



11235
7

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

ANALISIS RETROSPECTIVO DE 7 AÑOS EN EL MANEJO
NEOADYUVANTE DE CANCER RECTAL ETAPAS II Y III
EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL CMN SXXI.

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE LA
SUBESPECIALIDAD DE ONCOLOGO MEDICO
P R E S E N T A
DR. MARCELINO GAYTAN ANGEL



ASESORES DE TESIS: DR JUAN ALEJANDRO SILVA
DR RICARDO VILLALOBOS VALENCIA.

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

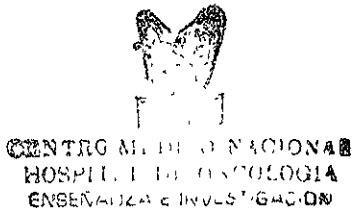


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE 7 AÑOS EN EL MANEJO
NEOADYUVANTE DE CÁNCER RECTAL ETAPAS II Y III
EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CMN SXXI.**

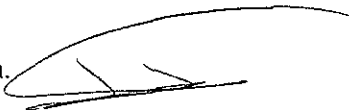
PRESENTA

DR. MARCELINO GAYTÁN ANGEL.
Residente de Oncología Médica

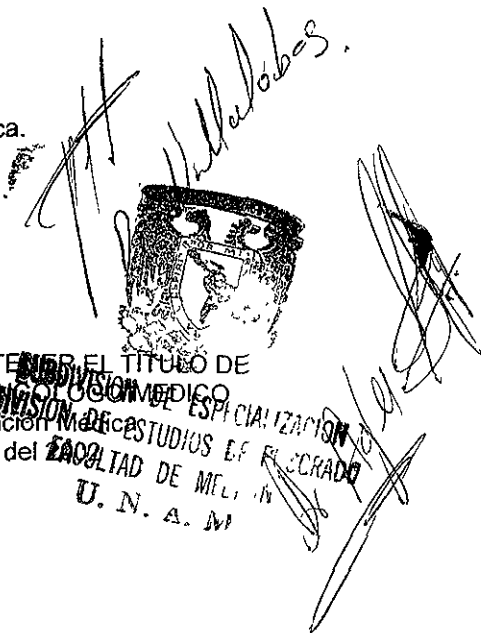


ASESORES DE TESIS

DR. JUAN ALEJANDRO SILVA
Jefe del Departamento de Oncología Médica.
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS



DR. RICARDO VILLALOBOS VALENCIA
Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica.
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS



TRABAJO DE TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA SUBESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA MÉDICA
Coordinación de Educación Médica
México D.F., febrero del 2000
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE ESPECIALIZACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme llegar a este momento

A LA DRA SONIA LABASTIDA A

Por el gran apoyo incondicional para la realización de este trabajo.

A MIS PADRES Y HERMANOS. Por su cariño y apoyo a lo largo de mi carrera...

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES Que recordaré con gran aprecio .

A TODOS MIS PROFESORES Por sus valiosas enseñanzas desinteresadamente

INDICE.

	Página
INTRODUCCIÓN.	2
Epidemiología.	2
Anatomía.	3
Cuadro Clínico	5
Pruebas de detección	6
Clasificación histológica.	6
Diagnóstico.	7
Métodos de etapificación	7
Sistema de estadificación	8
Factores pronósticos.	9
Tratamiento	10
OBJETIVOS.	1
MATERIAL Y MÉTODOS.	12
Criterios de selección.	
Criterios de exclusión.	
RESULTADOS.	13
DISCUSIÓN.	15
CONCLUSIONES.	18
GRAFICAS Y TABLAS	19
BIBLIOGRAFÍA.	29

INTRODUCCION.

Dado el alto porcentaje de recaídas locales en el cáncer de recto en etapas clínicas II y III, la *terapia preoperatoria específicamente la quimiorradiación* ha sido aceptada como parte del tratamiento estándar. Las ventajas de este manejo son la disminución del tamaño tumoral, toxicidad menos aguda, una radiosensibilidad aumentada debido a la mayor oxigenación de las células y finalmente la preservación del esfínter (1-6). La desventaja de dicha terapia es el sobretratar a aquellos pacientes por una mala etapificación inicial.

La presente revisión retrospectiva, analiza la utilidad de la quimioterapia y radioterapia concomitantes previos a la cirugía como parte del manejo en pacientes con cáncer de recto etapa clínica II y III, los resultados obtenidos y la comparación de los mismos con los reportados en la literatura.

Primeramente describiremos datos de importancia dentro de esta patología.

EPIDEMIOLOGÍA

El Registro Histopatológico de Neoplasias en México (RHNM) en 1998 ubicó al cáncer rectal en decimoquinto lugar en defunciones debidas a neoplasias, con 373 casos, y en decimosexto lugar por presentación, en el caso de los hombres con 457 casos y en mujeres el decimonoveno lugar con 492 casos (7).

En los Estados Unidos el cáncer colorrectal es la tercera causa más común de cáncer en hombres y la segunda en mujeres, con 131 mil nuevos casos reportados en el 2000, de estos aproximadamente la mitad se presentaron en estadios avanzados de la enfermedad (8).

La incidencia estandarizada del cáncer rectal, mundialmente es de 17.2 por 100,000 habitantes para el caso de los hombres y 8.6 por 100,000 en mujeres (9). La incidencia máxima se sitúa entre los 60 y 79 años, menos del 20% afecta a personas menores de 50 años (10). La estimación de nuevos casos de cáncer rectal según una publicación reciente (11), es de 41,000 para ambos sexos, en hombres 22,600 y en mujeres de 18,400, la estimación de muertes para este año es de 8,500 en ambos sexos, 4,700 en hombres y 3,800 en mujeres.

ANATOMIA.

El recto es usualmente dividido en 3 porciones (Figura 1) El recto inferior es un área de 3 a 6 cm del margen anal, el recto medio es de 6 a 10 cm y el recto superior se extiende aproximadamente 10 a 15 cm del margen anal El recto usualmente alcanza su límite superior aproximadamente 12 cm del margen anal. Externamente, su límite superior puede ser identificado por que la *tenia* se extiende en forma longitudinal cubriendo al músculo, el tercio superior del recto es rodeado por el peritoneo sobre su superficie anterior y lateral En la bolsa rectovesical o rectouterina, el recto se vuelve completamente extraperitoneal. El recto sigue la curva del sacro en sus dos tercios inferiores y la entrada al canal anal es a nivel del elevador del ano.

El anillo anorrectal esta a nivel de la porción profunda puborrectal del músculo elevador del ano

La localización de un tumor rectal es usualmente indicada por la distancia entre el margen anal, línea dentada o anillo anorrectal y el borde inferior del tumor Estos puntos de referencia son todos diferentes También estas mediciones difieren dependiendo del uso del endoscopio rígido o flexible (12).

