



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

“QUIMIORRADIOTERAPIA PREOPERATORIA CON
5-FLUOROURACILO EN CÁNCER DE RECTO NO
METASTÁSICO REVISIÓN DE 6 AÑOS”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
SUB-ESPECIALIDAD DE:
ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:
Dr. Oliver Álvarez Ordorica

Asesor Clínico: Dr. Ricardo Villalobos Valencia
Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica.

Dr. Juan Alejandro Silva
Jefe del Servicio de Oncología Médica

Asesor Metodológico: Dr. Gabriel González Ávila
Jefe de la División de Educación en Salud.



MÉXICO, D.F. Agosto 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602

FECHA **03/08/2008**

Estimado Ricardo Villalobos Valencia

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

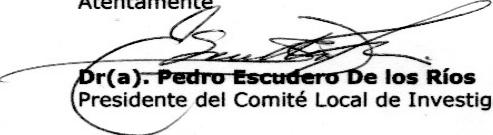
QUIMIORRADIOTERAPIA CON 5-FLUOROURACILO PREOPERATORIA EN CANCER DE RECTO NO METASTÁSICO

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2008-3602-14

Atentamente


Dr(a). Pedro Escudero De los Ríos

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DR GABRIEL GONZALEZ ÁVILA
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI
Asesor Metodológico

DR JUAN ALEJANDRO SILVA
Jefe del Servicio de Oncología Médica
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI
Revisor de Tesis

DR RICARDO VILLALOBOS VALENCIA
Médico Oncólogo Adscrito al Servicio de Oncología
Médica
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI
Asesor Clínico

Agradezco a Dios por permitirme llegar hasta aquí.

A mis padres por su apoyo incondicional, ya que gracias a ellos me enseñaron a valorar las cosas más importantes de la vida.

A mis hermanas por su gran cariño.

A todos mis maestros que han dejado huella en mí.

“QUIMIORRADIOTERAPIA PREOPERATORIA CON
5-FLUOROURACILO EN PACIENTES CON CÁNCER
DE RECTO NO METASTÁSICO REVISIÓN DE
6 AÑOS”

ÍNDICE

Página

Presentación.....	
.....	1
Título.....	
.....	3
Índice.....	
.....	4
Dedicatorias.....	
.....	5
Resumen.....	
.....	6
Antecedentes.....	
.....	8
Planteamiento del problema.....	16
Justificación.....	
.....	18
Hipótesis.....	
.....	19
Objetivos.....	
.....	20
Material y métodos.....	
.....	21

Implicaciones	
éticas.....	
26	
Organización.....	
.....27	
Resultados.....	
.....28	
Discusión.....	
.....31	
Conclusiones.....	
.....35	
Bibliografía.....	
.....36	
Anexos.....	
.....41	
Cronograma de	
actividades.....	5
7	
Agradecimientos.....	
.....58	

ANTECEDENTES

Introducción

El adenocarcinoma de colon y recto es una de las neoplasias malignas más frecuentes del ser humano. Es un problema de salud pública fundamental en los países en desarrollo y subdesarrollados. En los países desarrollados, gracias al tamizaje, la resección de pólipos neoplásicos, los avances de la cirugía, radiación y la quimioterapia, ha producido una mejoría pequeña pero persistente de la sobrevida global durante las últimas dos décadas. Aproximadamente 25% de los cánceres colorrectales se localizan en el recto. Durante muchos años, casi todos los pacientes con cáncer rectal se sometían a cirugías extensas como una resección abdominoperineal con colostomía permanente. Hoy día, ese abordaje raramente es necesario. El tratamiento eficaz de los pacientes con cáncer rectal incluye una técnica quirúrgica óptima y, frecuentemente, quimiorradioterapia adyuvante. Esta modalidad de abordaje combinado maximiza la probabilidad de curación, minimiza el riesgo de recurrencia local/pélvica sintomática posterior y mantiene la calidad de vida. Esto generalmente representa los cánceres por debajo de los 12 cm del margen anal. Los tumores de la parte superior del recto o del rectosigmo se tratan mediante resección quirúrgica y el tratamiento adyuvante se basa en los criterios de cáncer de colon.¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El problema de cáncer de recto es su recurrencia a nivel local, la cual está determinada por varios factores de los cuales se conocen y están establecidos como lo es la invasión al mesorrecto, infiltración de la pared intestinal por el tumor y la actividad tumoral en ganglios perirrectales.

Por tal motivo el tratamiento con quimiorradioterapia son con el objetivo de evitar la recurrencia local y a distancia y aumentar la sobrevivencia.

Con la quimiorradioterapia y los esquemas en investigación el objetivo en términos de tratamiento neoadyuvante es disminución de la actividad en mesorrecto, disminución o desaparición de la AT (Actividad Tumoral) ganglionar, disminuir el volumen tumoral y aumentar los límites quirúrgicos libres de tumor con la funcionalidad del esfínter anal.

Por el momento no hay tratamiento citotóxico estándar uniforme y las recomendaciones por sus tasas de respuestas son:

1.- Capecitabine:

- RCp: 18-21%
- Disminución del tumor: 51-62%
- Disminución ganglionar: 52%
- Preservación de esfínter: 67%
- 3 años control local: 94%
- 3 años control a distancia: 86%
- SG a 3 años: 89% ^{41,421}

Esto en estudios fase I y II^{41, 42}

Con 5-FU esquemas varios:

- RCp: 8- 13.7%
- Reducción de las recidivas locales 5 años: 4.7-6%
- Preservación de esfinter: 39%
- Sobrevida Libre de Enfermedad a 5 años: 55.5-79.5%
- Disminución de T: 57.1%

Todos los estudios son fase III⁴³⁻⁴⁵

El problema actual es la búsqueda del mejor tratamiento con menor toxicidad e impacto en la disminución de la recurrencias locales y aumento en la sobrevivencia global.

OBJETIVOS

Primario:

Evaluar sobrevida libre de enfermedad.

Secundarios:

Evaluar:

- Sobrevida global a 5 años
- Tasa de respuesta patológica
- Respuesta clínica por imagen
- Perfil de seguridad
- Preservación del esfínter anal (recto tercio inferior)
- Tipo de cirugía realizada
- Recurrencias local y a distancia.

