57,1	
	Mais que 60	12 (48,0)	19,4	
Distância entre o tumor e a linha pectínea	0 cm - 5 cm	11 (44,0)	54,5	0,685
	5 cm - 10 cm	9 (36,0)	41,7	
	10 cm - 12 cm	5 (20,0)	40,0	
Extensão da lesão	Não anelar	11 (44,0)	54,5	0,204
	Anelar	14 (56,0)	40,8	
Invasão clínica extra-retal	Sim	5 (20,0)	26,7	0,510
	Não	20 (80,0)	50,0	
Cirurgia	Amputação	15 (60,0)	60,0	0,124
	Preservação	5 (20,0)	40,0	
	Múltipla	5 (20,0)	0,0	
Infiltração do tumor na parede retal	T1	2 ( 8,0)	50,0	0,554
	T2	19 (76,0)	52,6	
	T4	4 (16,0)	0,0	
Linfonodos	Negativos	16 (64,0)	54,5	0,235
	Positivos	9 (36,0)	33,3	
Estádio	I	13 (52,0)	61,5	0,288
	II	3 (12,0)	0,0	
	III	9 (36,0)	30,0	

**Tabela 5**

Variáveis e sobrevida global em cinco anos para o grupo de 21 pacientes submetidos a cirurgia isolada entre 1985 e 1993

Variável	Categoria	n (%)	Sobrevida em 5 anos (%)	p
Sexo	Masculino	9 (42,9)	23,4	0,191
	Feminino	12 (57,1)	55,5	
Idade (anos)	20-40	3 (14,3)	50,0	0,308
	41-60	3 (14,3)	100,0	
	Mais que 60	15 (71,4)	0,0	
Distância entre tumor e a linha pectínea	0 cm - 5 cm	6 (28,6)	80,0	0,135
	5 cm - 10 cm	10 (47,5)	24,0	
	10 cm - 12 cm	5 (23,9)	100,0	
Extensão da lesão	Não anelar	12 (57,1)	29,5	0,497
	Anelar	9 (42,9)	77,8	
Invasão clínica extra-retal	Sim	2 ( 9,5)	0,0	<0,001
	Não	19 (90,5)	54,7	
Cirurgia	Amputação	5 (23,8)	0,0	0,536
	Preservação	13 (61,9)	56,4	
	Múltipla	3 (14,3)	100,0	
Infiltração do tumor na parede retal	T1	2 ( 9,5)	100,0	0,377
	T2	5 (23,8)	75,0	
	T3	14 (66,7)	29,1	
Linfonodos	Negativos	17 (80,9)	70,3	0,021
	Positivos	4 (19,1)	0,0	
Estádio	I	7 (33,3)	83,3	0,059
	II	10 (47,6)	63,0	
	III	4 (19,1)	0,0	

A mortalidade operatória, considerando o óbito até trinta dias após a cirurgia, foi de 7,3% (sete casos), sendo que cinco óbitos ocorreram no grupo de pacientes submetidos a cirurgia isolada entre 1972 e 1984, e dois óbitos ocorreram no grupo de radioterapia pré-operatória. Todos os óbitos foram relacionados a complicações cardiovasculares, respiratórias e metabólicas. Não houve mortalidade no grupo de pacientes submetidos a cirurgia isolada entre 1985 e 1993.

A tabela 7 apresenta a falha de tratamento para os grupos de pacientes submetidos a cirurgia isolada ou radioterapia pré-operatória. Notamos que não há diferença estatística significativa entre eles. Mesmo ao avaliarmos os resultados dos casos dos estádios II e III observamos que a discreta redução nas taxas de recidiva local nos casos irradiados não foi estatisticamente significativa. A sobrevida em cinco anos não foi significativamente diferente para os grupos terapêuticos estudados (Tabela 8), apenas com discreta e não estatisticamente significativa melhora de resultados para os pacientes submetidos a radioterapia pré-operatória.