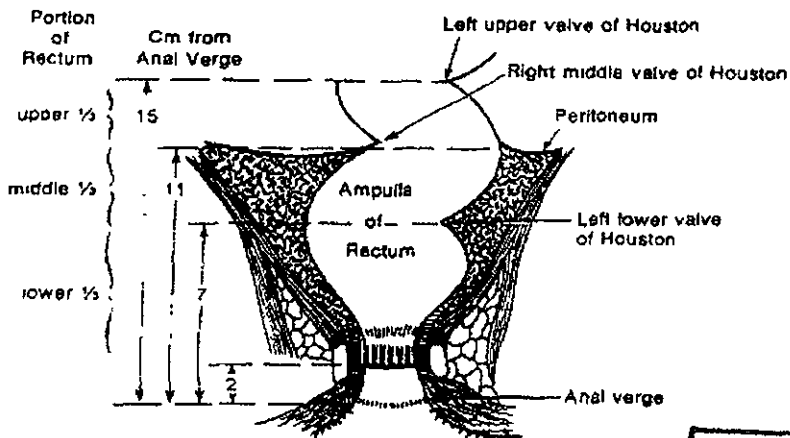


Fig. 1 División del recto

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La principal ruta de drenaje linfático para el carcinoma de recto es siguiendo los vasos rectales superiores, los cuales se vacían en los ganglios mesentéricos inferiores El drenaje linfático del recto medio e inferior, también ocurre a lo largo

de los vasos rectales medios, los cuales terminan en los ganglios iliacos internos. La porción más inferior del recto y la porción superior del canal anal comparten el plexo que drena hacia los linfáticos que acompañan los vasos inferior y pudiendo interno que finalmente drenan hacia los ilacos internos. Los carcinomas del recto inferior y aquellos que se extienden hacia el canal anal, ocasionalmente pueden dar metástasis hacia los ganglios inguinales superficiales a través de conexiones de linfáticos eferentes que drenan del ano inferior (Figura 2 y 3)

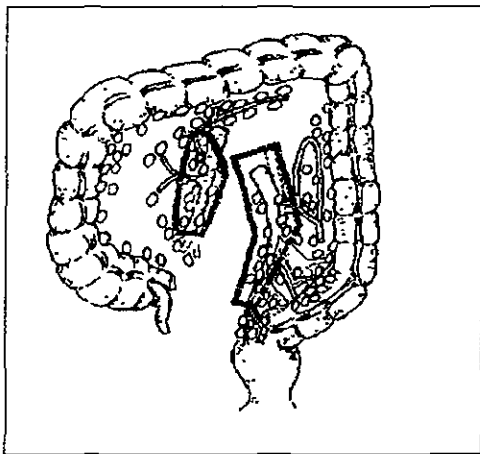


Fig 2 Ganglios linfáticos regionales. Ganglios pericólicos y perirectales a lo largo de las arterias cólica derecha inferior, cólica derecha superior, cólica media, cólica izquierda superior, mesentérica inferior, hemorroidal superior e ilaca interna

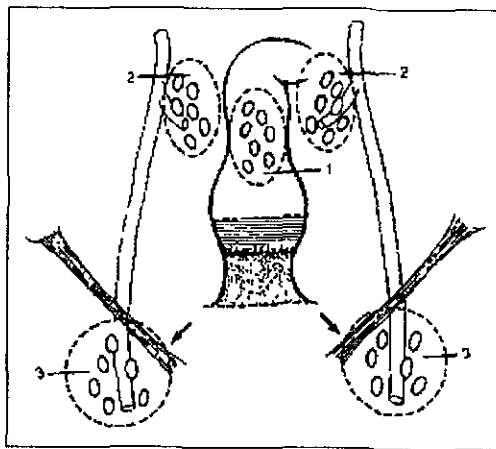


Fig 3 Ganglios linfáticos regionales, ganglios perirectales (1), ilacos internos (2), e inguinales (3)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO CLÍNICO

El cáncer de recto y colon izquierdo, tienen una alta incidencia de sangrados profusos (13), Cheung y col. (14) evaluaron prospectivamente 337 pacientes que se presentaron con sangrado rectal. A través de un diagnóstico clínico, sigmoidoscopia flexible y enema baritado, encontraron 30 cánceres (9.5%), 34 pólipos (10%), 7 casos de proctocolitis (2%), y 25 casos de sangrado por divertículos (7%); excluyendo 7 cánceres rectales palpables digitalmente, por lo que ellos recomiendan que todo paciente que se presenta con sangrado rectal *deberá realizarse los estudios antes mencionados o una colonoscopia*

Cambios en el hábito intestinal son una presentación común del cáncer rectal con baja incidencia de obstrucción intestinal (6), en una revisión de 258 pacientes con diagnóstico de cáncer rectosigmoideo, los cinco síntomas más frecuentes de presentación fueron. melena (85%), constipación (46%), tenesmo (30%), diarrea (30%) y dolor abdominal (26%) (15); la constipación inexplicable frecuentemente alternando con episodios de diarrea y cambios en el calibre de las heces son síntomas de presentación clásicos y deberían ser investigados tempranamente; otro síntoma común es el tenesmo, esta sensación resulta del crecimiento circunferencial y penetración transmural por el tumor primario y se caracteriza por una sensación de urgencia y vaciamiento inadecuado del recto, también puede haber síntomas urinarios por obstrucción local hacia la próstata, vejiga y nervios sacros, los tumores que invaden posteriormente pueden causar dolor perineal o glúteo.

PRUEBAS DE DETECCIÓN

El examen rectal digital y la búsqueda de sangre oculta en heces de forma anual así como la sigmoidoscopia flexible cada 5 años, deberán ser realizados principalmente en pacientes asintomáticos y considerados de alto riesgo, como los mayores de 50 años de edad y con historia de poliposis familiar, cáncer del colon no relacionados con pólipos, Síndrome de Lynch I y II, colitis ulcerosa, historia personal de cánceres colorrectales o adenomas, de ovario, endometrio y mama; sin embargo estos grupos de pacientes son responsables de aproximadamente el 23% de todos los cánceres colorrectales (16), por lo que no se identifica a la mayoría de los pacientes con esta neoplasia; y además la única prueba que ha demostrado en estudios aleatorizados disminuir la mortalidad del cáncer colorrectal, ha sido la prueba de sangre oculta en heces (17), y esto es atribuido al hecho de que los cánceres detectados por este método fueron en etapas tempranas, por lo que esto apoya su uso como una prueba de detección

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA.

Adenocarcinoma (98 % de los casos).

Adenocarcinoma mucinoso

Adenocarcinoma en anillo de sello.

Tumores escirrosos

Neuroendocrinos, con pronostico más precario que las variantes de

Adenocarcinoma puro (18).

La clasificación no se aplica a sarcomas, linfomas o tumores carcinoides del intestino grueso.

GRADO HISTOLÓGICO (G)

GX. Grado histológico que no puede ser evaluado.

G1 Bien diferenciado

G2 Moderadamente diferenciado.

G3 Indiferenciado.

DIAGNÒSTICO.

El diagnóstico de cáncer rectal es hecho por examen histológico, de un fragmento de tumor obtenido por biopsia endoscópica o mediante una intervención quirúrgica por algún problema de oclusión intestinal, además del cuadro clínico, sangre oculta en heces mencionados anteriormente y estudios de gabinete como son el ultrasonografía endorrectal, abdominal, tomografía computarizada y radiografía de tórax, son de utilidad para ver la extensión de la enfermedad

MÉTODOS DE ETAPIFICACIÓN

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC).

Es de gran utilidad para evaluar la presencia de metástasis a distancia (19). Netri y Col (1985), evaluaron preoperatoriamente 85 pacientes con adenocarcinoma rectal, la TC tuvo una exactitud del 100% para detectar infiltración de la muscularis del recto, sin embargo fue menos exacta en identificar la invasión tumoral extrarrectal con una exactitud del 72%, en la evaluación del compromiso de los ganglios linfáticos la exactitud fue del 77%, con una sensibilidad del 80%, y especificidad del 74%

ULTRASONOGRAFÍA ENDORRECTAL

Se ha vuelto el método preferido de etapificación preoperatoria, para tumores rectales localizados, con una precisión hasta del 95% para la etapa tumoral y del 74% para la etapa ganglionar (20).

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN

La clasificación más comúnmente usada se basa en los hallazgos patológicos postoperatorios, pero incluso las decisiones terapéuticas pueden ser hechas antes de la cirugía, El Comité Americano Conjunto Contra el Cáncer recomienda definir las etapas por medio de la clasificación TNM (21).

Tumor primario (T)

TX No puede establecerse la presencia de tumor primario.

T0 No hay evidencia de tumor primario.

TIS Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lamina propia

T1 El tumor invade la submucosa.

T2: El tumor invade la muscularis propia.

T3: El tumor invade, a través de la muscularis propia, la subserosa o los tejidos pericólicos o perirrectales no peritonealizados.