HIPÓTESIS

La quimioterapia preoperatoria con radioterapia empleada en nuestra institución aumenta la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en pacientes con cáncer de recto no metastásico.

JUSTIFICACIÓN

Las justificaciones para este estudio retrospectivo se enumeran a continuación:

- 1.- Por la alta tasa de recurrencia que presenta el tumor de recto, principalmente a nivel locorregional y a distancia.
- 2.- Por los bajos porcentajes de supervivencia en estadios locorregionalmente avanzados secundario a síntomas inespecíficos.
- 3.- Por la pobre tolerancia tanto a nivel gastrointestinal y hematológico que impiden que se complete el esquema de quimiorradioterapia.
4. Porque no existe un esquema de quimioterapia concurrente con radioterapia uniforme a nivel mundial.
5. No tenemos clara certeza de nuestros resultados con el esquema empleado en el periodo establecido de este trabajo.

MATERIAL Y MÉTODOS

a) Diseño del estudio:

- Cohorte histórica

b) Universo de trabajo:

- Todos los pacientes registrados con el diagnóstico de cáncer de recto no metastático en la consulta de Oncología médica, entre Enero de 1999 a Diciembre del 2004.

c) Tipo de muestreo y tamaño de la muestra:

- Casos consecutivos atendidos en esta unidad durante el periodo.

d) Criterios de selección

- Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 16 años que hayan sido valorados por el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI con el Dx de Cáncer de recto no metastático, entre enero de 1999 a diciembre del 2004.
- Diagnóstico histopatológico obtenido por biopsia o cirugía con reporte definitivo para cáncer de recto.
- ECOG 0- 1
- Pruebas de laboratorio dentro de los parámetros que permitan indicar la quimioterapia

- Criterios de Exclusión:

- Falta de reporte histopatológico que determine la cualidad histológica de probable o definitivo para cáncer de recto
- Que hayan recibido algún tratamiento oncológico previo.
- Sin expediente clínico completo.
- Presencia de otro tipo de neoplasia.

e) Variables:

Variable Independiente:

- Edad.
- ECOG.
- Sexo.
- Diagnóstico histopatológico.
- Variedad histológica
- Progresión
- Recurrencia
- Tipo de tratamiento utilizado:
 - Quimioterapia.
 - Radioterapia.
 - Cirugía.

Variable Dependiente:

- Sobrevida global.
- Sobrevida Libre de enfermedad
- Tasa de respuesta clínica

- Tasa de respuesta patológica
- Seguridad
- Resecabilidad
- Tasa de Recaída Local.
- Tasa de Recaída a Distancia.

Definición operacional de las variables:

- Sobrevida Global: Sobrevida en meses o años desde el diagnóstico hasta la defunción.
- Sobreviva libre de enfermedad: Sobreviva en meses o años desde el tratamiento final hasta la recurrencia
- Sobrevida libre de progresión: Tiempo en años desde la primera recaída a la segunda recaída o bien avance de la enfermedad.
- Respuesta patológica completa: No existencia de tumor en pieza quirúrgica
- Respuesta clínica: De acuerdo al RECIST
- Recurrencia: Aparición de la enfermedad posterior al tratamiento definitivo en un periodo mayor de 6 meses
- Progresión: Aparición de la enfermedad posterior al tratamiento definitivo en un periodo menor o igual a 6 meses
- Resecabilidad: Todos los pacientes que se logró operar
- Edad: Edad en años al momento del diagnóstico. Sus valores son superiores o igual a 18.
- Sexo: Género al que pertenece el paciente. Sus valores pueden ser masculino o femenino.

- ECOG: Estado funcional definido según el Eastern Cooperative Oncology Group, los valores pueden ser 0, 1, 2, 3 o 4.
- Diagnóstico diagnóstico de certeza.: Diagnóstico referido en nota de Revisión de Laminillas o Reporte Histopatológico emitido por el servicio de Patología del Hospital de Oncología.
- Estirpe celular: Tipo histológico adenocarcinoma con sus diferentes subtipos.
- Toxicidades: Se clasifican de acuerdo al Instituto Nacional del Cáncer (ver anexo).

f) Procedimientos:

1.- Captura e Inclusión de Pacientes:

- Todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.
- Se revisará el expediente clínico y/o electrónico de los pacientes y se recopilará la información en una base de datos
- Se hará el análisis estadístico de la información.
- Reporte de resultados y discusión.

2.- Esquema de quimioterapia:

- La quimioterapia consistió en esquema de 5-Fluorouracilo a dosis de 425 mg/ m^2 en bolo por 3 días cada 14 días concomitante con la radioterapia.

- Quimioterapia antes de la quimiorradioterapia y posteriormente quimiorradioterapia concomitante.

g) Análisis estadístico:

- Se describen las frecuencias simples con medianas, promedio y desviación estándar. Para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de t Student, y para las variables cualitativas la prueba de Chi cuadrada o exacta de Fisher. Se realizó un análisis bivariado para identificar alguna asociación pronóstica. Las variables que resultaron significativas se introdujeron a un modelo de regresión logística múltiple a pasos ascendentes. Se utilizó la prueba de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad o recurrencia y supervivencia libre de progresión.

RESULTADOS

De los 3,000 expedientes evaluados, un total de 700 pacientes recibieron quimiorradioterapia, de los cuales solo 139 pacientes cumplieron los criterios de selección.

Las características basales de los pacientes se encuentran descritos en la tabla 1 (ver anexos). La mayoría fueron del sexo masculino con un total de 57.6%, con un promedio de edad de 55 años todos tenían ECOG 0 a 1, la localización más común fue el tercio inferior, la etapa clínica inicial más frecuente fue III B, el 100% de las biopsias correspondía a adenocarcinoma, el grado de diferenciación más frecuente fue el moderado. Todos los pacientes contaban con determinación de hemoglobina y albúmina inicial y la gran mayoría con antígeno carcinoembrionario. Por colonoscopia la distancia promedio entre el margen anal y el tumor fue de 4 cm, y el tamaño tumoral en promedio fue de 5cm, respecto a la oclusión de la luz rectal el promedio fue del 70%. Por TAC se observaron en 78 pacientes ganglios positivos y en 19 pacientes fue por ultrasonido endorrectal. Solo a 11 pacientes no se les realizó TAC inicial.