Quando analisamos todos os pacientes, independentemente do grupo terapêutico, o estadiamento mostrou-se a variável mais importante. Dentro da variável estadiamento notamos que a significância ocorreu quando comparamos os

**Tabela 6**

Variáveis e sobrevida global em cinco anos para o grupo de 50 pacientes submetidos a radioterapia e cirurgia entre 1985 e 1993

Variável	Categoria	n (%)	Sobrevida em 5 anos (%)	P
Sexo	Masculino	22 (44,0)	54,2	0,959
	Feminino	28 (56,0)	65,9	
Idade (anos)	20-40	6 (12,0)	83,3	0,275
	41-60	19 (38,0)	57,9	
	Mais que 60	25 (50,0)	56,7	
Distância entre tumor e a linha pectínea	0 cm - 5 cm	24 (48,0)	49,7	0,484
	5 cm - 10 cm	24 (48,0)	68,8	
	10 cm - 12 cm	2 ( 4,0)	100,0	
Extensão da lesão	Não anelar	29 (58,0)	58,8	0,434
	Anelar	21 (42,0)	63,5	
Invasão clínic extra-retal	Sim	14 (28,0)	64,3	0,882
	Não	36 (72,0)	58,5	
Cirurgia	Amputação	33 (66,0)	63,2	0,655
	Preservação	9 (18,0)	66,7	
	Múltipla	8 (16,0)	50,0	
Infiltração do tumor na parede retal	T1	1 ( 2,0)	0,0	0,802
	T2	22 (44,0)	55,1	
	T3	18 (36,0)	69,1	
	T4	9 (18,0)	51,8	
Linfonodos	Negativos	34 (68,0)	71,0	0,059
	Positivos	16 (32,0)	39,0	
Estádio	I	17 (34,0)	69,0	0,079
	II	17 (34,0)	74,4	
	III	16 (32,0)	34,2	

casos dos estádios I e II com os do estágio III, ou seja, pacientes com linfonodos regionais comprometidos pelo tumor. A idade foi a segunda variável em ordem de importância, com maior risco de óbito para os pacientes mais idosos. A variável tipo de cirurgia curativa realizada só foi significativa quando comparamos cirurgias clássicas, com ou sem preservação esfinteriana, com ressecções múltiplas para o adenocarcinoma do reto (Tabela 9).

A presença de linfonodos regionais comprometidos pelo tumor foi a variável mais significativa para os casos submetidos a cirurgia isolada. A invasão tumoral clínic extra-retal vem em seguida, com maior risco para os casos mais avançados. A idade também mostrou-se um fator importante, com pior prognóstico para os pacientes mais idosos (Tabela 9). Para o grupo de pacientes submetidos a radioterapia pré-operatória, a análise multivariada demonstrou maior risco de óbito quando os linfonodos regionais estão comprometidos pelo tumor. A idade também foi variável significativa para o risco de óbito, com pior prognóstico para os pacientes mais idosos. A realização da radioterapia pré-operatória não foi variável significativa na análise multivariada do risco de óbito para os grupos de pacientes estudados (Tabela 9).

**Tabela 7**

Análise da falha de tratamento de acordo com o grupo terapêutico e o estadiamento

Variável	Categoria	Cirurgia n (%)	Radioterapia e cirurgia n (%)	p
Falha no tratamento estágio I	Não	16 (80,0)	14 (82,3)	0,893
	Local	2 (10,0)	2 (11,8)	
	Metástase	2 (10,0)	1 ( 5,9)	
Falha no tratamento estádios II/III	Não	17 (65,4)	18 (54,5)	0,150
	Local	7 (26,9)	6 (18,2)	
	Metástase	2 ( 7,7)	9 (27,3)	

**Tabela 8**

Sobrevida global em cinco anos de acordo com o grupo terapêutico

Variável	Categoria	n (%)	Sobrevida em 5 anos (%)	p
Grupo terapêutico	Cirurgia	46 (47,9)	51,7	0,557
	Radioterapia e cirurgia	50 (52,1)	60,8	

**Tabela 9**

Modelos multivariados para determinação do risco de óbito para os diversos grupos terapêuticos de acordo com variáveis selecionadas

