



Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

Estudio Fase II de Capecitabine-Oxaliplatino como inducción y concomitante con Radioterapia en Cáncer de Recto Localmente Avanzado

Tesis para obtener el título en la especialidad Oncología
Médica

Autor

Dr. José Arturo Gutiérrez Valdés
Residente de Oncología Médica

Asesor Clínico

Dra. Gloria Martínez Martínez
Profesor Adjunto curso de Oncología Médica Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Profesor Titular

Dr. Juan Alejandro Silva
Jefe del Servicio de Oncología Médica Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Asesor Metodológico

Dr. Gabriel González Ávila
Director de Educación e Investigación en Salud Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

México, D.F., Febrero 2010.



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.

Dr. José Arturo Gutiérrez Valdés
Alumno Curso de Especialidad Oncología Médica

Dra. Gloria Martínez Martínez
Profesor Adjunto del curso Oncología Médica
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Asesor Clínico

Dr. Juan Alejandro Silva
Profesor Titular del curso Oncología Médica
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Gabriel González Ávila
Director de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Asesor Metodológico

II. DEDICATORIA

A mi esposa y mi hija, por su amor y apoyo constante.

A mis padres y hermanos por su amor, por su ejemplo y apoyo durante toda mi formación profesional.

A mis asesores y maestros por su enseñanza, esfuerzo y dedicación.

III. ÍNDICE

I.	Presentación1
II.	Dedicatoria3
III.	Índice4
IV.	Introducción5
V.	Planteamiento del Problema25
VI.	Justificación26
VII.	Hipótesis27
VIII.	Objetivos28
IX.	Material y Métodos29
X.	Aspectos Éticos45
XI.	Recursos46
XII.	Resultados47
XIII.	Discusión52
XIV.	Conclusión55
XV.	Bibliografía56
XVI.	Anexos61

IV. INTRODUCCIÓN

En el 2008 se estimaron 40 740 casos nuevos de cáncer de recto en Estados Unidos (23 490 en hombres; 17 250 en mujeres). Durante el mismo año se estimó que 49 960 personas morirán por cáncer de colon y recto [1,2]. En Europa la incidencia de cáncer de recto es de 15 a 25 casos por cada 100 000 habitantes por año; la mortalidad es de 4 a 10 por cada 100 000 habitantes al año [3]. En México en el último reporte del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas reportó 1 245 casos de cáncer de recto en el 2003 (634 en hombres; 611 en mujeres) y 391 defunciones por cáncer de recto [4].

Factores De Riesgo y Etiología

La mayoría de los casos de cáncer de recto son esporádicos, en un 80% aproximadamente; la edad es el factor de riesgo demográfico más importante y la incidencia de cáncer de recto esporádico aumenta a partir de los 45 ó 50 años. La etiología es compleja e involucra un conjunto de factores genéticos y ambientales. Estos factores interactúan y promueven los cambios de la mucosa normal a un pólipo adenomatoso premaligno a un carcinoma. Dentro de los factores ambientales que se asocian a un aumento en el riesgo de padecer cáncer de recto está la obesidad, la ingesta calórica total y la ingesta de carnes rojas según estudios de cohorte y casos y controles. Las carnes asadas, fritas y procesadas se asocian a un aumento del riesgo de cáncer de recto con un riesgo relativo de 6. Es controversial si el consumo de grasa animal saturada aumentan el riesgo de padecer esta neoplasia [5]. Previamente se ha asociado una dieta alta en fibra con una disminución en el riesgo de cáncer de recto, sin embargo actualmente existe evidencia de estudios prospectivos y de una revisión sistemática que

concluyen que la fibra en la dieta no disminuye el riesgo de presentar pólipos adenomatosos ni cáncer de recto [6]. El consumo de calcio también se ha relacionado con un efecto protector contra el cáncer de recto; en una revisión sistemática de dos estudios prospectivos, doble ciego y controlados con placebo se encontró un OR de 0.74 para el desarrollo de adenomas, sin embargo, esto no constituye suficiente evidencia para recomendar el uso generalizado de suplementos de calcio en la prevención del cáncer de recto [7].

Aproximadamente 20% de los pacientes se considera tiene algún componente familiar de riesgo sin cumplir criterios estrictos para cáncer hereditario. Es por esto que la historia familiar es de importancia en la evaluación inicial del paciente [8]. Aproximadamente del 5 a 10% de todos los cánceres colorrectales forman parte de los síndromes de cáncer hereditarios. Las dos formas más importantes son el Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (CCHNP) y la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF). Varios síndromes de polipósicos hamartomatosos también se asocian con un aumento en el riesgo de cáncer colorrectal como lo son el síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome polipósico juvenil y el síndrome de Cowden. La PAF es una enfermedad autosómica dominante. En un 80% aproximadamente de las personas afectadas se puede identificar una mutación de línea germinal en el gen de poliposis colónica adenomatosa (APC). Los pacientes con PAF pueden desarrollar más de 100 adenomas colorrectales (50% de los pacientes a los 15 años, 95% de los pacientes a los 35 años); si no es tratado, se desarrolla cáncer colorrectal en la gran mayoría de los pacientes para la edad de 40 años. Puede haber manifestaciones extracolónicas como el carcinoma duodenal periampular (4 a 6% de los pacientes) y desmoides (10 a 20% de los

pacientes). Una variante importante es la PAF atenuada que se presenta con 10 a 100 adenomas colorrectales [8,9].

El CCHNP es un trastorno autonómico dominante causado por mutaciones de línea germinal de los genes de reparación de incompatibilidad (mismatch). Los tumores formados en la CCHNP presentan una característica típica llamada inestabilidad de microsatélite que tiene importancia para hacer el diagnóstico. Se define inestabilidad como mutaciones frecuentes en microsatélites, los cuales son secuencias repetidas cortas de DNA. La penetrancia de cáncer colorrectal en la CCHNP es 70-85%. También hay un aumento en el riesgo de tumores del sistema genitourinario, estómago, vía biliar, páncreas, intestino delgado y sistema nervioso central [8,9].

Presentación Clínica

Los síntomas asociados al cáncer de recto incluyen hemorragia de tubo digestivo bajo, cambio en el hábito intestinal, dolor abdominal, pérdida de peso y síntomas de obstrucción. A parte de los síntomas de tipo obstructivo, los síntomas no necesariamente se relacionan con el estadio de la enfermedad. En el examen físico puede encontrarse una masa palpable, sangrado rojo brillante a través del recto. La hepatomegalia, ictericia o signos pulmonares pueden estar presentes en la enfermedad metastásica. En la obstrucción puede haber distensión abdominal y constipación. Las complicaciones incluyen hemorragia de tubo digestivo aguda y obstrucción aguda. En los exámenes de laboratorio puede encontrarse anemia ferropénica, alteraciones en los niveles de electrolitos séricos, anormalidades de las pruebas de función hepática, elevación del nivel de antígeno carcinoembrionario [5].

Diagnóstico y Evaluación del Paciente

El diagnóstico se basa en el resultado del examen de patología de la biopsia del tumor, que deberán ser obtenidos antes de iniciar cualquier tratamiento. La evaluación debe incluir una historia clínica completa, historia familiar y exploración. La determinación clínica de la extensión local incluye el examen físico y el tacto rectal; la evaluación clínica incluye también la determinación del estado funcional del paciente previo al tratamiento, éste, tendrá influencia en la decisión terapéutica, en especial en la población de edad avanzada. Deberá realizarse en todos los pacientes colonoscopia total para identificar pólipos o tumores sincrónicos, rectoscopia y estudios de imagen (ultrasonido endoscópico, TAC, RMN) [2,3,10].