El tratamiento utilizado (tabla 2), cabe mencionar que se utilizó un esquema de quimioterapia único, en bolos, con 5-Fluorouracilo por 3 días cada 14 días durante el tratamiento de radioterapia, el 95% de los pacientes recibieron la dosis de 425 mg/m², el 53.2% recibieron 3 ciclos de quimiorradioterapia concomitante, el 57.6% recibió 45 Gy en 25 fracciones, al 50.4% se le practicó Resección Anterior-Baja.

En cuanto al perfil de seguridad (tabla 3) el tratamiento utilizado tuvo excelente tolerancia, siendo la toxicidad más común la gastrointestinal, posteriormente la

hematológica. Dieciocho pacientes no presentaron toxicidad gastrointestinal y 121 pacientes si la presentaron, siendo la más común grado 1 por diarrea en el 43.2% y grado 4 en el 5%. Sin toxicidad hematológica en 110 pacientes y neutropenia y trombocitopenia grado 4 del 6.5% y 0.7% respectivamente.

Las respuestas al tratamiento (tabla 4) fueron clínicas completas en un 20.1 % y completas patológicas en un 18%. En la pieza quirúrgica se encontró con 15 pacientes pT0 (sin incluir a los 5 pacientes que tuvieron cRC y de los cuales no se le hizo cirugía) 8 pacientes pTis, un pac pT1, 35 pac pT2, 58 pac pT3, 17 pac pT4, 98 pac pN0, 18 pac pN1 y 17 pacientes con pN2. De los cuales a 40 pacientes se les administró adyuvancia con 5-Fluorouracilo c/s Leucovorin.

De los 63 pacientes que presentaron recaída, 24 fueron a nivel locorregional y 39 a distancia, siendo el lugar más frecuente la localización hepática. (tabla 4).

Los factores que determinaban la respuesta tanto clínica y patológica ya sea parcial o completa no se observó relación con algún factor, es decir se analizó la localización del tumor, grado de diferenciación, la etapa clínica inicial, ACE, Hb, Albúmina, los esquemas de radioterapia (incremento con boost), los ciclos de quimioterapia siendo todos los anteriores estadísticamente no significativos. (ver tabla 5).

También se analizó los factores relacionados con la recurrencia (ver tabla 6).

Siendo estadísticamente significativo la localización del tumor (1/3 inferior), el resto de los factores no influyó de los cuales fueron: la cirugía realizada, grado de diferenciación histológico, pN1, pN2, invasión vascular, ruptura capsular y los márgenes positivos.

Los factores asociados a la muerte estadísticamente significativos fueron la localización del tumor, invasión vascular, pN2 y uN+, los factores que no se observaron que impactan en la muerte fueron la cirugía realizada, grado de diferenciación, pN1, ruptura capsular, TNM inicial por TAC, los esquemas de quimiorradioterapia utilizados (ver tabla 7).

Los pacientes vivos a la fecha son 79 pacientes, el resto que corresponde a 60 pacientes fallecieron la gran mayoría por progresión de la enfermedad.

Los resultados de sobrevida fueron los siguientes, una mediana de sobrevida global de 4 años (con un rango de 0.2 a 9.5 años), una mediana de sobrevida libre de enfermedad de 2.7 años (rango de 0.2 a 9.3 años), y con una mediana de sobrevida libre de progresión de 1.6 años (rango 0.1 a 5.6 años).

La sobrevivencia global a 5 años fue del 58% (grafica 1) por tipo de cirugía es decir a los que se les realizó RAB fue del 67% (grafica 2). La sobrevida libre de enfermedad a 5 años es del 45% (grafica 3), la sobrevida libre de progresión es del 42% (grafica 4).

DISCUSIÓN

Claramente, la introducción de nuevas técnicas quirúrgicas, como la resección total del mesorecto, influenciaron en los resultados observados en series recientes, lo que convierte al cirujano en un factor pronóstico de alta relevancia.

El análisis de 3791 pacientes sometidos a estudios clínicos multicéntricos, clasificó a los pacientes en cuatro grupos de riesgo para recidivar, de acuerdo con el porcentaje de supervivencia en 5 años: Bajo (T1-2N0) del 90%, Intermedio (T1-2N1 y T3N0), del 65 al 73%, moderadamente alto (T1-2N2, T3N1 y T4N0) del 48 al 58% y alto (T3N2, T4N+) del 30-36%⁴⁶.

La presencia de invasión linfovascular y ACE aumentados parecen ser factores independientes para un mayor índice de recidivas, existe una clara asociación entre la calidad del espécimen quirúrgico y la presencia de margen lateral de resección libre de tumor (+1mm), en relación al riesgo de recurrencia local. Los pacientes con cirugía óptima y margen lateral libre, presentan 1% de recurrencia local, después del tratamiento preoperatorio⁴⁷.

En nuestro estudio la presencia de invasión linfovascular y ACE no tuvo relación con la recaída solo la localización del tumor (1/3 inferior). Todos los pacientes excepto 1 tuvo márgenes positivos reportado el resto se reporto como márgenes negativos, el reporte sobre la resección del mesorrecto no se describió en todos los pacientes por tal motivo no se incluyó. La gran mayoría de nuestros pacientes tenían riesgo moderadamente alto y alto por consiguiente mayor riesgo de recaída en un 45 a 65%.

El valor que ha tenido la radioterapia en cáncer de recto, se fundamenta en estudios aleatorizados, por describir alguno, Swedish rectal cancer trial, aleatorizaron 1168 pacientes con cáncer de recto a recibir 25Gy en 5 fracciones en 1 semana seguido por cirugía vs cirugía sola. Posterior a 5 años de seguimiento las tasas de recurrencias locales se observaron en un 11% (63 de 553 pac) en el grupo que recibió radioterapia preoperatorio vs 27 % (150 de 557 pac) en el grupo tratado con cirugía sola (p=0.001). La supervivencia global a 5 años fue del 58% para el grupo de Rt preoperatorio vs 48 % en el grupo de cirugía sola (p=0.004).⁴⁸ Posteriormente se realiza una revisión sistematizada donde se incluyeron 22 estudios aleatorizados, con un total de 8507 pacientes, donde reportan los siguientes resultados: la supervivencia global fue ligeramente mejor en aquellos pacientes que recibieron RT vs cirugía (62 vs 63% de defunciones p=0.06). La tasas de resección curativa no se mejoraron con la utilización de RT preoperatorio (85% Rt vs 86% control). El riesgo de recurrencia anual se disminuye cuando se utiliza RT preoperatoria en un 46% vs cirugía, también se reduce en un 37% cuando se administra RT posoperatoria vs cirugía sola. Las conclusiones es que la Rt preoperatorio es biológicamente efectiva a dosis de ≥ 30 Gy, reduciendo el riesgo de recurrencias locales y riesgo de muerte. El tratamiento es seguro sin comprometer la efectividad, por consiguiente la supervivencia global puede ser moderadamente mejorada con el uso de RT preoperatorio, especialmente en pacientes jóvenes con alto riesgo de