Grupo terapêutico (n° de casos)	Variável	Categoria	Risco relativo	Intervalo de confiança (95%)	p
Todos os grupos (96 casos)	Estádio	I	1,0	Referência	0,007
		II	0,6	0,2 -1,6	
		III	2,5	1,2 -5,2	
	Idade	Até 40	1,0	Referência	0,008
		41 ou mais	5,2	1,5 -17,9	
	Cirurgia	Amputação	Preservação	1,0	Referência
Múltipla			1,4	0,6 - 2,9	
Múltipla			3,5	1,4 - 8,5	
Cirurgia (46 casos)	Linfo-nodos	Negativos	1,0	Referência	0,033
		Positivos	2,8	1,2 - 6,5	
	Invasão clínic extra-retal	Não	1,0	Referência	0,039
		Sim	2,7	1,0 -7,4	
	Idade (anos)	Até 40	1,0	Referência	0,098
		41 ou mais	3,0	0,7 -13,2	
Radioterapia e cirurgia (50 casos)	Linfo-nodos	Negativos	1,0	Referência	0,073
		Positivos	3,9	1,1 - 6,8	
	Idade (anos)	Até 40	1,0	Referência	0,040
		41 ou mais	6,6	0,7-39,5	

A figura 1 demonstra a sobrevida global para os grupos de pacientes submetidos a cirurgia isolada ou a radioterapia pré-operatória.

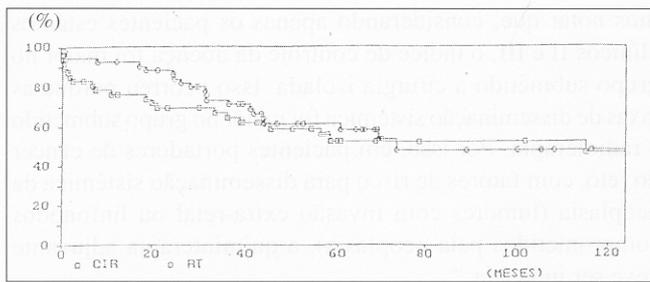


Figura 1 – Sobrevida global em meses para os grupos de pacientes submetidos a cirurgia isolada ou a radioterapia pré-operatória

## DISCUSSÃO

Além do objetivo principal deste estudo, que foi avaliar o papel da radioterapia pré-operatória em pacientes submetidos a cirurgia curativa em tumores do reto, foi realizada uma análise de fatores prognósticos clínicos, laboratoriais, cirúrgicos e anatomopatológicos, relacionados à sobrevida, para cada grupo terapêutico.

A variável clínica mais importante encontrada na análise multivariada foi a idade. Quanto mais idoso o paciente, pior o prognóstico. Resultado semelhante foi encontrado por Tominaga et al,<sup>15</sup> com risco relativo para óbito significativamente aumentado nos pacientes mais idosos portadores de câncer do reto. A explicação para esse fato pode estar relacionada ao maior risco cirúrgico para pacientes mais idosos portadores de câncer do reto e não à agressividade da neoplasia. Em pacientes portadores de câncer do cólon, a idade não apresenta o mesmo significado prognóstico.<sup>5,15</sup>

A distância entre a borda inferior do tumor retal e a linha pectínea tem sido descrita como importante fator prognóstico: lesões abaixo da reflexão peritoneal com pior prognóstico que as lesões de reto alto (acima da reflexão); lesões próximas do aparelho esfíncteriano anal com pior prognóstico que aquelas mais altas, mesmo abaixo da reflexão peritoneal. Levando em conta esse pior prognóstico para as lesões mais baixas, vários autores consideram que a radioterapia deve ser indicada para tumores infiltrativos do reto abaixo do promontório, ou abaixo da reflexão peritoneal, ou até cerca de oito centímetros da linha pectínea.<sup>15-18</sup>

A distância da borda inferior do tumor até a linha pectínea não foi fator prognóstico significativo nesta série, independentemente do grupo terapêutico, tanto na análise univariada como na multivariada. O que pode ter influenciado esse resultado foi a conduta cirúrgica padronizada, com ressecção total e fechada do mesorreto para todos os casos deste estudo. Isso poderia ter diminuído as taxas de recidiva das lesões do reto médio, já abaixo da reflexão peritoneal. Além disso, as amputações abdômino-perineais foram as cirurgias indicadas em quase dois terços dos casos do grupo de cirurgia isolada tratado entre 1972 e 1984, e do grupo de radioterapia pré-operatória. Somados esses fatos, podemos sugerir que apenas as lesões avançadas, com extensão radial em direção da parede pélvica, seriam as de

maior risco para recidiva, justificando a falta de significado estatístico nos resultados levando em consideração apenas a distância da lesão em relação ao ânus. Os casos considerados clinicamente irressecáveis na avaliação inicial, ou em que após a cirurgia houve lesão residual na pelve, não foram incluídos neste estudo.