Es importante la definición anatómica del recto; se considera que el recto se extiende desde la unión rectosigmoidea hasta el anillo anorrectal. El límite proximal se ha definido en diversos ensayos clínicos de 12 a 15 cm del margen anal. Los tumores por arriba del nivel mencionado se consideran como de colon sigmoides y se tratan de acuerdo a las guías correspondientes de cáncer de colon. Sin embargo, esta definición anatómica se puede ser imprecisa ya que el recto inicia a nivel de ó por debajo de la reflexión peritoneal, y la localización de ésta es variable pudiendo haber diferencia entre el sexo masculino y femenino. La determinación precisa de la distancia del borde inferior del tumor hasta el margen anal tiene importancia para la decisión terapéutica y además valor pronóstico. La distancia del tumor al margen anal deberá realizarse con rectosigmoidoscopia rígida. De esta manera los tumores rectales pueden clasificarse de acuerdo a su

borde distal como de tercio inferior (hasta 5 cm del margen anal), tercio medio (de 5.1 cm a 10 cm del margen anal) y tercio superior (de 10.1 cm a 15 cm del margen anal) [10].

En relación a los exámenes de laboratorio, se incluye la evaluación funcional de órganos vitales y la determinación de antígeno carcinoembrionario (ACE) [2,3,10].

La Tomografía axial computada forma parte de los estudios de gabinete necesarios para la estadificación; tiene una sensibilidad del 70 a 85% para la detección de metástasis hepáticas, por lo que la tomografía computada de abdomen deberá realizarse en todos los pacientes con cáncer de recto [5, 3,10]. Una TAC de tórax está indicada en pacientes con tumores rectales de tercio medio e inferior para descartar metástasis pulmonares [2,10]. La Tomografía por emisión de positrones (FDG PET scan) está recomendada solamente en la presencia de lesiones en hígado y pulmón que no pueden ser definidas por otro estudio de imagen para descartar o confirmar la presencia de metástasis [10].

Para la evaluación de la extensión local del tumor se utiliza el ultrasonido endoscópico (USE), la resonancia magnética nuclear (RMN) y la TAC [2,3,10]. En los resultados de un meta-análisis de 90 estudios que evaluaron la eficacia de estos tres estudios de imagen para la estadificación preoperatoria del cáncer de recto se encontró que el USE y la RMN tienen la misma sensibilidad para la determinación de la profundidad de penetración del tumor hacia la capa muscular (94%), aunque el USE tiene mayor especificidad que la RMN (86% vs 69%) [11]. La TAC puede utilizarse para evaluar el involucro de órganos adyacentes por

tumores localmente avanzados, pero tiene una precisión limitada en determinar el estadio T del tumor o la presencia de afección ganglionar. Existen pocos estudios en donde se ha utilizado la TAC para la estadificación de T, se ha reportado una precisión para T del 33 a 77%; la TAC no se considera un método óptimo para determinar la extensión del tumor. El USE es el método más preciso para tumores rectales pequeños y en estadio temprano; sin embargo, el USE es menos preciso para la evaluación del margen circunferencial y es difícil de realizar en tumores rectales altos y estenosantes [10].

La evaluación precisa del status ganglionar es uno de los mayores retos en la estadificación preoperatorio del cáncer de recto. En el meta-análisis de Bipat et al. , las sensibilidades y especificidades de las 3 modalidades de imagen para la evaluación de involucro ganglionar fueron las siguientes, TAC (55% y 74%), USE (67% y 78%) y RMN (66% y 76%); sin encontrar diferencia significativa entre las tres modalidades de imagen [11]. Las desventajas del USE y RMN incluyen un alto grado de dependencia del operador [10,12]. Una ventaja de la RMN es habilidad de mostrar imágenes de los tejidos blandos en el mesorrecto, incluyendo la fascia mesorrectal; de esta manera, la evaluación de pacientes con RMN tiene el potencial de proveer información útil para predecir el margen circunferencial de resección previo a la cirugía radical [13].

Por lo tanto, el realizar una evaluación completa del paciente con cáncer de recto que incluye la determinación del estadio clínico previo al tratamiento es esencial tanto para determinar el abordaje quirúrgico más apropiado, como para determinar la secuencia del tratamiento multimodal (Radioterapia, quimioterapia y

cirugía). La definición exacta de la invasión local del tumor y la presencia o ausencia de enfermedad sistémica son los factores más importantes en el abordaje terapéutico [10,13].

Estadificación

La estadificación se basa en el sistema TNM según la 6ª Edición del manual de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) incluido en los anexos. El estadio I se define como T1-T2, N0, M0. El estadio II se subdivide en IIA (T3, N0, M0) y IIB (T4, N0, M0). El estadio III se subdivide en IIIA (T1-T2, N1, M0), IIIB (T3-T4, N0, M0) y IIIC (cualquier T, N2, M0). El estadio IV se define como cualquier T, cualquier N y la presencia de una o más metástasis a distancia (M1). La diferencia entre N1 y N2 es el número de ganglios involucrados: N1 comprende de 1 a 3 ganglios linfáticos positivos, mientras que los tumores N2 tienen 4 o más ganglios linfáticos positivos [14].

Patología

La estadificación patológica se obtiene del examen del espécimen quirúrgico. El reporte de patología en cáncer de recto debe incluir: 1)Descripción macroscópica del tumor y el espécimen; 2)Grado del tumor; 3)Profundidad de invasión y extensión a estructuras adyacentes; 4)Número de ganglios linfáticos evaluados; 5)Número de ganglios linfáticos regionales positivos; 6)Presencia de metástasis a distancia a otros órganos, peritoneo de una estructura abdominal ó ganglios linfáticos no regionales; 7)Márgenes proximal, distal y circunferencial (radial). El prefijo “p” y “yp” significan estadificación patológica y estadificación patológica después de terapia neoadyuvante respectivamente [2,3,10,15,anexo 1 y 2].

El margen circunferencial o margen de resección circunferencial (MRC) es un parámetro de estadificación patológica importante en cáncer de recto. El MRC es el margen radial más cercano entre la penetración más profunda del tumor y el plano de resección de tejidos blandos alrededor del recto (ej, la región retroperitoneal o subperitoneal del tumor) y debe ser medido en milímetros. Un MRC positivo se define como la presencia de tumor en una distancia < 1 mm del margen de resección. La evaluación del margen de resección circunferencial tiene importancia ya que se ha demostrado su papel como factor pronóstico.

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) y College of American Pathologists (CAP) recomiendan la evaluación de un mínimo de 12 ganglios linfáticos para identificar de una manera más precisa el cáncer colorrectal estadio II. La mayoría de estos estudios incluyen tumores de colon y recto y reflejan aquellos pacientes tratados con cirugía inicial. Dos estudios que incluyeron solo pacientes con cáncer de recto han reportado 14 y >10 ganglios linfáticos como el número mínimo para identificar al estadio II [18,19]. Sin embargo, en un espécimen quirúrgico de pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia concomitante, el número de ganglios que deben ser evaluados no se ha establecido aún. En un estudio retrospectivo de pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI se dividió a los pacientes en un grupo con 1 a 10 ganglios evaluados y un grupo con 11 ó más ganglios evaluados. La tasa de recurrencia local fue del 15% en grupo de 1 a 10 ganglios y del 7.4% en el grupo de 11 ó más ganglios linfáticos evaluados. La sobrevida global a 5 años fue de

48% para el grupo de 1 a 10 ganglios y 69% para el grupo de 11 ganglios o más ($p=0.02$) [40].