recaída. La Rt posoperatoria también reduce las recurrencias locales, y se observó que los esquemas cortos son menos efectivos que los esquemas más prolongados.⁴⁹

Un estudio aleatorizado alemán el cual incluyó 823 pac con lesiones T3-T4 o N+, evaluó la RT (50.4 Gy) combinada con 5-FU 1g/m² /IV durante 5 días, en la primera y quinta semana de la RT, aplicada preoperatorio o en el posoperatorio, se observó una reducción de las recidivas locales 6% versus 13% respectivamente, una menor tasa de toxicidad aguda y tardía grado 3-4 (27 vs 40% y 14 vs 24% respectivamente). También preservación del esfínter anal 39 vs 19% a favor de QT/RT preoperatorio, no existiendo diferencias en la supervivencia global⁴³.

Un estudio aleatorizado con 1011 pac, asignados a 4 brazos con lesiones T3qN o T4N0, conducido por la EORTC evaluó RT 45 Gy más 5-FU 350 mg/m² LV 20 mg/m² IV en bolo por 5 días en la primera y quinta semana de tratamiento de la RT, seguido por el mismo régimen de QT por 4 ciclos en el posoperatorio presentó mayor índice de reducción tumoral y reducción en la estadificación cuando se comparó a RT exclusiva, el índice de reseccabilidad 95.4% y preservación del esfínter 52.8% fueron semejantes en los 2 brazos, a costas de mayor toxicidad G3 en el brazo combinado 13.9 vs 7.4%. No hubo diferencias en la supervivencia global en los 4 brazos, independientemente de la aplicación o no de la quimioterapia combinada o adyuvante⁴⁴

En nuestro estudio el 50.4% tuvo preservación de esfínter, las toxicidades grado 3 se presentó en un 19.4% y grado 4 en un 5% ambas siendo por diarrea, la toxicidad hematológica grado 3 se presentó en un 5.8% y grado 4 6.5% ambos por neutrófilos.

En el estudio alemán la supervivencia global a 5 años fue 76% vs 74% para tx preoperatorio y posoperatorio respectivamente, la supervivencia libre de enfermedad fue del 68 vs 65 % para tx preoperatorio y posoperatorio respectivamente⁴³

En el estudio del EORTC 22921 la supervivencia global a 5 años fue 64.8% en los 2 grupos que recibieron RT preoperatorio y 65.8% en los 2 grupos que recibieron quimiorradioterapia preoperatoria, la supervivencia libre de enfermedad fue del 54.9% en los 2 grupos que recibieron RT preoperatorio y 56.1% en los 2 grupos que recibieron quimiorradioterapia preoperatorio. La supervivencia global a 5 años fue del 63.2 % en los 2 grupos que no recibieron quimioterapia adyuvante y del 67.2% en los 2 grupos que si la recibieron⁴⁴

Posteriormente se realiza la revisión Cochrane en el 2008, donde se incluyen 19 estudios que comparan RT vs cirugía con una mejoría en la disminución de la mortalidad del 7% con una diferencia absoluta del 2% con una expectativa de vida del 60%, en cuanto a las recurrencias locales con una disminución pero no se pudo establecer la magnitud por los estudios heterogéneos, el análisis de sensibilidad sugiere que el beneficio se observa con RT ≥ 30 Gy y con múltiples campos, pero se observó mayor incremento de infecciones pélvicas y perineales, con disfunción rectal y sexual. Nueve estudios compararon RT vs esquemas aplicados en neoadyuvancia o de adyuvancia, la evidencia disponible no sustenta la disminución en la mortalidad o en la preservación de esfínter, con el uso de quimiorradioterapia neoadyuvante o adyuvante. La quimiorradioterapia incrementa el beneficio en la disminución en las recurrencias locales, independiente del inicio de la quimioterapia, No hubo diferencia significativa en el intervalo de la RT y la realización de la cirugía (2 vs 8 semanas), la escalación de dosis con boost endocavitaria demostró un aumento en la preservación del esfínter. Las

Conclusiones es que la RT preoperatoria óptima mejora la recurrencia local, la disminución en la mortalidad, pero no mejora la conservación del esfínter. La quimiorradioterapia mejora el control local. Si el objetivo es incrementar la preservación del esfínter, el incremento por boost parecer ser el más promisorio.

En nuestro estudio la supervivencia global a 5 años fue del 58%,(grafica 1) por tipo de cirugía es decir a los que se les realizó RAB fue del 67% (grafica 2). La supervivencia libre de enfermedad a 5 años es del 45% (grafica 3) y la supervivencia libre de progresión es del 42% (grafica 4).

CONCLUSIONES

El esquema utilizado con 5-Fluorouracilo en bolo x 3 días cada 14 días, concomitante con radioterapia, presentó una sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad discretamente inferior en porcentaje con respecto a los resultados publicados con otros esquemas.

Este es un esquema bien tolerado, no necesita infusor de 24 hrs u hospitalización para la aplicación de quimioterapia, ya que se administra de forma ambulatoria.

La toxicidad fue en términos prácticos bien tolerada y la preservación de esfínter fue muy semejante a los resultados obtenidos con otros esquemas de tratamiento empleados a nivel mundial.

Este esquema pudiese valorarse en estudios prospectivos fase III para determinar el valor real de su efectividad.