A extensão da lesão retal em relação à circunferência do órgão não foi fator prognóstico significativo na análise univariada ou multivariada, independentemente do grupo terapêutico estudado. Isso pode evidenciar que muitas lesões têm crescimento superficial ou polipóide, não correspondendo a área de tumor na luz intestinal com sua invasão em profundidade na parede do órgão.<sup>19</sup> Hermanek et al<sup>20</sup> encontraram resultados significativos relacionados ao prognóstico piores para lesões com comprometimento circunferencial do reto do que para lesões menores, demonstrando que os dados encontrados na literatura não são unânimes.

A avaliação da invasão extra-retal ao exame clínico do paciente teve por finalidade comparar a importância prognóstica do estadiamento clínico de lesões retais com o valor prognóstico do estadiamento anatomopatológico pós-operatório. Houve diferenças estatisticamente significativas nas taxas de sobrevida apenas no grupo de pacientes submetidos a cirurgia isolada tratado entre 1985 e 1993, na análise univariada. Na análise multivariada, quando consideramos todos os pacientes submetidos a cirurgia isolada, a invasão clínica extra-retal aparece como segunda variável mais importante, aumentando significativamente o risco de óbito para os casos onde ela estava presente. Rossi et al<sup>1</sup> relatam que a invasão clínica extra-retal está significativamente correlacionada às taxas de sobrevida aos cinco anos em análise de fatores prognósticos de 354 pacientes portadores de adenocarcinoma do reto submetidos a cirurgia curativa. Wiggers et al<sup>21</sup> e Mohiuddin et al<sup>22</sup> também demonstram que a fixação do tumor retal na pelve piora as taxas de recidiva local, sugerindo a realização de radioterapia pré-operatória nesses casos.

A ultra-sonografia trans-retal e a tomografia computadorizada são importantes na determinação da infiltração do tumor retal através das camadas do órgão, em direção à parede pélvica. A acurácia desses métodos está entre 70% e 90%, proporcionando uma avaliação adequada no pré-operatório de pacientes portadores de câncer do reto. Porém, como as lesões retais com diminuição da mobilidade têm pior prognóstico com relação à recidiva local, essa avaliação pode ser efetuada por meio de exame clínico cuidadoso, auxiliado pela retossigmoidoscopia rígida.<sup>4,22</sup>

Dentre as variáveis cirúrgicas e anatomopatológicas, o estágio T não teve importância prognóstica com relação à sobrevida em nenhum dos grupos terapêuticos estudados na análise univariada. O mesmo ocorreu na análise multivariada, onde o estadiamento foi importante às custas da presença ou não de linfonodos regionais comprometidos pela neoplasia, e não pela infiltração do tumor na parede retal. Isso indica mais uma vez, que uma avaliação clínica bem feita e acurada

com relação à semifixação ou fixação do tumor na pelve pode ser importante na determinação do risco relativo de falha do futuro tratamento. Pacientes com linfonodos regionais comprometidos pela neoplasia tiveram pior prognóstico. Esse resultado foi significativo na análise univariada dos pacientes submetidos a cirurgia isolada entre 1985 e 1993, e com forte tendência de pior prognóstico para os dois grupos restantes. Na análise multivariada, quando agrupamos todos os pacientes, o estadiamento foi o principal fator prognóstico, porém a diferença significativa ocorre apenas quando os linfonodos regionais estão comprometidos pela neoplasia (estádio III). No grupo de pacientes submetidos a cirurgia isolada e no grupo de pacientes submetidos a radioterapia, os linfonodos regionais comprometidos pela neoplasia aparecem como fator prognóstico mais importante. Vários autores relatam resultados semelhantes, demonstrando a grande importância prognóstica dos linfonodos regionais com relação aos resultados de tratamento em pacientes portadores de adenocarcinoma do reto.<sup>4,19-21</sup>