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

Nota La invasión directa en T4 invasión de otros segmentos del colon sigmoidees por un carcinoma del ciego

Ganglios linfáticos regionales (N).

NX No puede evaluarse los ganglios regionales.

NO No hay metástasis ganglionar linfática regional.

N1. metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.

N2 metástasis de 4 ó más ganglios linfáticos regionales.

Un tumor mayor de 3 mm en diámetro en el tejido pericólico o perirrectal sin evidencia histológica de nodo residual en el nódulo, se le clasifica como perirrectal regional o como metástasis de los ganglios linfáticos pericólicos. Un nódulo tumoral de 3 mm o menos de diámetro, se le clasifica en la categoría T como extensión discontinua, o sea T3

Metástasis distante (M).

MX No puede establecerse la presencia de metástasis distante

M0 No hay metástasis distante.

M1 metástasis distante.

ETAPA 0. T1s, N0, M0.

ETAPA I:	T1,0,M0 T2,N0,M0
ETAPA II	T3,N0,M0 T4,N0,M0.
ETAPA III:	Cualquier T,N1,M0. Cualquier T,N2,M0.
ETAPA IV:	Cualquier T, Cualquier N, M1

FACTORES PRONÓSTICOS.

El pronóstico del cáncer rectal esta claramente relacionado con el grado de penetración del tumor a través de la pared intestinal y la presencia o ausencia de compromiso ganglionar. La incidencia de recurrencia local es menor del 10% en estadios T1-2,N0,M0, aumenta del 15% al 35% en estadios T3,N0,M0-T1,N1,M0, y del 45% al 65% en estadios T3-4,N1-2,M0

La sobrevida a 5 años es del 73% y 50% para los estadios II Y III respectivamente (22).

Otros factores adversos incluyen: la edad del paciente, localización del tumor, tipo y grado histológico, profundidad de penetración extramural por el tumor, involucramiento radial o circunferencial del tumor; presencia de invasión neural, venosa y/o linfática, margen de resección positivo o estrecho, perdida de la respuesta linfoide al tumor, el tipo de cirugía y la experiencia del cirujano que realiza la operación (23), la mutación del p-53 y la sobre expresión de oncogen K-ras también se han reportado (24,25).

TRATAMIENTO.

La morbilidad y mortalidad asociada con el cáncer colorrectal ha disminuido en los años recientes (26), debido en gran parte a los avances en la anestesia y las técnicas quirúrgicas (27), la cirugía sigue siendo el tratamiento primario para el cáncer rectal cuando está localizado, con una tasa de curabilidad de aproximadamente del 45%, la técnica de excisión puede repercutir en la tasa de recurrencia y se ha observado tasas de fracaso local del 4% al 8%, después de una resección rectal con excisión mesorrectal apropiada (excisión mesorrectal total para tumores rectales bajos y medios) y excisión mesorrectal a menos 5 cm por debajo del tumor para tumores rectales altos (28 y 29).

La excisión mesorrectal total combinada con la anastomosis colorrectal o coloanal de bajo grapado evita en muchos pacientes la necesidad de realizar resección abdominoperineal y establecer el estoma permanente asociado con este procedimiento, sin embargo el riesgo de dehiscencia anastomótica con este tipo de procedimiento preservador del esfínter es considerable (mayor del 15%) (30).

Los pacientes con cáncer rectal en etapa II o III tienen un alto riesgo de recaída local y sistémica, por lo que la terapia adyuvante deberá abarcar ambos problemas, la mayoría de las pruebas de radioterapia preoperatoria y postoperatoria sólo han mostrado una disminución en la tasa de recurrencia local pero ningún efecto definitivo en la supervivencia global (31,32), excepto un solo ensayo clínico (33)

Desde los primeros reportes del Grupo de Estudios de Tumores Gastrointestinales a mediados de los 80s, que mostraron un beneficio de la terapia de modalidad combinada con radioterapia y quimioterapia con 5-Fluoracilo (5-FU) adyuvante en pacientes con cáncer rectal T3 y/o ganglios linfáticos positivos (34,35), aumentando el intervalo libre de enfermedad y supervivencia global hasta en un 10% con el uso de 5-FU en infusión continua durante el curso de la radioterapia (36).

La Conferencia sobre el Desarrollo, del Consenso sobre la Terapia Adyuvante para pacientes con Cáncer de Colon y Recto, llevada a cabo en el Instituto Nacional de Salud en 1990, basándose en los resultados del GITSG y el NCCTG - Mayo, recomienda la terapia de modalidad combinada con quimioterapia y radioterapia pélvica a dosis de (45 a 55 Gy) para los pacientes con cáncer rectal en etapa II y III (37), como el estándar de manejo en estos pacientes

OBJETIVOS.

Analizar los resultados obtenidos, con el uso de quimioterapia y radioterapia concomitante como manejo neoadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer rectal etapas II y III, evaluando las tasas de respuestas del tumor, los efectos adversos de la terapia (toxicidad), los patrones de recaída, la preservación del esfínter y resultados tanto en el intervalo libre de enfermedad y sobrevida global a 5 años, en una revisión de expedientes dentro del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de 7 años en el Hospital de Oncología del CMN SXXI. Fueron 55 pacientes de un universo de 352, quienes tenían diagnóstico de cáncer rectal etapa clínica II y III y que fueron tratados con QT+RT preoperatoriamente (cuyas dosis administradas se mencionan en la sección de resultados), en un periodo comprendido entre el 01 de enero de 1994 al 01 de agosto del 2001. El análisis de nuestro estudio tuvo como finalidad principal, seleccionar aquellos pacientes que cumplieran con todos los parámetros medibles y evaluables, apoyándonos para ello de los siguientes criterios.

Criterios de Selección.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de recto, comprobado por el servicio de patología de nuestro hospital y sólo aquellos con etapa clínica II y III; las variables analizadas fueron: edad, sexo, localización del tumor, grado histológico, número de ganglios linfáticos resecados, número de ganglios linfáticos positivos, tamaño tumoral pre y postratamiento, modalidad de tratamiento recibido, tipo cirugía, tipo de quimioterapia, dosis y número de ciclos, dosis de radioterapia, escala de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), respuesta al tratamiento, toxicidad hematológica, mucositis y diarrea en base a los criterios de la OMS, dehiscencia de la anastomosis, preservación del esfínter, sitio de recurrencia, intervalo libre de enfermedad, sobrevida global y estado actual del paciente.

Los estudios de evaluación incluyeron tomografía computarizada, ultrasonografía, radiografía de tórax, biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática completas, examen general de orina además de la historia clínica y examen físico, basándonos en las notas del expediente físico y electrónico

Criterios de exclusión.

Se excluyeron del análisis aquellos pacientes en los que no se encontró el expediente físico y sólo aparecían en el expediente electrónico, con datos incompletos en el expediente, pacientes que se negaron a recibir algún tipo de tratamiento, otras histologías, etapas clínicas I y IV, pacientes con una segunda neoplasia, aquellos tratados fuera de la unidad y aquellos que por renuencia abandonaron el tratamiento

RESULTADOS

De los 365 expedientes revisados con diagnóstico de cáncer rectal, solo 55 cumplieron los criterios de inclusión (selección) para nuestro análisis, básicamente enfermedad con etapa clínica II y III, y que fueron sometidos a manejo neoadyuvante con QT y RT concomitante

Los pacientes recibieron ciclos de quimioterapia a base de 5-FU (450 mg/m²/día), por 3 días y en bolo, cada dos semanas; de 2 a 3 ciclos durante el tiempo de la radioterapia, la dosis prescrita de radioterapia fue de 45 a 50 Gy con fracciones de 180 a 200 cGy en un periodo de 5 a 6 semanas, la técnica utilizada fueron 4 campos a la pelvis (posteroanterior, anteroposterior y laterales) y la energía fue de 8 a 15 MV en acelerador lineal.