ANEXOS

Se utiliza la clasificación de TNM de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2002²⁰

Tumor primario (T):

Tx: Tumor primario no puede ser valorado

T0: No hay signos o evidencia de tumor primario

Tis: Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia

T1: Tumor invade la submucosa

T2: Tumor invade la muscular propia

T3: Tumor invade a través de la muscular propia hasta la subserosa, o hasta los tejidos pericólicos o perirrectales no peritoneales

T4: El tumor invade directamente otros órganos o estructuras o perfora el peritoneo visceral.

Ganglios linfáticos regionales (N):

NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados

N0: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales

N1: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales

N2: Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M):

MX: Las metástasis a distancia no pueden ser valoradas

M0: No existen metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

Agrupación por estadios:

Estadio 0:	Tis	N0	M0
Estadio I:	T1-2	N0	M0
Estadio IIA:	T3	N0	M0
Estadio IIB:	T4	N0	M0
Estadio IIIA:	T1-T2	N1	M0
Estadio IIIB:	T3-T4	N1	M0
Estadio IIIC : Cualquier T		N2	M0
Estadio IV: Cualquier T, cualquier N,			M1

Evaluación de la respuesta por RECIST

Respuesta	Cambios en el diámetro mayor
Completa	Ausencia de enfermedad confirmado a las 4 semanas
Parcial	Disminución del 30 % confirmado a las 4 semanas
Enfermedad estable	Entre la respuesta parcial y la progresión de la enfermedad
Progresión de la enfermedad	Aumento del 20% confirmado a las 4 semanas

ECOG

Grado	Estado de salud
0	Capaz de llevar a cabo su actividad normal sin restricciones
1	Restringido para las actividades físicas extenuantes, pero capaz de realizar trabajos ligeros
2	Capaz de llevar a cabo su autocuidado pero incapaz de realizar cualquier trabajo, se encuentra mas del 50 % fuera de cama
3	Capaz solamente limitado a su autocuidado confinado a la cama o silla mas del 50 % del tiempo.
4	Completamente incapacitado, no puede realizar las actividades de su autocuidado, totalmente confinado a la cama.

Toxicidades secundarias a la quimioterapia según NCI

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hematológica					
Neutrófilos (x1000/mm ³)	+ 2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	- 0.5
Plaquetas (x1000/mm ³)	Valores normales de referencia	75-VNR	50-74.9	25-49.9	- 25
Leucocitos (x1000/mm ³)	+4	3- 3.9	2- 2.9	1-1.9	- 1
Hb (g/dl)	Valores normales de referencia	10- VNR	8-10	6.5- 7.9	- 6.5
Gastrointestinal					
Náusea	No	Capaz de comer	Come moderado	Incapaz de comer	ND
Diarrea	No	2-3 veces	4-6 veces	7-9 veces	+ 10 veces
Vómito	No	1 al día	2-5	6-10	+ 10

Tabla 1. Características basales de los 139 pacientes evaluados.

VARIABLES	n	%
Edad (años)		
$\bar{X} \pm$	55 ± 13	
Sexo		
Masculino	80	57.6
Femenino	59	42.4
ECOG		
0	16	11.5
1	123	88.5
Localización de la tumoración		
Tercio Inferior	85	61.2
Tercio medio	49	35.3
Tercio Superior	5	3.6
Grado de Diferenciación		
Bien diferenciado	5	3.6
Moderadamente diferenciado	125	89.9
Poco diferenciado	9	6.5
Etapas clínicas		
I	10	7.2
IIA	39	28
IIB	8	5.8
IIIA	5	3.6
IIIB	77	55.4

Tabla 2. Tratamientos realizados en los pacientes con adenocarcinoma de recto no metastásico

	n	%
QT 5-FU x 3 dosis c/ 2 sem		
300 mg/m ²	1	0.7
400 mg/m ²	2	1.4
425 mg/m ²	132	95
450 mg/m ²	2	1.4
500 mg/m ²	2	1.4
Número de ciclos		
1	13	9.4
2	52	37.4
3	74	53.2
Dosis de Radioterapia		
45 Gy en 25 fracciones	80	57.5
54 Gy en 28 fracciones	59	42.5
Cirugía realizada		
Resección Anterior Baja	70	50.4
Resección Abdomino-perineal	49	35.3
Exenteración pélvica	15	10.8
Cirugía no realizada	5	3.6

Tabla 3. Toxicidad y sus grados que presentaron en el tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia en los pacientes con adenocarcinoma de recto no metastásico

	n	%
Gastrointestinal (Diarrea)		
1	60	43.2
2	27	19.4
3	27	19.4
4	7	5
Hematológica		
Neutropenia 1	7	5
Neutropenia 2	3	2.2
Neutropenia 3	8	5.8
Neutropenia 4	9	6.5
Trombocitopenia 2	1	0.7
Trombocitopenia 4	1	0.7

Tabla 4. Respuestas clínicas y patológicas completas, además de recurrencias posterior al tratamiento con quimiorradioterapia en pacientes con adenocarcinoma de recto no metastásico

	n	%
Clínica		
Completa	28	20
Patológica		
Completa	25	18
Recurrencias		
Locorregional	24	17.3
Hepática	18	12.9
Pulmonar	16	11.5
Ingle	4	2.9
Ósea	1	0.7

Tabla 5. Variables relacionadas con la respuesta clínica y patológica en los pacientes con adenocarcinoma de recto no metastásico

	cRP*	p	cRCε	p	pRPλ	P	pRCδ	p
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
Localización								
1/3 Inferior	72(84.7)	0.2	12(14.1)	0.2	73(85.9)	0.075	9(10.6)	0.075
1/3 Medio	35(71.4)		14(28.6)		34(69.4)		14(28.6)	
1/3 Superior	3 (60)		2 (40)		3 (60)		2 (40)	
Grado								
Bien dif	3 (60)	0.7	2 (40)	0.7	3 (60)	0.6	2 (40)	0.6
Mod dif	99(79.2)		25(20)		99(79.2)		22(17.6)	
Poco dif	8(88.9)		1 (11.1)		8(88.9)		1 (11.1)	