Tratamiento

La evolución del manejo multidisciplinario del cáncer de recto ha resultado en altas tasas de control local, mejoría en la sobrevida global y en la calidad de vida. La resección quirúrgica es la base del abordaje terapéutico multidisciplinario; sin embargo, no siempre se podrá realizar una resección curativa en enfermedad localmente avanzada, aún con cirugía de alta calidad, y ocurrirá recurrencia local y/o metástasis [10,13]. El tratamiento multimodal para cáncer de recto intenta integrar cirugía, radioterapia y quimioterapia. Con la incorporación de quimioterapia y radioterapia como parte del tratamiento multimodal se consiguen los mejores resultados en cuanto a tasas de recurrencia, sobrevida y calidad de vida [3,10,13]. Un objetivo muy importante en el tratamiento curativo de la enfermedad localizada (tanto en enfermedad temprana como en localmente avanzada) es el de minimizar el riesgo de enfermedad residual en la pelvis y de recurrencia local (tasas del 5% ó menor), ya que la recurrencia local frecuentemente se asocia a morbilidad (dolor) y una influencia adversa en la calidad de vida del paciente . Otros objetivos es que el tratamiento se asocie con la menor toxicidad posible (aguda y crónica) y que se consiga la preservación del esfínter en el mayor número de pacientes que sea posible [3].

En cuanto al abordaje quirúrgico para el tratamiento del tumor primario existen varias opciones; el tipo de procedimiento dependerá de la localización y extensión de la enfermedad. Entre éstos se incluyen los procedimientos locales

(polipectomía, excisión transanal, microcirugía transanal) y radicales (resección anterior baja, excisión mesorrectal total con anastomosis coloanal ó la resección abdominoperineal) [2,3,20].

La excisión transanal es apropiada en pacientes seleccionados con etapa temprana. Entre ellos se incluyen pacientes con tumores pequeños (< 3 cm), bien a moderadamente diferenciados, T1 ó T2, que se encuentren dentro de los 8 cm del margen anal y que estén limitados a menos del 30% de la circunferencia rectal. La microcirugía endoscópica transanal (MET) puede considerarse para la excisión de tumores pequeños que se encuentran en tercio superior de recto. En ambos procedimientos, tanto la excisión transanal como la MET, se realiza una excisión que involucra todo el espesor de la pared del recto hasta la grasa perirrectal. Se requiere un margen negativo (> 3mm) profundo y de mucosa. Las ventajas de los procedimientos locales incluyen morbilidad y mortalidad mínima, así como recuperación rápida postoperatoria. Si el examen de patología muestra factores adversos como alto grado, margen positivo, invasión linfocelular, se recomienda una resección radical. Los pacientes que no cumplen criterios para un procedimiento local deberán ser tratados con una resección transabdominal. Los procedimientos con preservación de órgano que mantienen la función del esfínter es preferida, pero no siempre posible. En lesiones de tercio medio y superior una resección anterior baja (RAB) que se extienda a 4-5 cm por debajo del borde distal del tumor, seguido de una anastomosis coloanal, es el procedimiento de elección. Para lesiones en tercio inferior puede realizarse una resección abdominoperineal (RAP) ó excisión mesorrectal total (EMT) con anastomosis coloanal. La RAP consiste en la resección en bloque del

rectosigmoides, recto, ano, mesenterio, mesorrecto y tejidos blandos perianales, y requiere realizar una colostomía. La RAP es necesaria en los casos en que una resección con márgenes negativos requeriría la pérdida de la función del esfínter anal. La EMT incluye la resección en bloque del mesorrecto, incluyendo las estructuras vasculares y linfáticas, tejido adiposo y fascia mesorrectal; en los casos en que la función anal está intacta y el margen distal es adecuado, la EMT puede ser seguida de una anastomosis coloanal[2,3,10,20].

El tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado (incluye T3N0M0; T4N0M0; T1-T4, con afección de ganglios regionales) requiere un abordaje multidisciplinario en el que un tratamiento individual se basará en una cuidadosa evaluación de la localización, etapa clínica y resecabilidad del tumor [2,3,10,13]. Es crucial la identificación temprana de los pacientes que son candidatos a tratamiento multimodal. El Objetivo principal de la cirugía es la resección con márgenes quirúrgicos negativos con confirmación histológica (R0)[3,10]. La excisión mesorrectal total (EMT) es el tratamiento estándar en tumores de tercio medio e inferior. La EMT mejora el control local y la sobrevida libre de enfermedad. La tasa de recurrencia local con EMT es de 12 a 14% a 5 años comparado con 30 a 35% con cirugía convencional y en algunas series se ha reportado tasas menores al 10% con EMT; estos resultados han sido reportados en estudios retrospectivos, no hay estudios prospectivos aleatorizados que comparen cirugía convencional vs excisión mesorrectal total [2,3,10]. En el estudio prospectivo de Kapiteijn que compara EMT con o sin radioterapia preoperatoria la tasa de recurrencia local reportada a 2 años en el brazo de EMT sola fue del 8.2%[21].

Debido a las altas tasas de recurrencia locorregional con tratamiento quirúrgico como única modalidad terapéutica, el tratamiento con radioterapia es utilizado de manera rutinaria en pacientes con estadio II y III [2]. El beneficio de la radioterapia adyuvante tanto preoperatoria como postoperatoria es la disminución de la tasa de recurrencia local en comparación a cirugía sola. En un meta-análisis sobre el uso de radioterapia adyuvante y neoadyuvante se encontró que el riesgo anual de recurrencia local fue 46% menor (HR 0.54) para los pacientes que recibieron radioterapia neoadyuvante vs cirugía sola ($p=0.00001$) con tasas de recurrencia local a 5 años de 12.5% vs 22.2% (Beneficio absoluto de 9.7%); y de un 37% menor (HR 0.63) en pacientes que recibieron radioterapia adyuvante vs cirugía sola ($p=0.002$) con tasas de recurrencia local a 5 años de 15.3% vs 22.9% (Beneficio absoluto de 7.5%). Se observó una disminución del riesgo de muerte por cáncer de recto del 11.8% (HR 0.88) en el grupo de pacientes que recibieron radioterapia vs cirugía sola ($p=0.0003$) con tasas de mortalidad específica por cáncer de 45% vs 50% (Beneficio absoluto de 5%). Sin embargo, no se observó beneficio en el grupo de pacientes que recibieron radioterapia en cuanto a las tasas de resección curativa ni en cuanto a sobrevida global en comparación con el grupo de pacientes con cirugía sola [22].

El tratamiento con quimioterapia basada en 5-Fluorouracilo y radioterapia concomitante postoperatoria mejoró la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en estudios prospectivos aleatorizados [24,25,26,27]. En un estudio alemán prospectivo que comparó quimioterapia y radioterapia concomitante postoperatoria con el mismo tratamiento pero preoperatorio se observó un mejor apego al tratamiento en el grupo de quimioterapia y radioterapia preoperatorio con

un 92% de los pacientes que recibieron las dosis de radioterapia completas en comparación con 54% del grupo de tratamiento postoperatorio ($p < 0.001$); y un 89% de los pacientes del grupo preoperatorio los cuales recibieron quimioterapia a dosis completas comparado con un 50% en el grupo de tratamiento postoperatorio ($p < 0.001$). Se observó además, una diferencia en cuanto a control local que favorece al tratamiento preoperatorio con un HR 0.46 para recurrencia local, con una tasa a 5 años del 6% comparado con un 13% en el grupo de tratamiento postoperatorio ($p = 0.006$). En cuanto a la seguridad del tratamiento, se observó un mejor perfil de toxicidad tanto a corto como a largo plazo; con el tratamiento preoperatorio la tasa de diarrea grado 3 ó 4 fue del 12% vs 18% en el grupo postoperatorio ($p = 0.04$), cualquier toxicidad grado 3 ó 4 del 27% vs 40% ($p = 0.001$) y estenosis en el sitio de anastomosis del 4% vs 12% ($p = 0.003$). Sin embargo no se observó diferencia significativa en recurrencia a distancia, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global [29].