Tras una mediana de seguimiento de 29 meses (rango de 4 a 89) de todo nuestro grupo de pacientes, los resultados fueron los siguientes:

La mediana de edad fue de 54 años (rango 25 a 75), 33 del sexo masculino y 22 del femenino, todos ellos con histología de adenocarcinoma, 5 bien diferenciados y 50 moderadamente diferenciados, la localización tumoral se distribuyó de la siguiente forma, 8 del tercio superior, 14 del medio y 33 en el inferior. La etapa clínica de acuerdo al sistema de clasificación del TNM, evaluada previo a la neoadyuvancia fue de 22 pacientes etapa II (40%) y 33 etapa III (60%), y la respuesta patológica completa fue de 20% (11/55), 16.4% (9/55) tenían etapa I, 34.5 (19/55) etapa II y 29.1% (16/55) etapa III. Es decir, 32 respuestas globales (58.1%) con el tratamiento neoadyuvante, sin embargo una prueba binominal entre aquellos pacientes que no mostraron respuesta y los que si, no demostró diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.28$), quizá por el tamaño de la muestra. Por otro lado 4 pacientes que inicialmente eran etapa clínica II, progresaron a etapa III (7.3%)

Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía y en 30/55 (54.5%), fue posible la cirugía con preservación de esfínter, de este grupo, 6 tenían localización tumoral en el tercio superior, 9 en el medio y 15 en el inferior (27 de los 30 se les realizó resección anterior baja, dos con exenteración pélvica posterior y uno con resección transrectal local).

Cuatro pacientes presentaron dehiscencia, 3 en el sitio de la anastomosis y uno en la herida quirúrgica

La mediana de ganglios resecaos fue de 12.5 y la media de 14.9 (mínimo de 1 y máximo de 46), la mediana del tamaño tumoral previo al inicio de la neoadyuvancia fue de 5.6 cm (rango de 2.5 a 12 cm) y posterior de 2.0 cm (rango de 0.0 a 6 cm).

Sólo un subgrupo de 10/55 (18.2%) pacientes se decidió dar quimioterapia adyuvante, dados los factores patológicos adversos, y se agregaron al calculo de sobrevida global y PLE, seis pacientes no fueron incluidos en este grupo, pese a tener etapa clínica III, por toxicidad durante la neoadyuvancia y complicaciones en el postoperatorio (dehiscencia)

Respecto a la toxicidad aguda grado 3 y 4 de la terapia combinada neoadyuvante, y que en algunos de los casos fue motivo de suspensión del tratamiento (sólo en lo que respecta a la administración de QT), se distribuyo de la siguiente forma.

TIPO DE TOXICIDAD	GRADO		SUSPENDIO TTO
	III	IV	
Leucocitos	5	4	7
Neutrófilos	8	7	11
Plaquetas	1	0	1
Hemoglobina	2	0	2
Diarrea	4	0	3

Como podemos ver la toxicidad principal fue la hematológica, aclarando que algunos pacientes presentaron tanto disminución leucocitaria y por consiguiente también caída de neutrofilos, pero en total fueron 13/55 (23.6%) los que suspendieron el tratamiento (sólo la QT) por toxicidad, y uno abandonó el tratamiento por decisión propia

La toxicidad hematológica y gastrointestinal (manifestada por tenesmo, diarrea y aumento de movimientos intestinales) se revirtió con la suspensión de la quimioterapia de forma temporal o completa y la diarrea fue controlada con loperamida

Ningún paciente desarrollo fiebre neutropénica, igualmente un paciente desarrollo cistitis pos RT, y la toxicidad se presentó más frecuentemente en la tercera a cuarta semana de haber iniciado la RT, resolviéndose usualmente dentro de las dos semanas de haber completado la radiación.

Respecto a los patrones de recaída 7/55 (12.7%) la presentaron, tres en sitio local y cuatro distal, de estos últimos fueron 2 en hígado y 2 en pulmón, la mediana del

intervalo libre de enfermedad fue de 21 meses (rango de 2 a 40), para los pacientes que recayeron, la mediana del periodo libre de enfermedad fue de 27 meses (rango 2 a 89) para los 55 pacientes. Su estado actual es de 45 vivos sin actividad tumoral, 4 vivos con actividad, 2 perdidos con actividad que para fines prácticos los consideramos como muertos con actividad y otros 4 perdidos sin actividad.

El análisis de probabilidad (actuarial) de la sobrevida global a 5 años demostró una sobrevida acumulada del 95.4% +/-3.1 y un análisis de probabilidad del periodo libre de enfermedad a 5 años del 81.7% +/-6.6.

DISCUSIÓN

Tradicionalmente, la radioterapia preoperatoria para el tratamiento del cáncer rectal localmente avanzado ha sido utilizada principalmente para disminuir el tamaño tumoral y permitir la resección quirúrgica. Sin embargo varios estudios han demostrado un claro beneficio en el mejoramiento del control local y sobrevida (38,39) con el uso de la radioterapia preoperatoria, pero aún la recurrencia local sigue siendo alta a pesar de las dosis elevadas de radiación preoperatoria (16-46%) (40,41), y una proporción significativa de pacientes desarrollan metástasis a distancia, esto ha conducido a incorporar la quimioterapia sistémica junto con la radioterapia, en el tratamiento de esta enfermedad en forma adyuvante o postoperatoria

El agregar 5-FU no solamente ha mejorado el control local, sino también ha disminuido la incidencia de metástasis a distancia y ha aumentado la sobrevida de pacientes con cáncer rectal estadio II y III (27,28).

El efecto sinérgico del 5-FU y radiación ha sido bien establecido en estudios in vitro, en modelos animales (42) y recientemente en humanos principalmente para neoplasias gastrointestinales. Una variedad de estrategias de combinaciones de 5-FU y radiación continúan en desarrollo. Inicialmente 5-FU fue usado IV, en bolo semanalmente y más recientemente en infusión continua durante el curso de la radioterapia, esta última forma, con mejores resultados en términos de toxicidad y eficacia (43), con una respuesta patológica completa que va del 10 al 30%, sin embargo el agregar quimioterapia a la radioterapia también ha proporcionado toxicidad gastrointestinal y hematológica

La tasa de respuesta objetiva (respuesta completa y parcial) obtenida fue del 58.1%, con una respuesta patológica completa del 20% y la cirugía con preservación del esfínter fue posible en el 54.5% de los 55 pacientes sin tomar en cuenta la localización anatómica y 27.2% con localización en el tercio inferior, estos hallazgos son comparables a los reportados previamente en la literatura. Por ejemplo, Janjan y col. (44) reportaron en 117 pacientes con cáncer rectal localmente

intervalo libre de enfermedad fue de 21 meses (rango de 2 a 40), para los pacientes que recayeron, la mediana del periodo libre de enfermedad fue de 27 meses (rango 2 a 89) para los 55 pacientes. Su estado actual es de 45 vivos sin actividad tumoral, 4 vivos con actividad, 2 perdidos con actividad que para fines prácticos los consideramos como muertos con actividad y otros 4 perdidos sin actividad.

El análisis de probabilidad (actuarial) de la sobrevida global a 5 años demostró una sobrevida acumulada del 95.4% +/-3.1 y un análisis de probabilidad del periodo libre de enfermedad a 5 años del 81.7% +/-6.6.

DISCUSIÓN

Tradicionalmente, la radioterapia preoperatoria para el tratamiento del cáncer rectal localmente avanzado ha sido utilizada principalmente para disminuir el tamaño tumoral y permitir la resección quirúrgica. Sin embargo varios estudios han demostrado un claro beneficio en el mejoramiento del control local y sobrevida (38,39) con el uso de la radioterapia preoperatoria, pero aún la recurrencia local sigue siendo alta a pesar de las dosis elevadas de radiación preoperatoria (16-46%) (40,41), y una proporción significativa de pacientes desarrollan metástasis a distancia, esto ha conducido a incorporar la quimioterapia sistémica junto con la radioterapia, en el tratamiento de esta enfermedad en forma adyuvante o postoperatoria

El agregar 5-FU no solamente ha mejorado el control local, sino también ha disminuido la incidencia de metástasis a distancia y ha aumentado la sobrevida de pacientes con cáncer rectal estadio II y III (27,28).