*cRP : Respuesta clínica parcial

εcRC : Respuesta clínica completa

λpRP : Respuesta patológica parcial

δpRC : Respuesta patológica completa

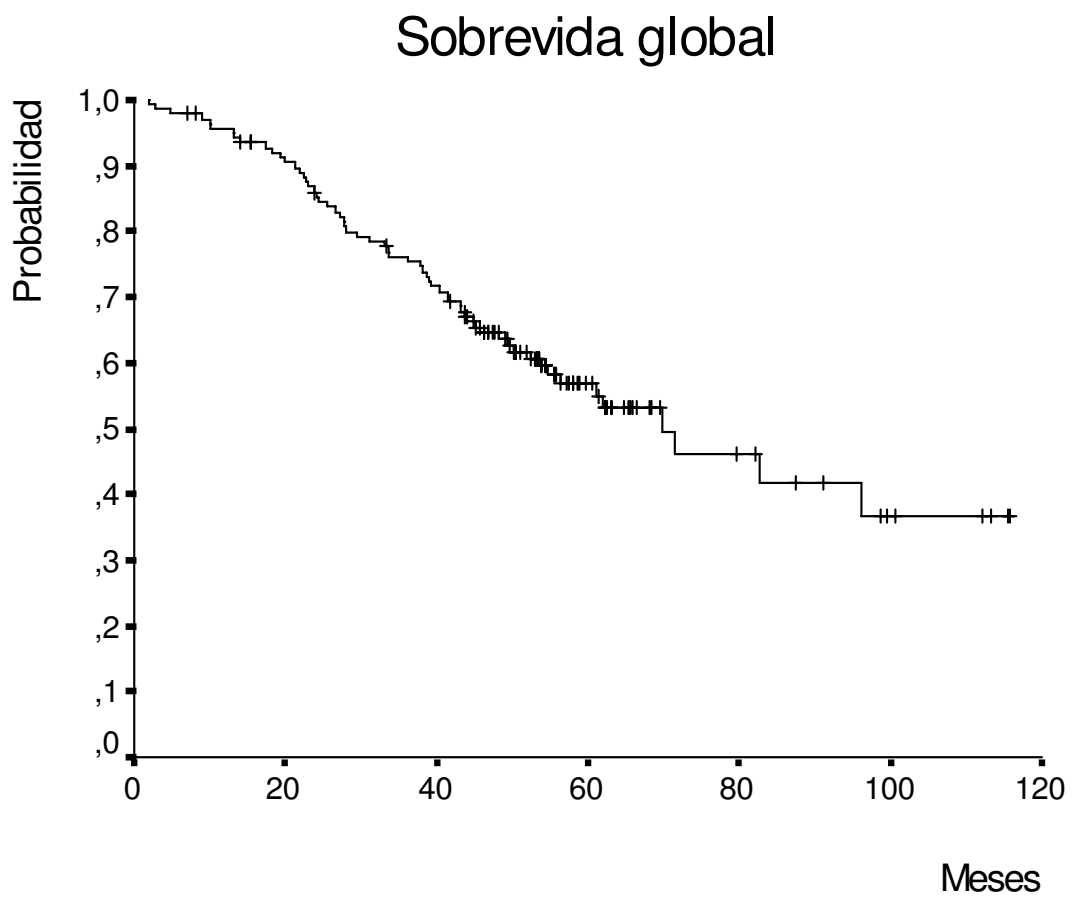
Tabla 6. Variables que se relacionan con la recurrencia en los pacientes con adenocarcinoma de recto no metastático que recibieron quimiorradioterapia

	n	%	p
Localización			
1/3 Inferior	45	52.9	0.019
1/3 Medio	17	34.7	
1/3 Superior	1	20	
Cirugía			
RAB	29	41.4	0.75
RAP	28	58.3	
Exenteración	4	26.7	
Grado			
Moderado	62	49.6	0.6
Poco diferenciado	1	11.1	
pN1	6	33.3	0.4
pN2	10	66.7	0.1
Invasión Vascular	2	33.3	0.08
Ruptura capsular	1	50	0.067

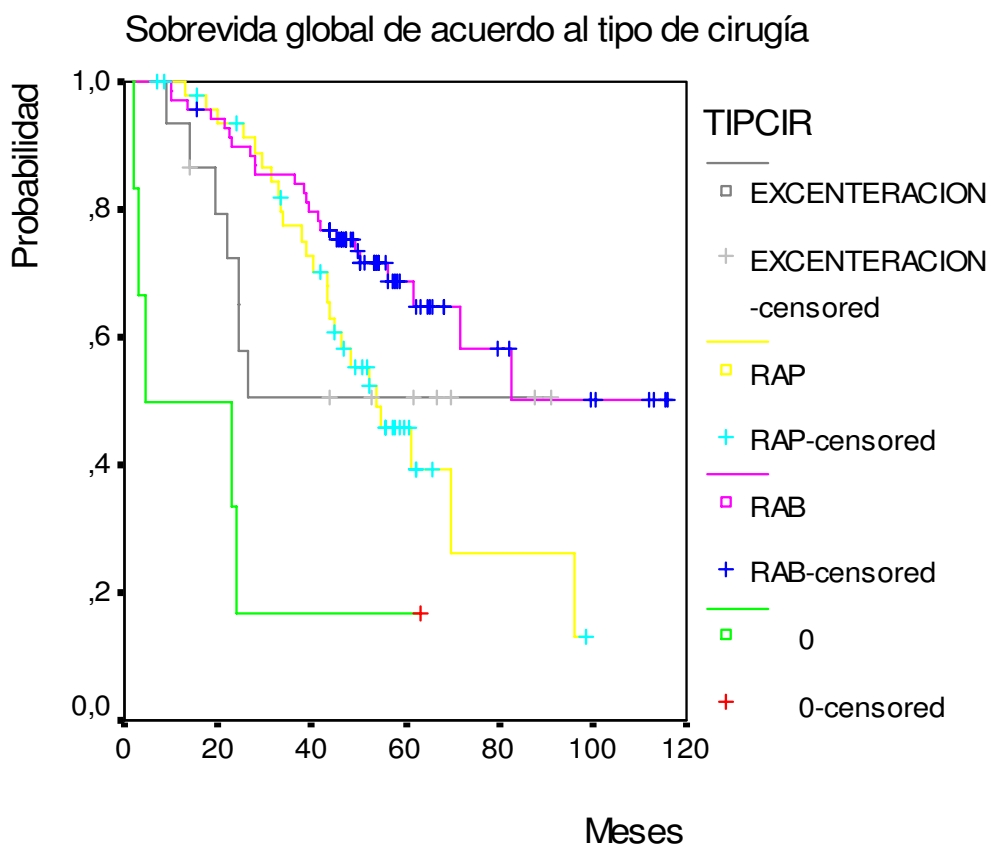
Tabla 7. Variables que se relacionan con las defunciones en los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de recto no metastásico

	n	%	p
Localización			
1/3 Inferior	46	54.1	0.001
1/3 Medio	13	26.5	
1/3 Superior	1	20	
Cirugía			0.5
RAB	23	32.9	
RAP	25	52.1	
Exenteración	7	46.7	
Grado			0.8
Mod dif	58	46.4	
Poco dif	2	22.2	
pN1	7	38.9	0.1
pN2	10	66.7	0.013
Invasión vascular	1	16.7	0.04
Ruptura capsular	1	50	0.08
TAC N+	33	42.3	0.7
Us N+	10	52.6	0.02