O tipo de cirurgia curativa realizada não foi fator prognóstico importante neste estudo, quer seja a amputação do reto, cirurgias com preservação esfinteriana, ou ainda cirurgias com ressecção de múltiplos órgãos e/ou estruturas. Esse resultado não dependeu do grupo terapêutico, tanto na análise univariada como na multivariada. Vários autores, desde a década de 1980, vêm demonstrando que o tipo de cirurgia curativa realizada não é fator prognóstico importante em pacientes portadores de câncer do reto. Desde que a margem distal de mucosa retal seja de 2cm, as margens radiais em direção à parede pélvica sejam adequadas e o esfíncter anal não esteja comprometido, as cirurgias com preservação esfinteriana têm o mesmo caráter curativo que as amputações do reto.<sup>23,24</sup> Com relação às cirurgias múltiplas com intenção curativa, quando são realizadas em pacientes portadores de câncer do cólon, os resultados de sobrevida são superponíveis aos das cirurgias clássicas.<sup>25</sup> Porém, quando as cirurgias múltiplas são realizadas em pacientes portadores de câncer do reto, os resultados são piores que as cirurgias clássicas de preservação ou amputação.<sup>11</sup> A explicação para esse fato está na topografia do reto, dentro da pelve, limitado por estruturas contíguas próximas, que dificultam a obtenção de margens oncológicas adequadas pelo cirurgião, mesmo com cirurgias ampliadas.

A análise da falha de tratamento nos pacientes deste estudo demonstrou que a radioterapia pré-operatória não alcançou significado estatístico nos resultados apresentados. Mesmo com a separação dos casos do estágio I, no sentido de não permitir a influência de seus melhores resultados de tratamento no resultado global, não houve significância estatística na comparação entre os diferentes grupos terapêuticos. Quando observamos as taxas de recidiva local, comparando o grupo de pacientes submetido a cirurgia isolada ao grupo submetido a radioterapia pré-operatória, notamos que houve apenas melhora dos resultados nos casos irradiados, mas não resultados estatisticamente significativos. Na tabela 7, pode-

mos notar que, considerando apenas os pacientes estádios clínicos II e III, o índice de controle da doença foi maior no grupo submetido a cirurgia isolada. Isso ocorreu porque as taxas de disseminação sistêmica foi maior no grupo submetido a radioterapia. Por isso, em pacientes portadores de câncer do reto, com fatores de risco para disseminação sistêmica da neoplasia (tumores com invasão extra-retal ou linfonodos comprometidos pela neoplasia), a quimioterapia adjuvante deve ser indicada.<sup>26</sup>

Quando analisamos os resultados relativos à disseminação sistêmica da neoplasia retal, vemos que também não houve influência significativa da radioterapia pré-operatória.

Voltando à tabela 2, podemos ponderar sobre resultados obtidos em estudos aleatorizados, com ou sem utilização de radioterapia pré-operatória, relativos à recidiva local em pacientes portadores de adenocarcinoma do reto. Notamos que em quatro estudos houve redução importante e significativa das taxas de recidiva local.<sup>27-30</sup> Outros quatro estudos não apresentaram os mesmos resultados, isto é, sem influência da radioterapia pré-operatória nas taxas de recidiva local.<sup>31-34</sup> Em um estudo não foi realizada análise estatística, porém seus resultados apontam menores taxas de recidiva local nos pacientes irradiados.<sup>35</sup> Em dois outros estudos apresentados na mesma tabela 2, não houve análise das taxas de recidiva local.<sup>17,36</sup> A crítica que se pode fazer a esses estudos é sobre a dose total de radioterapia utilizada. Segundo Freedman e Coia<sup>2</sup> e Minsky,<sup>14</sup> a dose mínima de radioterapia efetiva, para obtenção de efeito biológico letal nas células, gira em torno de 4.500 cGy, podendo chegar até 5.040 cGy no pré-operatório, ou 5.400 cGy no pós-operatório se o intestino delgado estiver excluído do campo de irradiação. Além disso, outros parâmetros técnicos devem ser obedecidos para se atingirem menores índices de recidiva local e de morbidade: utilização de equipamentos de alta energia, como os aceleradores lineares; utilização de dosimetria computadorizada para o planejamento do tratamento; orientação para que o paciente sempre faça as sessões de irradiação com a bexiga cheia; contrastação do intestino delgado para o planejamento; posicionamento do paciente em decúbito dorsal, com a cabeça mais baixa que os pés, para que o intestino delgado saia do campo de irradiação; fracionamento entre 180 cGy e 200 cGy por dia, cinco vezes por semana, com a realização de todos os campos de irradiação por sessão de tratamento, até se completar a dose total; identificação do reto com contraste e marcação da borda anal com fio metálico; utilização de técnica de múltiplos campos pélvicos opostos.<sup>14</sup>