El efecto sinérgico del 5-FU y radiación ha sido bien establecido en estudios in vitro, en modelos animales (42) y recientemente en humanos principalmente para neoplasias gastrointestinales. Una variedad de estrategias de combinaciones de 5-FU y radiación continúan en desarrollo. Inicialmente 5-FU fue usado IV, en bolo semanalmente y más recientemente en infusión continua durante el curso de la radioterapia, esta última forma, con mejores resultados en términos de toxicidad y eficacia (43), con una respuesta patológica completa que va del 10 al 30%, sin embargo el agregar quimioterapia a la radioterapia también ha proporcionado toxicidad gastrointestinal y hematológica

La tasa de respuesta objetiva (respuesta completa y parcial) obtenida fue del 58.1%, con una respuesta patológica completa del 20% y la cirugía con preservación del esfínter fue posible en el 54.5% de los 55 pacientes sin tomar en cuenta la localización anatómica y 27.2% con localización en el tercio inferior, estos hallazgos son comparables a los reportados previamente en la literatura. Por ejemplo, Janjan y col. (44) reportaron en 117 pacientes con cáncer rectal localmente

avanzado y tratados con radioterapia y quimioterapia concomitante preoperatoria, con una tasa de respuesta objetiva del 62%, con respuesta patológica completa del 27%, así como una preservación del esfínter en el 59% de sus pacientes

La toxicidad aguda y que en la mayoría de los casos fue motivo de suspensión del tratamiento en lo que respecta a la administración de quimioterapia ya sea temporal o definitiva, fue la hematológica, específicamente la neutropenia grado 3 y 4 que se presentó en el 14.5% y 12.7% respectivamente, pero cabe mencionar que ningún paciente desarrolló fiebre neutropénica o requirió del apoyo con factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos

La toxicidad gastrointestinal (diarrea grado 3) se presentó en el 7.2% de los pacientes, Grann y col (45) de un total de 32 pacientes tratados con un régimen basado en 5-FU (325mg/m² en bolo diario por 5 días) y leucovorin (20mg/m² en bolo diario por 5 días) durante la semana 1 y 5 de la radioterapia (50.4 Gy) preoperatoria, reportó 16% de diarrea grado 3 y 4 y doce por ciento de leucopenia grado 3 y 4.

Los resultados presentados por la Dra. Angelita Hbr-gama y col, el año pasado en la Sociedad de Cirujanos de Colon y Recto en su conferencia de San Diego son dignos de mencionar, de 147 pacientes con cáncer de recto resecable y tratados con el mismo esquema empleado en nuestros pacientes, 47 obtuvieron respuesta completa (31.9%) y de estos 23 pacientes permanecieron en respuesta completa a los 5 años, 9 recayeron y reportó un intervalo libre de enfermedad del 85.1% a 100 meses, por lo que nuestros resultados son comparables

Minsky y col. (46), trataron a 22 pacientes con 5-FU a dosis escalantes, inicialmente 325mg/m² en bolo diario por 5 días de 5-FU y leucovorin a 20mg/m² en bolo diario por 5 días durante la semana 1 y 5 de la radioterapia (50.4 Gy) preoperatoria, ellos reportaron una toxicidad gastrointestinal (diarrea) del 14% y toxicidad hematológica del 10%

Se conoce que los efectos gastrointestinales son más importantes y la mielosupresión menos intensa cuando se administra el 5-FU en infusión continua, y que sucede lo contrario cuando se administra en bolo (47), lo que podría explicar la mayor toxicidad hematológica observada en nuestros resultados a más del doble y la menor toxicidad gastrointestinal, comparada con la literatura.

Algo que no se valoró en nuestro estudio y que es importante comentar son las complicaciones postquirúrgicas, que van en rangos de 30 a 46% con mortalidad del 2 al 6%, vejiga neurogénica y disfunción sexual también son comunes sobretodo en hombres, la eyaculación retrograda relacionada a disfunción del nervio simpático es vista en el 15 a 100% de los hombres (48-50). Aún luego de la

resección baja más del 50% de los pacientes reportan disminución de la función del esfínter rectal y más del 30% reportan retención urinaria o disfunción sexual (51) Finalmente las consecuencias psicológicas y sociales de la colostomía no pueden desestimarse.

CONCLUSIÓN

La terapia de modalidad combinada preoperatoria (RT+QT) en estudios no randomizados ha mostrado tener las ventajas de.

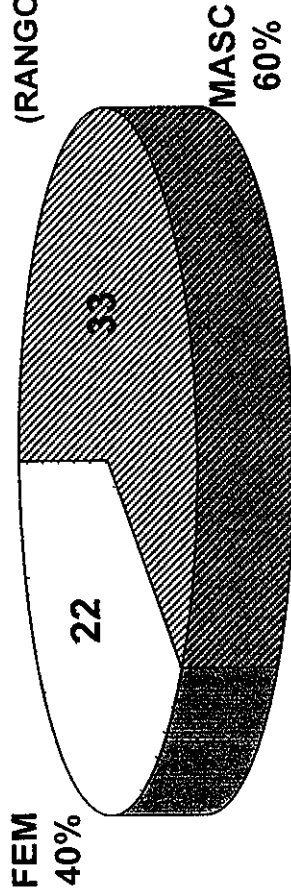
- 1 Reducir el estadio tumoral
- 2 Incrementar la tasa de reseabilidad
3. Aumentar la cirugía preservadora del esfínter anal
4. Toxicidad aguda aceptable
- 5 Baja tasa de morbilidad postquirúrgica.
- 6 Disminuye la tasa de recurrencia local y a distancia (traduciéndose esto en una mejoría en la sobrevida global)

Finalmente pensamos que el plan terapéutico que hasta el momento actual se administra en nuestro hospital, refleja semejanzas en cuanto a los resultados obtenidos en los estudios publicados internacionalmente, de esta manera podemos recomendar de forma rutinaria que todos los pacientes con cáncer rectal locoregionalmente avanzado (etapas clínicas II y III), podrían recibir esta modalidad de tratamiento, si su estado médico lo permite.

El uso de nuevos fármacos que incluyan la biología molecular, brindarán mejores resultados sin lugar a dudas, pero estas pruebas clínicas deberán aclarar con mayor detalle el impacto en la calidad de vida (como preservación del esfínter anal y función intestinal) así como sobrevida general y sobrevida libre de enfermedad. Actualmente se están llevando a cabo estudios fase II con RT y QT a base de CPT-11, Raltitrexed, Trimetrexate, Oxaliplatino y UFT, tratando de encontrar regímenes más eficaces y menos tóxicos, así como mejores técnicas de estadiaje, como son la biopsia de ganglio centinela, linfadenectomía limitada con excisión local y escaneo con PET.