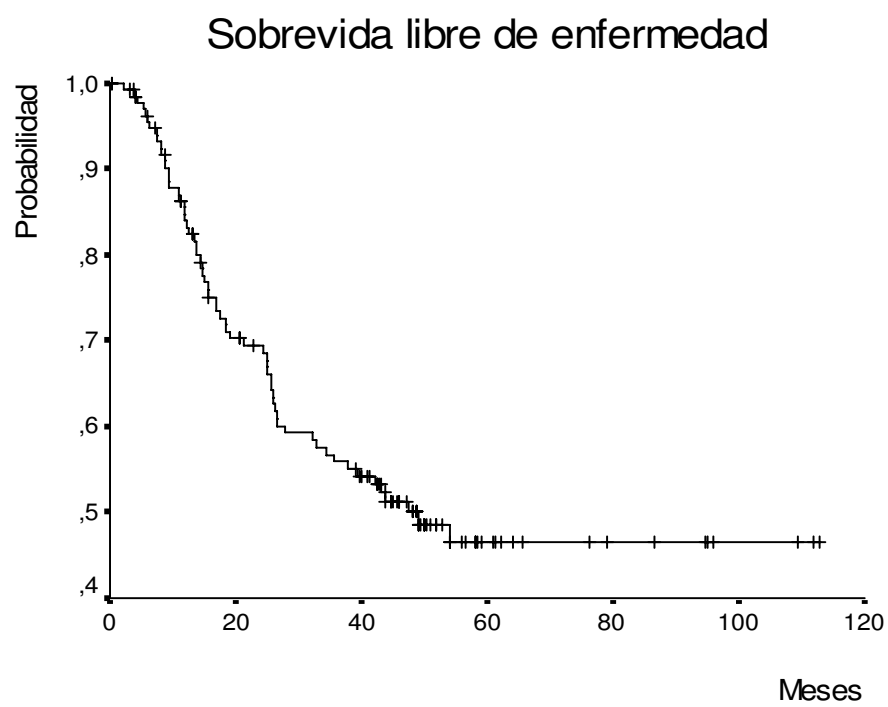
Gráfica 1. Curva de sobrevida global en meses por el método de Kaplan-Meier



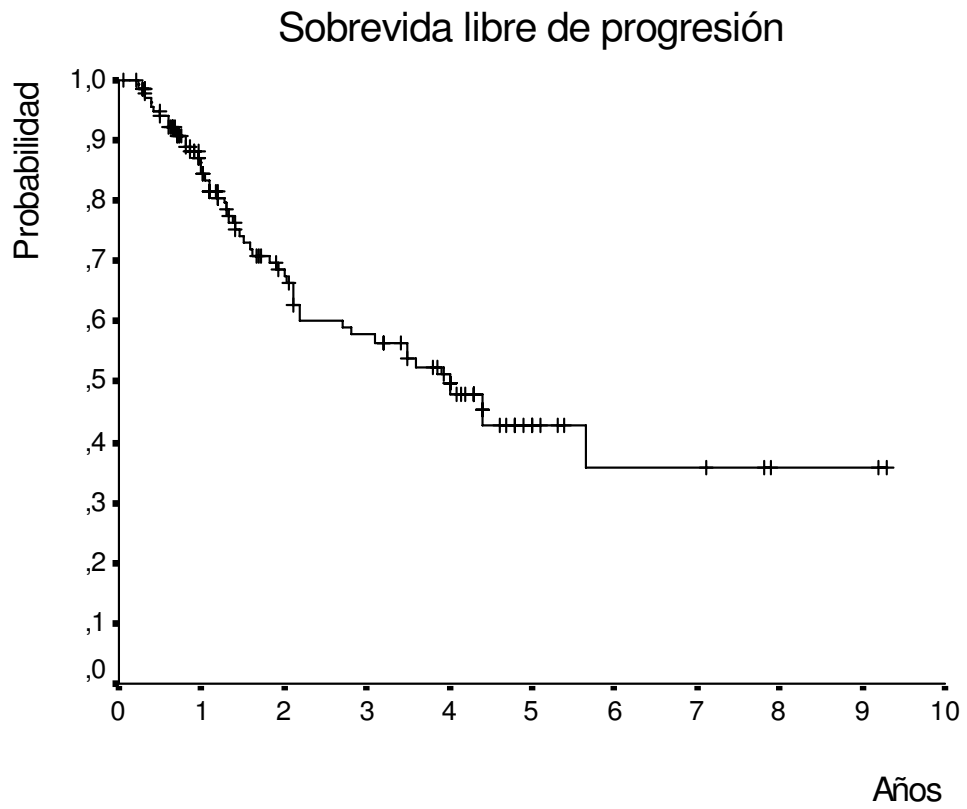
Gráfica 2. Sobrevida global en meses de acuerdo al tipo de cirugía realizada, estimada por el método de Kaplan-Meier



Gráfica 3. Curva de Sobreviva libre de enfermedad en meses por el método de Kaplan-Meier



Gráfica 4. Curva de supervivencia libre de progresión en años por el método de Kaplan-Meier