En dos estudios aleatorizados recientes en cáncer de recto localmente avanzado resecable que compararon quimioterapia basada en 5FU-leucovorin y radioterapia concomitante preoperatoria vs radioterapia preoperatoria sola; se encontró beneficio en relación a mejorar el control local y aumento en la tasa de respuesta patológica completa en favor del tratamiento combinado neoadyuvante. Sin embargo, no se observó diferencia en tasa de metástasis a distancia, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global; tampoco hubo diferencia en la tasa de preservación de esfínter [30,31]. En el estudio EORTC 22921 la tasa de respuesta patológica completa fue del 13.7% para el grupo de quimioterapia y radioterapia concomitante vs 5.3% en el grupo de radioterapia sola ($p < 0.001$); la

tasa de recurrencia local a 5 años fue del 7 al 9% en los brazos de quimioterapia y radioterapia concomitante vs 17% en el brazo de radioterapia sola ($p=0.002$)[30]. En el estudio de FFCD 9203 se observó una tasa de recurrencia local a 5 años del 8.1% para el brazo de quimioterapia y radioterapia concomitante vs 16.5% del brazo de radioterapia sola HR 0.50 ($p=0.004$); la respuesta patológica completa fue superior en el grupo de quimioterapia y radioterapia concomitante 11.4% vs 3.6% del brazo de radioterapia sola ($p<0.0001$)[31].

Por lo tanto, en base a la evidencia disponible, se considera que el tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante preoperatorio es el tratamiento estándar en cáncer de recto localmente avanzado[2,3,10,30].

Factores pronósticos y factores predictivos de respuesta a terapia neoadyuvante.

Se han identificado diversos factores pronósticos y factores predictivos de respuesta en el tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante preoperatoria. La mayoría de la evidencia proviene de análisis retrospectivos y aún no han sido validados en estudios prospectivos fase III y meta-análisis; sin embargo, es importante identificar estos factores en los ensayos prospectivos subsecuentes, ya que éstos pueden evaluarse en periodos cortos de tiempo y se relacionan con resultados a largo plazo (control local, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global) [33].

Uno de los parámetros que se analizan en diversos ensayos clínicos y que se ha correlacionado con un valor pronóstico en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global es el grado de respuesta del tumor al tratamiento con

quimioterapia y radioterapia concomitante (Respuesta patológica completa; citorreducción ó “downsizing” del tumor primario T y ganglios regionales N; grado de regresión tumoral y densidad celular residual). En relación a la tasa de respuesta patológica completa después de quimioterapia y radioterapia concomitante preoperatorio, existen múltiples estudios retrospectivos en los que se ha encontrado una mejor tasa de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en el grupo de pacientes que tuvieron respuesta patológica completa después de tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante neoadyuvante [33, 34, 35, 36]. En un estudio retrospectivo de pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia concomitante neoadyuvante se reportó mejor sobrevida global y control local en el grupo de pacientes que tuvieron disminución de la etapa clínica en el examen de patología ypT0-2 (“downstaging”) [37, 38]. En relación al Grado de Regresión Tumoral (GRT) en un análisis retrospectivo del estudio alemán CAO/ARO/AIO-94 que comparó la quimioterapia y radioterapia preoperatoria y postoperatoria se encontró que el grado de regresión tumoral según la escala de Dworak se relacionaba con la sobrevida libre de enfermedad a 5 años [34].

La presencia de tumor residual después de la resección quirúrgica es un factor pronóstico adverso importante. Tradicionalmente los patólogos solo reportaban el margen de resección distal y proximal en cáncer de recto, sin embargo con el uso de la excisión mesorrectal total como procedimiento quirúrgico de rutina, el reportar el margen de resección circunferencial es un componente esencial del control de calidad quirúrgico; existe evidencia que indica que el margen de resección circunferencial es un factor pronóstico para recurrencia, tanto local

como a distancia, y, en algunos estudios de sobrevida global; el valor pronóstico del MRC es tanto en paciente que son tratados con cirugía sola como en pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con radioterapia ó quimioterapia y radioterapia concomitante [15,16,17,33]. En un estudio retrospectivo realizado en pacientes del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS se encontró un MRC positivo en el 19.7% de los pacientes después de tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante preoperatoria. Se reportó mayor tasa de recurrencia a distancia en el grupo de pacientes con MRC positivo 58.3% vs 22% en el grupo con MRC negativo ($p=0.02$). La sobrevida global a 5 años en el grupo de MRC positivo fue de 42% vs 81% en el grupo con MRC negativo ($p=0.006$) [43].

La diseminación a ganglios linfáticos, es decir, la estadificación patológica ypN1-N2 también se ha relacionado con un pronóstico adverso; en diversos estudios retrospectivos la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida libre de metástasis es menor en pacientes con ganglios positivos en comparación con los grupos de pacientes con ganglios negativos después de tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante preoperatoria [34, 40, 41].

Con el objetivo de identificar factores que pudieran predecir la respuesta a tratamiento con quimioterapia y radioterapia y de ésta manera poder identificar subgrupos de pacientes que pudieran tener mayor ó menor beneficio con el tratamiento, se han descrito diversos factores predictores de respuesta (moleculares y clínicos) en varios estudios retrospectivos. Los niveles elevados de expresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el tumor

se han relacionado con menores tasas de respuesta a quimioterapia y radioterapia concomitante [44]. En un estudio se encontró que los tumores positivos para expresión de MLH1 tuvieron una mayor tasa de respuesta patológica completa en comparación con los tumores negativos [45, 46]. La sobreexpresión de ciclooxigenasa 2 (COX-2) se ha asociado a menor probabilidad de respuesta patológica con quimiorradioterapia [47]. La expresión en el tumor de p27 y un p53 negativo se ha relacionado con mayor tasa de respuesta [48]. La elevación de niveles séricos de antígeno carcinoembrionario previo a inicio de tratamiento se ha relacionado a una menor probabilidad de respuesta a tratamiento [49, 50].

Los esquemas de quimioterapia concomitante con radioterapia que se recomiendan en las guías de tratamiento norteamericanas y europeas son basados en 5-Fluorouracilo en infusión ó bolo y capecitabine (recomendación 2B NCCN). En el contexto de adyuvancia se ha comparada el tratamiento con 5-Fluorouracilo en bolo y en infusión cuando se administra concomitante con radioterapia. En un estudio prospectivo con quimioterapia y radioterapia concomitante, se reportó mejor eficacia (sobrevida libre de enfermedad y supervivencia global) con esquemas de quimiorradioterapia concomitante con 5-Fluorouracilo en infusión continua en comparación con 5-Fluorouracilo en bolo [27]. En otro estudio prospectivo se reportó menor toxicidad con el esquema en infusión continua, con una diferencia significativa en la toxicidad hematológica y sin diferencia en las tasas de toxicidad gastrointestinal grado 3 y 4; sin encontrar diferencia en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global [28]. En el contexto de la neoadyuvancia con quimioterapia y radioterapia concomitante se ha utilizado ambas modalidades; en el estudio del grupo alemán que demostró

superioridad del tratamiento neoadyuvante comparado con el adyuvante se utilizó un esquema de infusión continua y en los dos estudios fase III EORTC 22921 y FFCD 9203 que demostraron la superioridad de quimioterapia y radioterapia concomitante sobre el uso de radioterapia sola los esquema utilizados fueron bolos de 5-Fluorouracilo y leucovorin [30,31]. Sin embargo, aunque se ha reportado menor toxicidad con el esquema en infusión, existen algunas desventajas con su uso, como la colocación de un puerto vascular, incomodidad para el paciente relacionado con portar una infusión continua y las complicaciones infecciosas y trombóticas asociadas.