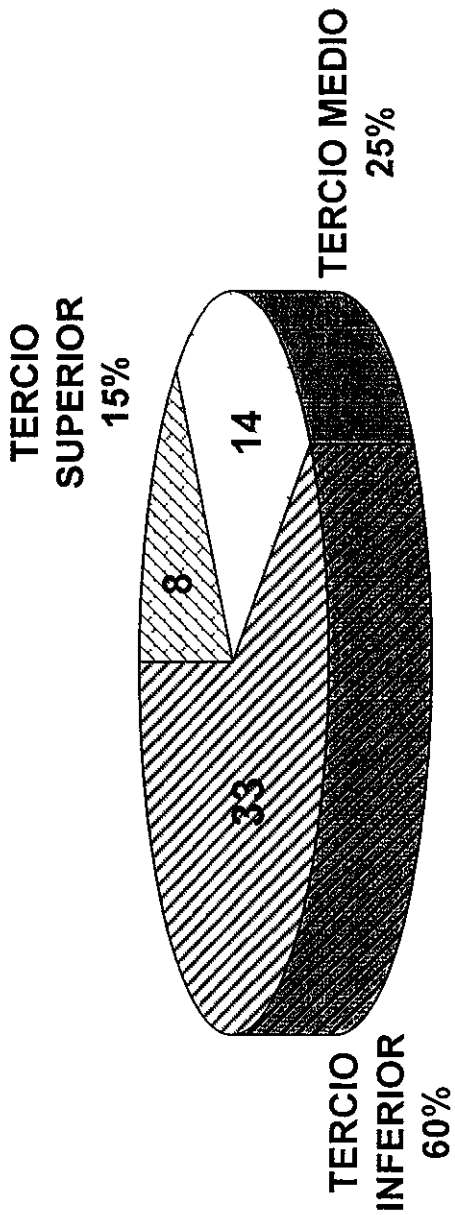
TOTAL DE PACIENTES DE CANCER DE RECTO 55

MEDIANA DE
EDAD 54 AÑOS
(RANGO 25-75 AÑOS)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

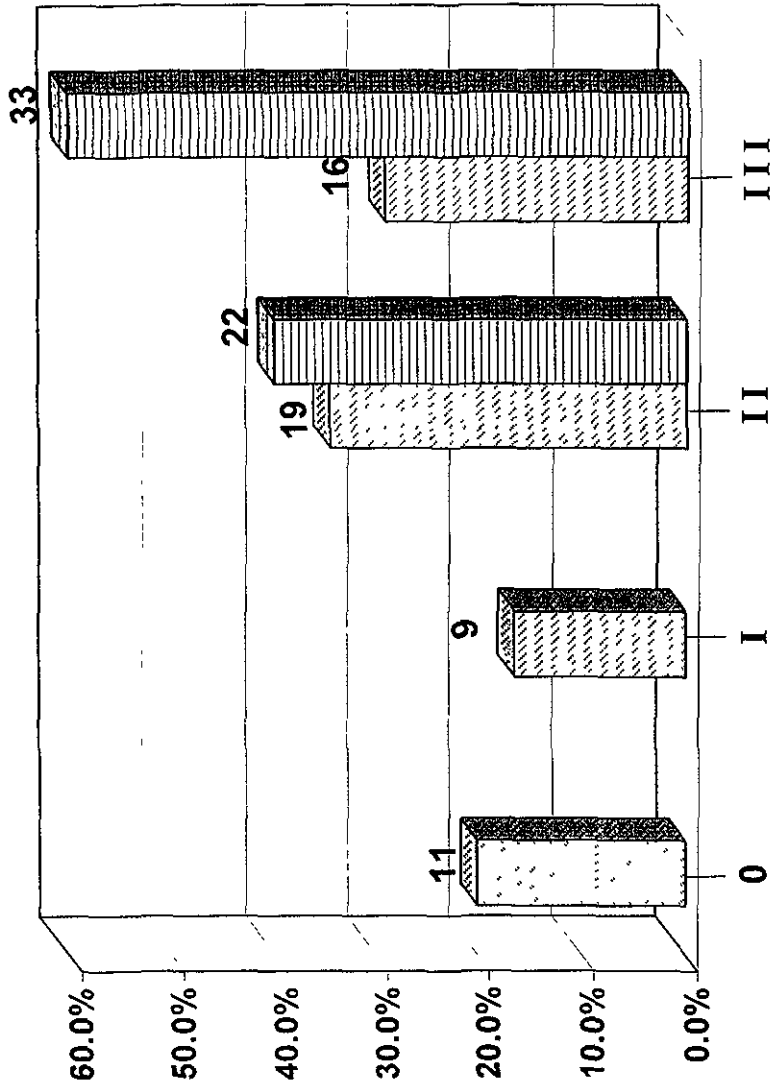
LOCALIZACION ANATOMICA



TESIS CON
PÁG. DE ORIGEN

02

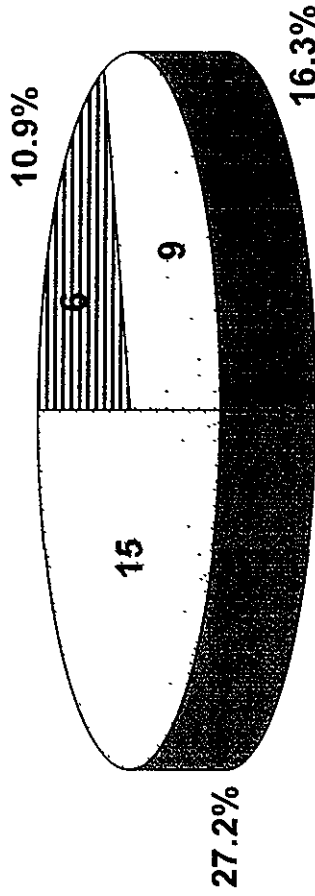
 ETAPA CLINICA
  ETAPA PATOLÓGICA



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

12

PRESERVACION DEL ESFINTER ANAL Y LOCALIZACIÓN TUMORAL



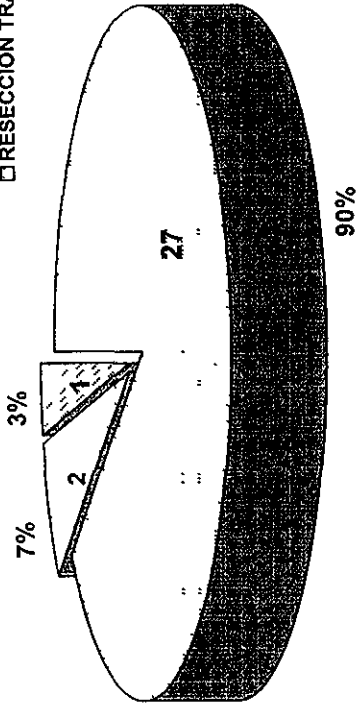
▨ 1/3 SUPERIOR □ 1/3 MEDIO □ 1/3 INFERIOR

Total de pacientes con preservación del esfínter: 30/55

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

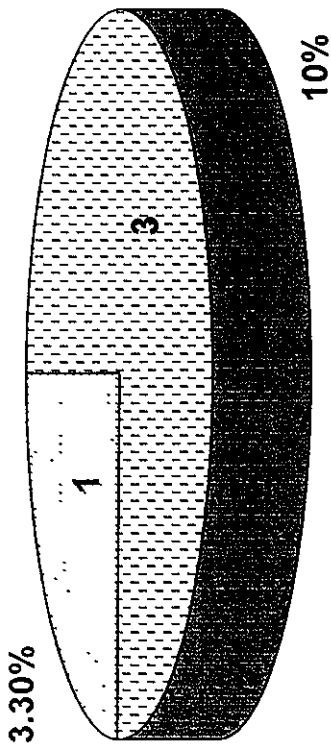
TIPO DE CIRUGIA Y PRESERVACION DEL ESFINTER ANAL

- RESECCION ANTERIOR BAJA
- EXENTERACION PELVICA POSTERIOR
- RESECCION TRANSRECTAL LOCAL



Total de pacientes con preservación del esfínter: 30/55 (54.5%)