Reunião de consenso do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos<sup>26</sup> sugere a realização de radioterapia pós-operatória em pacientes portadores de adenocarcinoma infiltrativo do reto. No entanto, também sugere a realização de novos estudos envolvendo não somente radioterapia, mas também utilizando a associação com quimioterapia sistêmica. A indicação da radioterapia pré-operatória ou pós-operatória é controversa devido às vantagens e desvantagens de cada

método. A radioterapia pré-operatória tem menor morbidade com relação às estruturas vizinhas e ao intestino delgado, diminuindo o risco de enterite e cistite actínicas; além disso, permite cirurgia em parcela de tumores localmente avançados antes considerados irresssecáveis.<sup>11,13,22</sup> Esse método também pode proporcionar a diminuição da disseminação de células tumorais no transoperatório em pacientes com tumores infiltrativos.<sup>2,6</sup> A radioterapia pós-operatória permite estadiamento anatomopatológico preciso do tumor retal, sem o efeito de subestadiamento que o tratamento pré-operatório pode causar. Com isso, o cirurgião tem a possibilidade de indicação mais precisa de radioterapia nos casos de maior risco de recidiva.<sup>22</sup>

Consciente das vantagens e desvantagens de cada método, o cirurgião deve estar preparado para escolher a melhor abordagem terapêutica para cada paciente. A fixação do tumor retal na pelve é uma das principais indicações de radioterapia pré-operatória, embora os pacientes com lesões móveis e menores possam ser operados e irradiados no pós-operatório

caso sejam constatados fatores de risco para recidiva no exame anatomopatológico.<sup>22,37,38</sup>

Quando analisamos os resultados de sobrevida obtidos aos cinco anos, não encontramos nenhum significado estatístico relacionado à realização ou não da radioterapia pré-operatória. Entre os trabalhos prospectivos aleatorizados apresentados na tabela 2, apenas dois apresentaram melhora na sobrevida de pacientes portadores de adenocarcinoma do reto submetidos a radioterapia pré-operatória.<sup>33,36</sup> Nos demais estudos, a radioterapia não apresentou resultados significativos com relação à sobrevida.<sup>22,27,29,31,32,34</sup>

Atualmente, existe uma tendência de indicação cirúrgica imediata em pacientes portadores de tumores infiltrativos do reto, móveis ao exame clínico, em relação às paredes e órgãos pélvicos, ficando a radioterapia como opção de adjuvância, indicada seletivamente associada a quimioterapia, de acordo com o exame anatomopatológico da peça operatória (invasão extra-retal ou linfonodos comprometidos por carcinoma metastático).

## ABSTRACT

*The main objective of this study was to evaluate the results of surgical treatment alone or associated to preoperative radiation therapy in patients with rectal adenocarcinoma. Ninety-six patients submitted to curative surgeries between 1972 and 1993 were analyzed. The main objective of the statistical analysis was to compare the five-year overall survival and local recurrence rates in patients submitted or not to preoperative radiation therapy. The five-year overall survival and the local recurrence rates for the 46 patients submitted to curative surgery alone, stage II and III, were 51.7% and 26.9%, respectively. The five-year overall survival and the local recurrence rates for the 50 patients submitted to preoperative radiation therapy (25 sessions of 180 cGy – total dose = 4,500 cGy), stage II and III, were 60.8% and 18.2%, respectively. No statistical differences in the five-year overall survival or in the local recurrence rates were observed between the two therapeutic groups. The rectal tumor stage, mainly related to pelvic metastatic lymph nodes, was the most important prognostic factor in the multivariate analysis for all therapeutic groups. Radiation in rectal cancer could be more selective: patients with mobile tumors, even infiltratives, might be submitted to immediate surgery and radiation therapy only in the high risk cases according to the pathological examination. Patients with tethered tumors could be submitted to preoperative radiation therapy due to the high risk for local recurrence.*