Debido a que diversos análisis retrospectivos sugieren que la etapa clínica en el examen de patología y el grado de regresión después de tratamiento neoadyuvante tiene un impacto pronóstico para sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, se han realizado múltiples estudios con el objetivo de evaluar distintos esquemas de quimio-radioterapia en busca de un régimen óptimo con altas tasas de respuesta patológica como medida de eficacia y con toxicidad aceptable.

Capecitabine es una fluoropirimidina oral que es convertida a 5FU de manera predominante en el tejido tumoral. Capecitabine es un fármaco que ha mostrado actividad en el tratamiento del cáncer de colorrectal con una eficacia similar a 5FU-Leucovorin y mejor perfil de seguridad, ésto en enfermedad metastásica y en adyuvancia; además capecitabine tiene propiedades radiosensibilizadoras y representa una alternativa eficaz, bien tolerada y fácil de administrar. En estudios fase I y II con capecitabine concomitante con radioterapia se ha comprobado su

eficacia y seguridad, con tasas de respuesta patológica reportadas del 14 al 31% [51,52]. El Oxaliplatino es un compuesto de platino de tercera generación que ha mostrado actividad sinérgica con fluoropirimidinas (5FU y capecitabine) y ha mejorado la eficacia del tratamiento de cáncer colorectal en enfermedad metastásica y en adyuvancia; se ha demostrado además, que el oxaliplatino tiene propiedades de radiosensibilización [53]. Ya que ambos agentes, capecitabine y oxaliplatino, son activos en cáncer colorrectal y tienen propiedades de radiosensibilización, se ha estudiado su combinación con radioterapia con el objetivo de aumentar la eficacia del tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado.

En estudios fase II de quimioterapia combinada concomitante con radioterapia se han reportado tasas de respuesta patológica del 15 a 28%; se ha reportado además, que capecitabine y oxaliplatino administrados concomitante con radioterapia es un esquema bien tolerado con tasas de toxicidad aceptable. [54].

En algunos estudios fase II se han explorado otras estrategias para intensificar el tratamiento neoadyuvante que consiste en la administración de quimioterapia de inducción previo al tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante. Algunas ventajas de administrar quimioterapia de inducción son la posibilidad de disminuir el volumen tumoral, disminución de la etapa clínica (downstaging) del tumor localmente avanzado facilitando el tratamiento local, seleccionar pacientes con enfermedad agresiva en quienes no obtendrán beneficio de tratamiento quirúrgico radical y el tratamiento temprano de micrometástasis. Además, en los centros hospitalarios de alto volumen en distintas partes del mundo en donde existe retraso en el inicio de tratamiento con radioterapia por falta de recursos, el

uso de quimioterapia de inducción es atractivo ya que pudiera compensar este retraso, mejorar control local y a distancia por la administración de dosis sistémicas efectivas, mejorar síntomas y disminuir la ansiedad del paciente. Entre las desventajas están el retraso del tratamiento quirúrgico y posible disminución de eficacia de radioterapia por selección de clonas resistentes[56]. Se han utilizado esquemas con 5FU-Mitomicina, FOLFOX4 y el esquema de capecitabine oxaliplatino hasta por cuatro ciclos en donde se ha reportado aumento en las tasas de respuesta patológica, aumento en las tasas de resecabilidad y sin interferir con el apego al tratamiento posterior con radioterapia[54,55,56].

En nuestro hospital no ha sido explorado el uso de esta estrategia de tratamiento neoadyuvante con quimioterapia combinada concomitante con radioterapia, ni el uso de quimioterapia de inducción con el mismo esquema.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El esquema de quimioterapia concomitante con radioterapia utilizado en nuestro hospital es basado en 5-Fluorouracilo en bolo con ó sin ácido folínico el cual se asocia a mayores tasas de toxicidad hematológica (leucopenia y neutropenia) y gastrointestinal (mucositis) en comparación con los esquemas de 5-Fluorouracilo en infusión. Esto ocasiona morbilidad y deterioro en calidad de vida del paciente; además de hospitalizaciones por toxicidad del tratamiento, muertes relacionadas a tratamiento y mayores gastos para la institución.

Existen fármacos como los que se propone en este estudio con efectos similares ó incluso posiblemente superiores en cuanto a eficacia, seguridad y modo de administración ya que no amerita hospitalización, colocación de acceso vascular central ni disponer de bombas de infusión.

Aún no se ha determinado el papel de la combinación de estos fármacos en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto en la población de nuestro hospital.

VI. JUSTIFICACIÓN

El presente estudio nos permitirá conocer la eficacia y toxicidad de un esquema de quimioterapia combinada basada oxaliplatino capecitabine en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto localmente avanzado en la población del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Los resultados nos permitirán considerar la utilización de un esquema de quimioterapia combinado altamente eficaz y bien tolerado en el tratamiento neoadyuvante multimodal en cáncer de recto localmente avanzado, ésto en comparación a los esquemas utilizados de 5FU en bolo con ó sin leucovorin actualmente utilizados en nuestro centro médico. En nuestra institución estos fármacos están disponibles ya que forman parte del cuadro básico de medicamentos y no representan un costo adicional para el hospital.

VI. HIPÓTESIS

El tratamiento neoadyuvante con capecitabine y oxaliplatino como inducción y concomitante con radioterapia en cáncer de recto localmente avanzado es altamente eficaz alcanzando una tasa de respuesta patológica completa del 25% y tiene un perfil adecuado de seguridad.

VIII. OBJETIVOS

Primario

Determinar la tasa de respuesta patológica completa en el tumor primario después de tratamiento neoadyuvante con quimioterapia de inducción y concomitante con radioterapia preoperatoria.

Secundarios

Determinar las Tasas de toxicidad asociada a tratamiento con quimioterapia de inducción y quimiorradioterapia neoadyuvante [anexo 4].

Determinación del Grado de Regresión tumoral según escala de Dworak [anexo 5].

Tasa de respuesta global clínica

Determinar la tasa de resección con margen quirúrgico circunferencial negativo.

Determinar la Tasa de resecabilidad R0.

Disminución de estadio de tumor primario (“citorreducción”)

Determinar la Tasa de cirugía con preservación de esfínter.

Determinar la tasa de morbilidad postquirúrgica.

IX. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio experimental fase II de dos etapas en donde se evaluará la eficacia y toxicidad de un esquema de quimioterapia con capecitabine y oxaliplatino en inducción y concomitante con radioterapia en el tratamiento neoadyuvante de cáncer de recto localmente avanzado.

Universo de Estudio

Pacientes con diagnóstico de Cáncer de recto localmente avanzado que por etapificación clínica sugiera la infiltración a grasa perirectal por el tumor primario; ésta corresponde a la clasificación T3, independiente de estado ganglionar (T3, cualquier N, M0) candidatos a quimioterapia y radioterapia concomitante neoadyuvante.

Población de Estudio

El Estudio se realizará en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Recto localmente avanzado T3, cualquier N, M0 y que sean valorados en la Consulta Externa de Oncología Médica en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Tipo de Muestreo y Tamaño de Muestra

Muestreo no probabilístico por conveniencia y cuota de casos consecutivos que sean evaluados en la Consulta externa de Oncología Médica.

Definición Operacional de Variables

1. Edad

Tipo de Variable. Cuantitativa discreta.

Definición Conceptual. Tiempo de vida de una persona medida en años.

Definición Operacional. Número de años de vida que el paciente dice tener al momento de ser incluido en el estudio.

Escala de Medición. Número de años.

Fuente. Instrumento de recolección de los datos.

2. Sexo

Tipo de Variable. Cualitativa Nominal.

Definición Conceptual. Características fenotípicas que diferencian a los machos y las hembras en las especies.

Definición Operacional. Género al que el paciente pertenece según el investigador que lo incluya en el estudio.