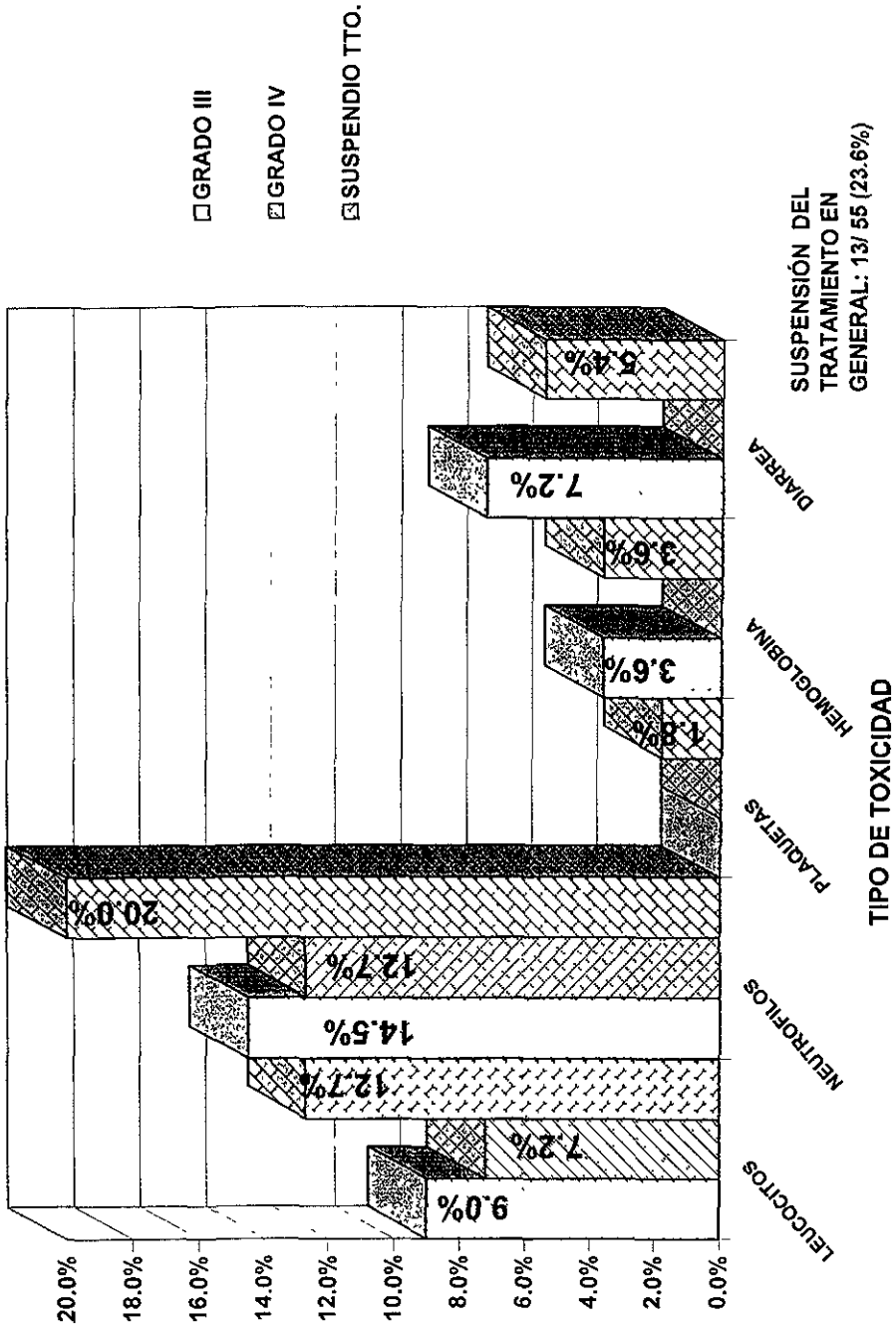
CIRUGIA CON PRESERVACION DEL ESFINTER ANAL Y COMPLICACION POSTQUIRURGICA



- DEHISCENCIA DE ANASTOMOSIS
- DEHISCENCIA DE HERIDA QX

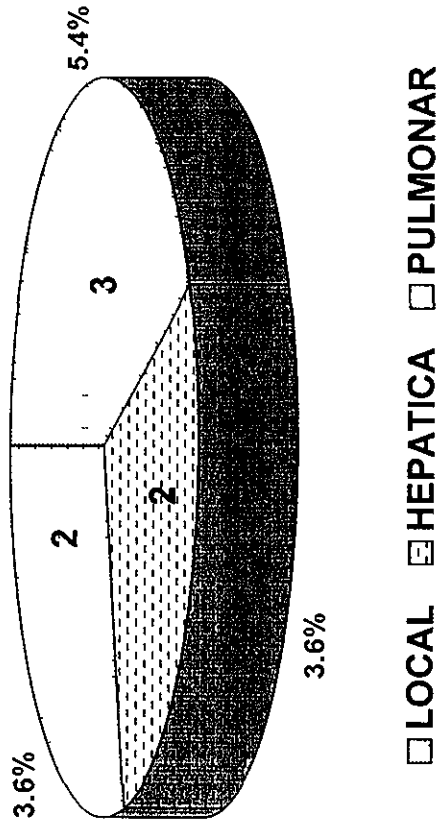
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TOXICIDAD GENERAL



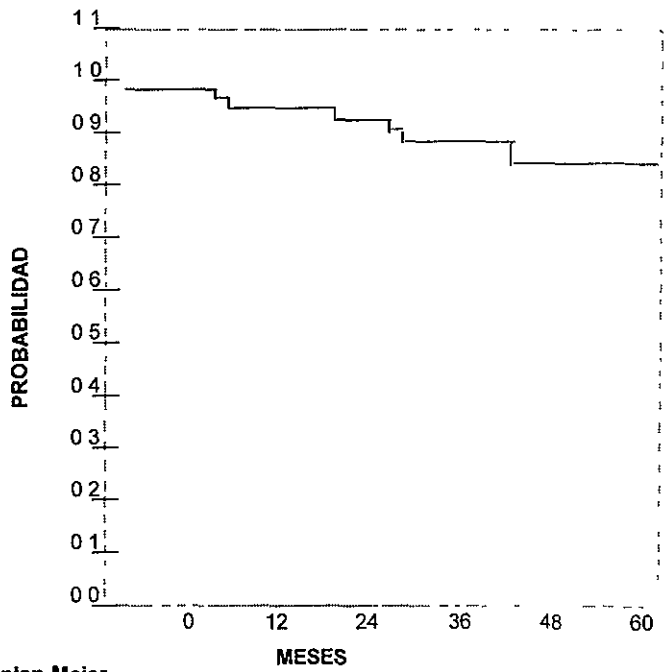
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

RECURRENCIA: 7 PACIENTES (12.7%)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

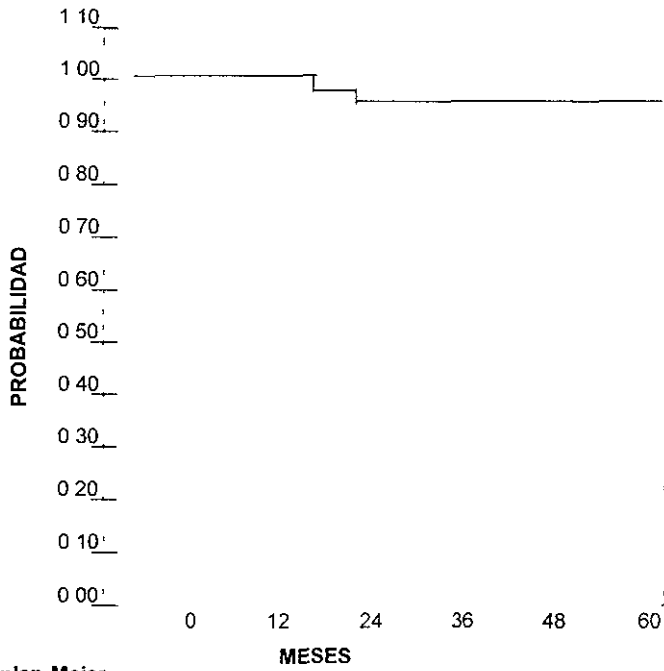
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD



Kaplan-Meier

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SUPERVIVENCIA



Kaplan-Meier

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, et al Combined modality therapy of rectal cancer Decreased acute toxicity with the preoperative approach J Clin Oncol 10 1218-1224, 1992
- 2 Maghfoor I, Wilkes J, Kuvshinoff B, et al Neoadjuvant chemoradiotherapy with sphincter-sparing surgery for low lying rectal cancer (abstract) Proc Am Soc Clin Oncol 16 274, 1997
- 3 Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, et al Sphincter preservation with pre-operative radiation therapy (RT) and coloanal anastomosis Long term follow-up (abstract) Int J Radiat Oncol Biol Phys 39 167, 1997
- 4 Grann A, Minsky BD, Cohen AM, et al Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil (5-FU), low dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for resectable T3 rectal cancer Dis Colon Rectum 40 515-522, 1997
- 5 Rouanet P, Fabre JM, Dubois JB, et al Conservative surgery for low rectal carcinoma after high-dose radiation Functional and oncologic results Ann Surg 221 67-73, 1995
- 6 Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, et al A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum A progress report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol R0-3 Dis Colon Rectum 40:131-139, 1997
- 7 Registro histopatológico de neoplasias malignas compendio mortalidad y morbilidad 1998 Secretaría de Salud
8. Parker SL, Tong T, Bolden S, et - al. Cancer statistics 1997 tumor related prognostic factors in breast cancer : Pathobiological considerations in DCIS (vol 47, ed 1) New York, NY, Lippincott - Raven publisher, 1997.
- 9 Y Bécouarn, MP Blanc-Vincent, M Ducreux, et al Cancer of the rectum Br J Cancer 2001, 84(supp 2) 69-73.
- 10 Landis SH, et al Cancer Statistic, 1998 CA Cancer J Clin 48 6 , 1998
- 11 Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M Cancer Statics,2002 CA Cancer J Clin 52 23-47
- 12 DeVita V, Hellman S, Rosenberg S Cancer Principles & Practice of Oncology 6 th edition Lippincott Williams & Wilkins section 8 1271-1319
- 13 Vanek VW, Whitt CL, Abdu RA, Kennedy WR Comparison of right colon, left colon, and rectal carcinoma AM Surg 1986, 52 504
- 14 Cheung PS, Wong SK, Boey, Lai CK Frank rectal bleeding a prospective study of causes in patients over the age of 40 Postgrad Med J 1988, 64 364.
- 15 Dukes CE the classification of cancer of the rectum J Pathol Bacteriol 1932,35 322
- 16 Winawer SJ screening for colorectal cancer Cancer Principles and Practice of Oncology Updates 2(1) 1-16,1987

17. Towler B, Irwig L, Claszrou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A Systematic review of the effects of Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *BMJ* 1998, 317: 559-65
18. Saclarides TJ, Szeluga D, Staren ED. Neuroendocrine Cancers of the colon and rectum: results of a ten-year Experience. *Diseases of the colon and rectum* 37(7): 635-642, 1994
19. Degen L, Beglinger C. Preoperative approach to rectal carcinoma. *Swiss Surg* 1997, 3: 240
20. Snady H, Merrick MA. Improving the treatment of colorectal Cancer: the role of USG. *Cancer investigation* 16(8): 572-581, 1998.
21. Colon and rectum. In: American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer Staging Manual*. Philadelphia, Pa. Lippincott-Raven publishers, 5th ed, 1997, pp 83-90
22. Minsky BD, Mies C, Recht A, et al. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum: 1. Patterns of Failure and survival. *Cancer* 61: 1408-1416, 1988
23. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al: Prognostic Factors in colorectal Cancer. College of American pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 124: 979-994, 2000
24. Hirvikoski P, Auvinen A, Servomaa K, et al: K-ras and P53 mutations and Overexpressions as prognostic factors in female rectal Carcinoma. *Anticancer Res* 19: 685-692, 1999
25. Luna-Perez P, Segura J, Alvarado I et al: Specific C-k-ras gene mutations as a tumor-response marker in locally advanced rectal Cancer treated with preoperative Chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 7: 727-731, 2000.
26. Enker WE. Total mesorectal Excision: the new golden Standard of Surgery for rectal Cancer. *Ann Med* 29: 127-133, 1997.
27. Arberman G, Nilsson, Hallbrook O, et al: local recurrence following total mesorectal excision for rectal Cancer. *Br J Surg* 83: 375-379, 1996
28. Macfarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal Cancer. *Lancet* 341: 457-460, 1993
29. Bokey EL, Ojerskog B, Chapuis PH, et al: local recurrence after curative excision of the rectum for Cancer without adjuvant therapy: Role of total anatomical dissection. *Br J Surg* 86: 1164-1170, 1999.
30. Andrea NG, Retz A, Busse PM. Sphincter preservation therapy for distal rectal adenocarcinoma. *Cancer* 79: 671, 1997
31. Ganderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "Curative Surgery" for Adenocarcinoma of the rectum: Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer* 34(4): 1278-1292, 1974
32. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised of Surgery alone versus radiotherapy followed by Surgery for potentially operable locally advanced rectal Cancer. *Lancet* 348(9042): 1605-1610, 1996
33. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved Survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal Cancer. *New England Journal of Medicine* 336(14): 980-987, 1997

34. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in Surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 312:1465-1472, 1985.
35. Tepper J, O'Connell M, Petroni G, et al. Adjuvant postoperative 5-fluorouracil modulated chemotherapy Combined with Pelvic radiation therapy for rectal Cancer: initial results of intergroup 0144. *J Clin Oncol* 15:2030-2039, 1997
36. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal Cancer by combining protracted-infusion fluoracil with radiation therapy after curative Surgery. *New England Journal of medicine* 331(8):502-507, 1994
37. National Institutes of Health NIH Consensus Conference: adjuvant therapy for patients with colon and rectal Cancer. *Journal of the American Medical Association* 264(11):1444-1450, 1990
38. Gerard 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* 1994; 208:606-614
39. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 1997;336:980-987
40. Pilepich MV, Munzenrider JE, Tak, et al. Preoperative irradiation of primarily unresectable colorectal cancer. *Cancer*. 1991;42:1077-1081.
41. Tobin RL, Mohiuddin M, Marks G. Preoperative irradiation for cancer of the rectum with extrarectal fixation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:1127-1132.
42. Nakajima Y, Miyamoto T, Tanaka M, et al. Enhancement of mammalian cell killing by 5-fluorouracil in combination with x-rays. *Cancer Res* 1979;39:3763-3767
43. Rich T, O'Connell M, Martenson J, et al. Improved therapeutic ratio with protracted venous infusion (PVI) 5-fluorouracil (5-FU) during postoperative external beam radiotherapy for high-risk rectal cancer (Abstr). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(suppl. 1):245-246
44. Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al. Improved Overall Survival among Responders to Preoperative Chemoradiation for locally advanced rectal Am J Clin Oncol (CCT) 24(2):107-112, 2001.
45. Gran A, Minsky BD, Cohen AM, et al. Preliminary Results of Preoperative 5-fluorouracil, Low-Dose Leucovorin, and Concurrent Radiation Therapy for Clinically Resectable T3 Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 40:515-522, 1997
46. Minsky B, Cohen A, Enker W, et al. Preoperative 5-Fluorouracil, Low-Dose Leucovorin, and Concurrent Radiation Therapy for Rectal Cancer. *Cancer* 1994;73:273-8
47. Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Randomized Comparison of two Schedules of Fluorouracil and Leucovorin in the treatment of advanced colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 1994;21:14-20
48. Balslev I, Harling H. Sexual dysfunction following operation for carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 26(12):785-788, 1983
49. Williams JT, Slack WW. A prospective study of sexual function after major colorectal surgery. *Br J Surg* 67:772-774, 1980
50. Williams NS, Johnston D. The quality of life after rectal excision for

- low rectal cancer Br J Surg 70(8) 460-462, 1983
- 51 Lewis WG, Holdsworth PJ, Stephenson BM, et al: Role of the rectum in the physiological and clinical results of coloanal and colorectal anastomosis after anterior resection for rectal carcinoma Br J Surg 79 1082-1086, 1992