**Key Words:** Rectal cancer; Adenocarcinoma; Radiation therapy; Surgery.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde – INCa/Pró-Onco. Registro Nacional de Patologia Tumoral e Diagnóstico de Câncer - Brasil: 1981-1985. 1991. p.31-64.
2. Freedman GM, Coia LR – Adjuvant and neoadjuvant treatment of rectal cancer. *Semin Oncol* 1995;22:611-24.
3. Tjandra JJ, Fazio VW – Restorative resection for cancer of the rectum. *Hepato-Gastroenterol* 1992;39:195-201.
4. Rossi BM, Nakagawa WT, Lopes A – Tratamento cirúrgico do adenocarcinoma do reto em 354 pacientes. *Rev Col Bras Cir* 1996;23: 197-201.
5. Vivi AA, Lopes A, Cavalcanti SF, et al – Surgical treatment of colon and rectum adenocarcinoma in elderly patients. *J Surg Oncol* 1992; 51:203-6.
6. Powers WE, Tolmach LJ – Pre-operative radiation therapy: biological basis and experimental investigation. *Nature* 1964;201:272-3.
7. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SHQ, et al – Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984;53: 1.354-62.
8. Hermanek PP, Sobin LH (ed) – Classification of malignant tumors (TNM): colorectal cancer. Berlin, Springer Verlag, 1987. 47p.
9. Welch JP, Donaldson GA – The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg* 1979;189:496-502.
10. Moffat FL Jr, Yeung RS, Falk RE, et al – Exenterative surgery for recurrent pelvic neoplasia. *Surg Oncol Clin* 1994;3:277-90.