Escala de Medición. Hombre , Mujer.

Fuente. Instrumento de recolección de datos.

3. ECOG

Tipo de Variable. Cualitativa Ordinal.

Definición Conceptual. Escala de evaluación del estado funcional ó desempeño de un paciente con cáncer.

Definición Operacional. Número del estado funcional del paciente según escala de ECOG.

Escala de Medición. De 0 a 5.

Fuente. Instrumento de recolección de datos

4. Histología

Tipo de Variable. Cualitativa Nominal.

Definición Conceptual. Tipo histológico de un tumor según sus características morfológicas.

Definición Operacional. Nombre del tipo histológico del tumor según clasificación de la OMS

Escala de Medición. 1 Adenocarcinoma, 2 otro tipo.

Fuente. Instrumento de recolección de datos.

5. Grado del Tumor

Tipo de Variable. Cualitativa Ordinal.

Definición Conceptual. Grado de diferenciación del tumor.

Definición Operacional. Nombre del grado histológico del tumor.

Escala de Medición. 1 Bien Diferenciado, 2 Moderadamente Diferenciado 3 Poco Diferenciado

Fuente. Instrumento de recolección de datos.

6. Estadificación clínica Tumor primario (cT)

Tipo de Variable. Cualitativa Ordinal.

Definición Conceptual. Representa el grado de penetración del tumor en pared de recto y estructuras adyacentes determinado por evaluación clínica.

Definición Operacional. Número de T según la estadificación TNM de AJCC 2002.

Escala de Medición. De 0 a 4.

Fuente. Instrumento de recolección de datos.

7. Estadificación clínica Ganglios linfáticos regionales (cN)

Tipo de Variable. Cualitativa Nominal.

Definición Conceptual. Representa metástasis del tumor a ganglios linfáticos regionales determinado por evaluación clínica.

Definición Operacional. Definición de presencia ó ausencia de ganglios linfáticos regionales afectados.

Escala de Medición. 1 Ganglios linfáticos negativos, 2 Ganglios linfáticos positivos, 3 Desconocido

Fuente. Instrumento de recolección de datos.

8. Localización del Tumor en Recto

Tipo de Variable. Cualitativa Ordinal.

Definición Conceptual. Sitio afectado por el tumor en recto medido en centímetros desde el borde inferior del tumor hasta el margen anal.

Definición Operacional. Clasificación en tres grupos: Superior (>10cm de margen anal) , Medio (> 5cm hasta 10 cm), Inferior (de 0 a 5 cm del margen anal).

Escala de Medición. 1 Superior, 2 Medio, 3 Inferior

Fuente. Instrumento de recolección de datos.

9. Nivel sérico de ACE prequirúrgico

Tipo de Variable. Cualitativa Nominal.

Definición Conceptual. Concentración en suero de antígeno carcinoembrionario medido en ng/ml.

Definición Operacional. Se define como ACE elevado una concentración > 5ng/ml; ACE negativo una concentración < 5 ng/ml.

Escala de Medición. 1 ACE Elevado, 2 ACE negativo

Fuente. Instrumento de recolección de datos.

10. Resección quirúrgica

Tipo de Variable. Cualitativa Ordinal

Definición Conceptual. Presencia o ausencia de tumor residual después del tratamiento quirúrgico.

Definición Operacional. Definición de la presencia o no de tumor residual (microscópico ó macroscópico) en el margen de resección en la pieza quirúrgica.

Escala de Medición. 1 R0 Sin tumor residual, 2 R1 Tumor residual microscópico, 3 R2 Tumor residual macroscópico.

Fuente. Instrumento de recolección de datos.

11. Margen de Resección Circunferencial

Tipo de Variable. Cualitativa nominal dicotómica.

Definición Conceptual. Presencia ó ausencia de tumor residual en el margen de resección radial.

Definición Operacional. La presencia de tumor residual se define como una distancia ≤ 1 mm entre el tumor al margen de resección. La ausencia de

tumor residual se define como una distancia $> 1\text{mm}$ entre el tumor y el margen de resección.

Escala de Medición. 1 Positivo ($\leq 1\text{mm}$), 2 Negativo ($> 1\text{mm}$)

Fuente. Instrumento de recolección de datos.

12. Tasa de Respuesta Patológica completa (pRC)

Tipo de Variable. Cualitativa nominal.

Definición Conceptual. Ausencia de células tumorales en espécimen quirúrgico en el tumor primario y en los ganglios linfáticos después de tratamiento neoadyuvante.

Definición Operacional. Se define como regresión o respuesta completa si no es posible identificar células tumorales en el tumor primario y en los ganglios linfáticos regionales.

Escala de Medición. 1 Si, 2 No

Fuente. Instrumento de recolección de datos.

13. Grado de Regresión Tumoral

Tipo de Variable. Cualitativa ordinal.

Definición Conceptual. Medida semicuantitativa del grado de respuesta del tumor primario a terapia neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia.

Definición Operacional. Número del grado de regresión del tumor después de terapia neoadyuvante de acuerdo a la escala de Dworak (anexos).

Escala de Medición. 0 a 4

Fuente. Instrumento de recolección de datos.

14. Estadificación Patológica Tumor primario (ypT)

Tipo de Variable. Cualitativa ordinal.

Definición Conceptual. Grado de invasión de la pared del recto por el tumor en el examen de patología (después de terapia neoadyuvante) según la clasificación TNM del AJCC.

Definición Operacional. Grado de invasión de la pared del recto por el tumor en el examen de patología (después de terapia neoadyuvante) según la clasificación TNM del AJCC.

Escala de Medición. De 0 a 4.

Fuente. Instrumento de recolección de datos.

15. Estadificación Patológica Ganglios Linfáticos Regionales (ypN)

Tipo de Variable. Cualitativa ordinal.

Definición Conceptual. Número de ganglios afectados por tumor en el examen de patología (después de terapia neoadyuvante) según la clasificación TNM del AJCC.

Definición Operacional. Número de ganglios afectados por tumor en el examen de patología (después de terapia neoadyuvante) según la clasificación TNM del AJCC.

Escala de Medición. De 0 a 2

Fuente. Instrumento de recolección de datos.

16. Tipo de Procedimiento Quirúrgico

Tipo de Variable. Cualitativa Nominal.

Definición Conceptual. Técnica quirúrgica empleada para la resección del tumor.

Definición Operacional. Técnica quirúrgica empleada para la resección del tumor.

Escala de Medición. 1 Resección Abdominal Baja, 2 Resección Abdomino-perineal, 3 Otra

Fuente. Instrumento de recolección de datos.

17. Preservación de Esfínter Ano-Rectal

Tipo de Variable. Cualitativa Nominal.

Definición Conceptual. La Determinación de la resección o no del esfínter ano-rectal en el tratamiento quirúrgico del tumor primario de recto.

Definición Operacional. Determinar si se realizó o no resección del esfínter ano-rectal con el procedimiento quirúrgico.

Escala de Medición. 1 Si 2 No

Fuente. Instrumento de recolección de datos

18. Toxicidad Gastrointestinal

Tipo de Variable. Cualitativa Ordinal.

Definición Conceptual. Efectos adversos en sistema gastrointestinal causados por agentes citotóxicos.

Definición Operacional. Grado de Toxicidad asociada a quimioterapia clasificada de acuerdo a escala de CTC 3.0

Escala de Medición. De 0 a 5.

Fuente. Instrumento de recolección de datos.

19. Toxicidad Hematológica

Tipo de Variable. Cualitativa Ordinal.

Definición Conceptual. Efectos adversos en sistema hematopoyético causados por agentes citotóxicos.

Definición Operacional. Grado de Toxicidad asociada a quimioterapia clasificada de acuerdo a escala de CTC 3.0

Escala de Medición. De 0 a 5.