BIBLIOGRAFIA

1. Abeloff M: Oncología clínica, Neoplasias malignas específicas. Madrid. Tercera edición, Elsevier, 2005, Vol. II Pág. 1943
2. Glimelius B, Oliveira J. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follo-up. *Annals of Oncology* 2008;19:ii31-ii32.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E. et al: Cancer statistics, 2007 *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66
4. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta, Ga: Last accessed May 30, 2008.
5. Registro histopatologico de Neoplasias malignas 2003.
6. Cooper GS, et al. A national population-based study of incidence of colorectal cancer and age. Implications for screening in older Americans. *Cancer* 1995;75:775-781.
7. Rozen P, Lynch HT, Figer H, et al. Familiar colon cancer in the Tel Aviv area and the influence of ethnic origin. *Cancer* 1987;60:2355.
8. Martínez M, Hunter D, Coldity G, et al Leisure-time physical activity, body, size, and colon cancer in women. *JNCI* 1997;89:948-955.
9. Caan B, Slattery A, Potter J, et al. Body size and the risk of colon cancer in a large case-control study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:178-184.
10. Platz E, Willett W, Rimm E, et al. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohorte of midle-age US men. *Cancer Causes control* 2000;11:579-588.
11. McKeown-Eyssen G et al. Insulin resistance and the risk of colorectal neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:588.

12. Kaaks R, et al. Serum C-peptide, IGF-I, IGF-binding proteins and risk of colorectal cancer in women. *JNCI* 2000;92:34-42.
13. Schoen R, et al. Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *JNCI* 1999;91:1147-1154.
14. Fearon E, Volgeisten B, et al. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-767
15. Orford K, Crockett C, Jensen JP, et al. Serine phosphorylation-regulated ubiquitination and degradation of B-catenin. *J Biol Chem* 1997;272:735-738.
16. Taylor RH, Hay JH, Larson SN, et al. Transanal local excision of selected low rectal cancers. *Am J Surg* 1998;175:360-363.
17. Glaser F, Shlag P, Herfarth C, et al. Endorectal ultrasonography for the assessment of invasion of rectal tumours and lymph node involvement. *Br J Surg* 1990;77:883-887.
18. Kim NK et al. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42:770-775.
19. Kwok H, Bissett J, Hill G, et al. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2000;15:19-20.
20. Colon and rectum. In American Joint Committee on cancer: *AJCC Cancer staging manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 113-124.
21. Bailey HR, Huval W, Max E, et al. Local excision of carcinoma of the rectum for cure. *Surgery* 1992; 111: 555-561
22. Kodner I, Gilley M, Shemesh E, et al. Radiation therapy as definitive treatment for selected invasive rectal cancer. *Surgery* 1993;114:856-7

23. Mendenhall W, Rout W, Vauthey J, et al. Conservative treatment of rectal adenocarcinoma with endocavitary irradiation or wide local excision and postoperative irradiation. *JCO* 1997;15:3241-8.
24. Thomas PR, Lindblad AS: Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Radiother Oncol* 1988; 13 : 245-52.
25. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al.: Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-15.
26. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50.
27. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, et al.: Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 1997;15: 2030-9
28. Wolmark N, Fisher B: An analysis of survival and treatment failure following abdominoperineal and sphincter-saving resection in Dukes' B and C rectal carcinoma. A report of the NSABP clinical trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *Ann Surg* 1986; 204: 480-9.
29. Rougier P, Nordlinger B: Large scale trial for adjuvant treatment in high risk resected colorectal cancers. Rationale to test the combination of loco-regional and systemic chemotherapy and to compare l-leucovorin + 5-FU to levamisole + 5-FU. *Ann Oncol* 1993; 4: 21-8.
30. Mohiuddin M, Regine WF, Marks GJ, et al.: High-dose preoperative radiation and the challenge of sphincter-preservation surgery for cancer of the distal 2 cm of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 569-74.

31. Valentini V, Coco C, Cellini N, et al.: Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40: 1067-75.
32. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, et al.: Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation +/- 5-FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37: 601-14 O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al.: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 502-7.
33. Min JS, Kim NK, Park JK, et al.: A prospective randomized trial comparing intravenous 5-fluorouracil and oral doxifluridine as postoperative adjuvant treatment for advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 674-9.
34. Wanebo HJ, Koness RJ, Vezeridis MP, et al.: Pelvic resection of recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 1994;220: 586-95; discussion 595-7.
35. Adson MA, van Heerden JA, Adson MH, et al.: Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1984; 119: 647-51.
36. Coppa GF, Eng K, Ranson JH, et al.: Hepatic resection for metastatic colon and rectal cancer. An evaluation of preoperative and postoperative factors. *Ann Surg* 1985; 202: 203-8
37. Taylor M, Forster J, Langer B, et al.: A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg* 1997; 173: 467-71.
38. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, et al.: Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Association Française de Chirurgie. Br J Surg* 1997;84: 977-80.

39. Wong CS, Cummings BJ, Brierley JD, et al.: Treatment of locally recurrent rectal carcinoma--results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40: 427-35.
40. Crane CH, Janjan NA, Abbruzzese JL, et al.: Effective pelvic symptom control using initial chemoradiation without colostomy in metastatic rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49: 107-16.
41. Krishnan S, Janjan N, Skibber J, et al. Phase II study of capecitabine and radiation plus concomitant boost in the treatment of locally advanced rectal cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2006;66:762-71
42. Das P, Lin E, Bhatia S, et al. Neoadjuvant Chemoradiation with capecitabine versus infusional 5-FU for locally Advanced Rectal Cancer: a Matched Pair Analysis. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2006;66:1378-83.
43. Rolf S, Heinz B, Werner H, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *NEJM* 2004; 351:1731-40
44. Bosset J, Collette L, Calais D, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *NEJM* 2006;355:1114-23
45. Gerald J, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancer : results of FFCD 9203. *JCO* 2006:4620-5.
46. Leonard L, Gunderson D, Daniel J, et al. Impact of T and Nstage and Treatment on Survival and Relapse in Adjuvant Rectal Cancer. A Pooled Analysis. *JCO* 2004;22:1785-1796.
47. Aviram N, Stojadinovic A, Shia J, et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3,N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *JCO* 2006;24:4078-84.

48. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in respectable rectal cancer. *NEJM* 1997;336:980-7
49. Colorectal cancer collaborative group: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *The Lancet* 2001;358:1291-1304.
50. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma (Review) Copyright © 2008 The Cochrane Collaboration.
Published by JohnWiley & Sons, Ltd