11. Rossi BM, Silva Jr JF, Nakagawa WT, et al – Exenteração pélvica total com preservação esfinteriana. *Rev Col Bras Cir* 1996;23:167-9.
12. Stevens KR Jr, Allen CV, Fletcher WS – Preoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the rectosigmoid. *Cancer* 1976;37:2.866-74.
13. Meade PG, Blatchford GJ, Thorson AG, et al – Preoperative chemoradiation downstages locally advanced ultrasound-staged rectal cancer. *Am J Surg* 1995;170:609-13.
14. Minsky BD – Pelvic radiation therapy in rectal cancer: technical considerations. *Semin Radiat Oncol* 1993;3:42-7.
15. Tominaga T, Sakabe T, Koyama Y, et al – Prognostic factors for patients with colon or rectal carcinoma treated with resection only: five-year follow report. *Cancer* 1996;78:403-8.
16. Roswit B, Higgins GA, Keerhn RJ – Preoperative irradiation for carcinoma of the rectum and rectosigmoid colon: report of a National Veterans Administration Randomized Study. *Cancer* 1975;35:1.597-602.
17. Rider WD, Palmer JA, Mahoney LJ, et al – Preoperative irradiation in operable cancer of the rectum: report of the Toronto trial. *Can J Surg* 1977;20:335-8.
18. Cedermark B, Johanson H, Rutqvist LE, Wilking N – The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma: a prospective randomized trial. *Cancer* 1995;75:2.269-75.
19. De Leon MP, Sant M, Micheli A, et al – Clinical and pathologic prognostic indicators in colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* 1992;69:626-35.
20. Hermanek PP, Guggenmoos-Holzmann I, Gall FP – Prognostic factors in rectal carcinoma: a contribution to the further development of tumor classification. *Dis Colon Rectum* 1989;32:593-9.
21. Wiggers T, Arends JW, Volovics A – Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum* 1988;31:33-41.
22. Mohiuddin M, Regine WF, Marks G – Prognostic significance of tumor fixation of rectal carcinoma. *Cancer* 1996;78:717-22.
23. Fazio VW – Cancer of the rectum: sphincter-saving operation. *Surg Clin North Am* 1988;68:1.367-81.
24. Rossi BM, Nakagawa WT, Lopes A – Cirurgias de preservação esfinteriana com utilização de anastomoses mecânicas em câncer retal. *Rev Col Bras Cir* 1995;22:258-62.
25. Gentil FC, Lopes A, SÁ AOS, et al – Ressecção ampliada no tratamento do câncer avançado do cólon. *Rev Bras Colo-Proctol* 1989;9:93-101.
26. NIH Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1.444-50.
27. SRCSG – Stockholm Rectal Cancer Study Group: Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma: a prospective randomized trial. *Cancer* 1990;66:49-55.
28. Cedermark B – The Stockholm II trial on preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma - a prospective randomized trial. *Proc ASCO* 1994;13:198. [abstract]
29. Holm T, Rutqvist E, Johansson H, et al – Abdominoperineal resection and anterior resection in the treatment of rectal cancer: results in relation to adjuvant preoperative radiotherapy. *Br J Surg* 1995; 82:1.213-6.
30. Marsh PJ, James RD, Schofield PF – Definition of local recurrence after surgery for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1995;82:465-8.
31. MRC Working Party - Second Report: The evaluation of low dose pre-operative x-ray therapy in the management of operable rectal cancer; results of a randomly controlled trial. *Br J Surg* 1984;71:21-5.
32. Higgins GA, Humphrey EW, Dwight RW, et al – Preoperative radiation and surgery for cancer of the rectum. Veterans Administration Surgical Oncology Group Trial II. *Cancer* 1986;58:352-9.
33. Gérard A, Buyse M, Nordlinger B, et al – 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.
34. Dahl O, Horn A, Morild I – Low-dose preoperative radiation postpones recurrences in operable rectal cancer. *Cancer* 1990;66:2.286-94.
35. Reis Neto JA, Quilici FA, Reis Jr JA – A comparison of nonoperative vs. preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: a 10-year randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1989;32:702-10.
36. Dwight RW, Higgins GA, Roswit B, et al – Preoperative radiation and surgery for cancer of the sigmoid colon and rectum. *Am J Surg* 1972; 123:93-103.
37. MRC Working Party – Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet* 1996;348:1.605-10.
38. MRC Working Party – Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *Lancet* 1996;348:1.610-14.
39. Marks G, Mohiuddin M, Goldstein SD – Sphincter preservation for cancer of the distal rectum using high dose preoperative radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:1.065-8.
40. Mendenhall WM, Bland KI, Rout WR, et al – Clinically resectable adenocarcinoma of the rectum treated with preoperative irradiation and surgery. *Dis Colon Rectum* 1988;31:287-90.
41. Reed WP, Garb JL, Park WC, et al – Long-term results and complications of preoperative radiation in the treatment of rectal cancer. *Surgery* 1988;103:161-7.
42. Kodner IJ, Shemesh EI, Fry RD, et al – Preoperative irradiation for rectal cancer: improved local control and long-term survival. *Ann Surg* 1989;209:194-9.
43. Sarashina H, Todoroki T, Orii K, et al – Effects of preoperative radiotherapy on rectal cancer: preliminary report on combining radiation with intratumor injections of peplomycin and bromodeoxyuridine. *Dis Colon Rectum* 1990;33:1.017-25.
44. Berard P, Papillon J – Role of pre-operative irradiation for anal preservation in cancer of the low rectum. *World J Surg* 1992;16:502-9.
45. Mohiuddin M, Marks G – Patterns of recurrence following high-dose preoperative radiation and sphincter-preserving surgery for cancer of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1993;36:117-26.
46. Rossi BM, Nakagawa WT, Fogaroli RC, et al – Adenocarcinoma do reto: abordagem multidisciplinar em 43 casos. *Acta Oncol Bras* 1995;15:220-3.

**ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA**

Dr. Benedito Mauro Rossi  
Hospital A.C. Camargo  
Depto. Cirurgia Pélvica  
Rua Prof. Antonio Prudente, 211  
01509-010 – São Paulo – SP