Fuente. Instrumento de recolección de datos.

20. Toxicidad Neurológica

Tipo de Variable. Cualitativa Ordinal.

Definición Conceptual. Efectos adversos en sistema nervioso central y periférico causados por agentes citotóxicos.

Definición Operacional. Grado de Toxicidad asociada a quimioterapia clasificada de acuerdo a escala de CTC 3.0

Escala de Medición. De 0 a 5.

Fuente. Instrumento de recolección de datos.

21. Toxicidad Dermatológica

Tipo de Variable. Cualitativa Ordinal.

Definición Conceptual. Efectos adversos en piel y tegumentos causados por agentes citotóxicos.

Definición Operacional. Grado de Toxicidad asociada a quimioterapia clasificada de acuerdo a escala de CTC 3.0

Escala de Medición. De 0 a 5.

Fuente. Instrumento de recolección de datos.

22. Toxicidad Síntomas constitucionales

Tipo de Variable. Cualitativa Ordinal.

Definición Conceptual. Síntomas constitucionales causados por agentes citotóxicos.

Definición Operacional. Grado de Toxicidad asociada a quimioterapia clasificada de acuerdo a escala de CTC 3.0

Escala de Medición. De 0 a 5.

Fuente. Instrumento de recolección de datos.

Criterios de Selección

1. Inclusión

Edad 18 a 65 años.

Diagnóstico histológico confirmado de Adenocarcinoma de Recto.

Estadificación clínica T3, cualquier N, M0

Localización en Tercio medio y/ó inferior de recto.

Estado Funcional ECOG 0 y 1.

Hb de 10g/dl ó mayor.

Leucocitos totales de 3000/uL ó mayor.

Neutrófilos totales de 1500/uL ó mayor.

Plaquetas totales de 100 000/uL ó mayor.

Creatinina sérica ≤ 1.5 mg/dl ó Depuración de Creatinina ≥ 60 ml/min.

Bilirrubina Sérica total ≤ 1 x límite superior normal.

AST/ALT ≤ 2.5 x límite superior normal.

2. Exclusión

Que el paciente haya recibido tratamiento con radioterapia previa a pelvis

Contraindicación a recibir radioterapia

Que el paciente haya recibido quimioterapia previa

Diagnóstico de segunda neoplasia primaria

Infección no tratada

Tumor sincrónico en colon

Antecedente de cardiopatía isquémica y/ó insuficiencia cardiaca congestiva

Tumores fijos a la exploración física al tacto rectal

Procedimientos

Los pacientes fueron evaluados en la consulta externa del servicio de cirugía oncológica (Colon y Recto), Oncología Médica y Radioterapia. Se realizó historia clínica, examen físico y somatometría. Se confirmó el reporte histopatológico de la biopsia. A todos los pacientes se les realizó estudios de imagen para la estadificación entre los cuales se incluyó radiografía simple de tórax, TAC de abdomen y pelvis. La RMN y el ultrasonido endoscópico se consideró opcional. Una vez que se confirmó el diagnóstico y la estadificación clínica de la enfermedad y si el paciente cumple con los criterios de inclusión, se informó a el paciente y familiar responsable sobre objetivo, beneficios, efectos adversos y riesgos del tratamiento. El paciente firmó un consentimiento informado. Por parte del servicio de Oncología Médica se realizó la determinación de superficie corporal y se calculó la dosis de quimioterapia de inducción y concomitante. La quimioterapia se administró de manera ambulatoria en el área de quimioterapia del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI; se realizó programación del tratamiento en un lapso de 7 a 10 días de la evaluación e inclusión del paciente al protocolo. Se revisaron exámenes de laboratorio previo a la administración de cada ciclo de quimioterapia que incluyeron biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática.

Quimioterapia de Inducción

El esquema de quimioterapia de inducción consiste en administrar capecitabine y oxaliplatino por dos ciclos cada tres semanas. Capecitabine a una dosis de 1000mg/m² cada 12 horas del Día 1 a 14 del ciclo. Oxaliplatino a una dosis de 85

mg/m² el Día 1 del ciclo (Dilución en 1000ml de solución glucosa 5% en infusión para 2 horas).

Quimioterapia concomitante con Radioterapia

El esquema de quimioterapia concomitante consiste en capecitabine y oxaliplatino por dos ciclos durante la radioterapia cada tres semanas. Capecitabine a una dosis de 750 mg/m² cada 12 horas del Día 1 a 14. Oxaliplatino a una dosis de 50 mg/m² el Día 1 y 8; (Dilución en 1000ml de solución glucosa 5% en infusión intravenosa para 2 horas cada una de las dosis).

Radioterapia

Se utilizó técnica en caja isocéntrica, a una dosis de 45 Gy en 25 fracciones de 1.8 Gy cada fracción se administró 5 días a la semana. El uso de incremento de 5.4 Gy en 3 fracciones se dejó a criterio del médico tratante en el caso de lesiones en tercio inferior. En caso de afección a canal anal el tratamiento se dió con dos campos, anteroposterior y posteroanterior para tratamiento a regiones inguinales. Se realizó simulación convencional en dos dimensiones y conformal en tres dimensiones según criterio de médico tratante. Los pacientes fueron tratados con acelerador lineal con energía de 8 mvs.

Se evaluó a los pacientes cada tres semanas durante el tratamiento con quimioterapia de inducción. En cada consulta se realizó interrogatorio y examen físico. Se revisaron exámenes de laboratorio de control y se registraron los grados de toxicidad presentados. Se registró la presencia o ausencia de sintomatología relacionada al tumor. Se suspendió tratamiento en caso de presentar toxicidad grado 3 ó grado 4; se reinició tratamiento una vez que la

toxicidad sea grado 1 ó menor con disminución de la dosis. Si se presentó retraso en el tratamiento de 3 semanas ó más se suspendió definitivamente el tratamiento del protocolo.

Durante el tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante se valoró al paciente previo al inicio con exámenes de laboratorio que incluyeron biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática. Al iniciar tratamiento se evaluó a los pacientes cada tres semanas registrando el grado de toxicidad presentada. Se suspendió el tratamiento concomitante en caso de que el paciente presentará toxicidad grado 3 ó grado 4; se reinició tratamiento una vez que la toxicidad sea grado 1 ó menor con disminución de la dosis de quimioterapia. En caso no resolverse la toxicidad ó que se presente nuevamente una toxicidad grado 3 ó grado 4 se suspendió definitivamente la quimioterapia y se continuó con radioterapia neoadyuvante únicamente al resolverse la toxicidad a grado 2 ó menos. Si se presentara retraso del tratamiento de 3 semanas ó más se suspendería definitivamente el tratamiento del protocolo.

Cirugía

Los pacientes que finalizaron el tratamiento neoadyuvante fueron evaluados por el servicio quirúrgico de Colon y Recto. Se valoró al paciente en la consulta externa, se realizó interrogatorio y examen físico. Se evaluaron exámenes de laboratorio y estudios de gabinete. En dicha evaluación se planeó el tratamiento quirúrgico radical; el protocolo sugirió que dicho tratamiento se llevará a cabo de 5 a 10 semanas de haber finalizado tratamiento con radioterapia preoperatoria y con la técnica de excisión mesorectal total. Sin embargo, el tipo de procedimiento

radical fue a criterio del cirujano oncólogo tratante. Se registró la fecha de la cirugía, los hallazgos y la morbilidad postoperatoria.

La administración de quimioterapia adyuvante no fue obligatoria y la decisión se dejó a criterio del oncólogo médico tratante.

Patología

Todos los pacientes tenían un reporte histopatológico de la biopsia previo a inicio de tratamiento. Después de la cirugía, la evaluación histopatológica del espécimen quirúrgico incluyó la descripción macroscópica del tumor, grado de diferenciación, profundidad de invasión y extensión a estructuras adyacentes, número de ganglios evaluados y número de ganglios con metástasis, estado de los márgenes de resección, que incluye la evaluación del margen de resección circunferencial [anexo 6]. La regresión del tumor se evaluó de manera semicuantitativa de acuerdo al porcentaje de tumor viable y porcentaje de fibrosis, en base a la clasificación de Dworak.

Análisis Estadístico

Se trata de un estudio fase II en donde se consideró como objetivo primario la tasa de respuesta patológica completa definida como la ausencia de células tumorales en el espécimen quirúrgico en el tumor primario y en los ganglios linfáticos después de tratamiento neoadyuvante. Se utilizó el diseño óptimo de dos etapas de Simon [57]. Una respuesta patológica completa del 25% se consideró aceptable (p_1) y una respuesta patológica completa del 10% se consideró como inaceptable (p_0).

La Definición de hipótesis fue la siguiente:

Hipótesis nula .- $H_0: p \leq p_0$

Hipótesis alternativa.- $H_1: p \geq p_1$

Se realizó el cálculo de la muestra para una diferencia entre p_1 y p_0 de 0.15 con una probabilidad de error $\alpha= 0.05$ y una probabilidad de error $\beta= 0.20$. Si en la primera etapa del estudio 3 pacientes ó más de 18 tratados presentan respuesta patológica completa se procede a la segunda etapa del estudio con 25 pacientes más. Si 8 pacientes ó más de un total de 43 pacientes presentan respuesta patológica completa se puede rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alternativa y el tratamiento se considera activo para continuar futuros ensayos clínicos.

Se realizó un análisis por intención a tratar que consiste en incluir a todos los pacientes elegibles que hayan recibido al menos una dosis de quimioterapia en estudio; el análisis de eficacia incluyó a todos estos pacientes. Los pacientes a los que no se les haya realizado cirugía ó a los que no se haya podido evaluar la respuesta a tratamiento se consideraron como no respondedores. El análisis de seguridad se realizó en todos los pacientes que hayan sido evaluados al menos una vez antes del tratamiento y una vez después de cualquier dosis de quimioterapia recibida. Las variables cualitativas se midieron como frecuencias simples y porcentajes. Las variables cuantitativas se midieron como medianas.

X. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio tiene el objetivo de evaluar eficacia y seguridad de un esquema neoadyuvante no explorado en nuestro hospital. Aunque ya existe evidencia en la literatura internacional sobre el uso de este esquema concomitante con radioterapia, es importante conocer su utilidad en nuestro medio; el estudio propone además, evaluar la utilidad y el beneficio de la quimioterapia de inducción previo al tratamiento concomitante, una modalidad poco explorada en cáncer de recto y que en la literatura se han reportado resultados favorables en cuanto a tasas de resecabilidad, mejoría de síntomas y tasa de respuesta patológica. Esto es relevante tomando en cuenta el diferimiento que existe para el inicio de tratamiento con radioterapia en hospitales de concentración no sólo en nuestro hospital, sino a nivel mundial.

Al paciente se le informó detalladamente sobre el tratamiento en cuanto a sus beneficios, efectos adversos, riesgos y complicaciones potenciales. Se firmó un consentimiento informado por el paciente , el familiar y el médico adscrito [anexo 7].

El protocolo fue evaluado por el comité local de investigación y aprobado con el número de registro R-2009-3602-6 [anexo 9].

XI. RECURSOS

1. Humanos

Asesor Clínico.- Dra. Gloria Martínez Martínez Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica

Asesor Metodológico.- Dr. Gabriel González Ávila

Dr. José Arturo Gutiérrez Valdés Residente de Oncología Médica

2. Financieros

Los medicamentos utilizados en los esquemas de quimioterapia forman parte del cuadro básico del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS y son utilizados de rutina en el tratamiento de cáncer colorrectal. Los estudios de laboratorio y de imagen forman parte de los lineamientos de evaluación del servicio de Oncología Médica. No fueron necesarios estudios adicionales fuera de la institución, por lo que no se requirió una inversión adicional.

3. Físicos

El estudio se llevó a cabo en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. El hospital cuenta con cada una de las áreas físicas necesarias para la realización del estudio. No fue necesario el uso de algún área adicional fuera de la institución.

XII. RESULTADOS

Se reportan los resultados que corresponden a la primera etapa del estudio fase II según el diseño de Simon. Desde Enero 2009 a Enero 2010, se incluyeron 18 pacientes de una muestra total planeada de 43 pacientes. Los 18 pacientes se incluyeron en el análisis de eficacia, 18 pacientes se incluyeron en el análisis de toxicidad con el tratamiento de quimioterapia de inducción y 17 pacientes se incluyeron en el análisis de toxicidad con quimioterapia y radioterapia concomitante.

Características de los pacientes

La mediana de edad fue de 55 años (rango 41- 65). La mayor parte de los pacientes del sexo masculino (67%) y la mayoría de los pacientes con un estado funcional ECOG 1 (61%). El grado histológico fue de moderadamente diferenciado en 14 pacientes (78%). La localización del tumor fue en tercio medio en 10 pacientes (56%). Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1.

Características	No. Pacientes (n=18)	%
Edad		
Mediana	55	
Rango	41-65	
Sexo		
Masculino	12	67
Femenino	6	33
ECOG		
0	7	39
1	11	61
Histología		
Adenocarcinoma	18	100
Grado Histológico		
Bien Diferenciado	1	6
Moderadamente Diferenciado	14	78
Poco diferenciado	1	6
Estadificación cT		
T3	18	100
Estadificación cN		
N-	8	44
N+	10	56
Localización del Tumor		
Tercio Inferior (0 – 5 cm)	8	44
Tercio Medio (5.1 a 10 cm)	10	56
Tamaño del tumor, dimensión mayor (cm)		
Mediana	5	
Rango	0-15	
ACE		
Elevado	8	44%
Mediana (concentración ng/ml)	5	
Rango	0.3 - 65	

Tabla 1. Características de de los pacientes.

Apego a tratamiento

En cuanto al tratamiento con quimioterapia de inducción los 18 pacientes recibieron al menos un ciclo, 13 pacientes (72%) recibieron dos ciclos, 5 pacientes recibieron sólo un ciclo, uno de ellos se le suspendió el tratamiento del protocolo por presentar perforación intestinal y múltiples complicaciones quirúrgicas. Se realizó ajuste de dosis por toxicidad en 1 paciente (5.6%) y hubo retraso en la administración de tratamiento por toxicidad en 1 paciente (5.6%).

En cuanto al tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante, de los 17 pacientes que iniciaron el esquema de quimioterapia, 14 pacientes (82%) recibieron los dos ciclos, 3 pacientes (18%) no recibieron completo el segundo ciclo por toxicidad. No se realizó ajuste de dosis ni se presentó retraso en tratamiento en los pacientes que recibieron los dos ciclos de quimioterapia concomitante. La dosis intensidad de capecitabine fue de 1200 mg/m²/día y oxaliplatino de 5.7 mg/m²/día.

Los 17 pacientes que iniciaron radioterapia terminaron el tratamiento completo; 16 pacientes recibieron una dosis total de 45Gy (94%) y 1 paciente recibió una dosis total de 50.4 Gy (6%). La mediana de duración del tratamiento con radioterapia fue de 5.3 semanas (rango 5 - 8)

Del total de 17 pacientes que recibieron radioterapia neoadyuvante, 11 pacientes (65%) recibieron el tratamiento completo del protocolo con quimioterapia neoadyuvante (4 ciclos).

Toxicidad

Durante el tratamiento con quimioterapia de inducción se presentó toxicidad grado 1 y 2 global en 15 pacientes (83%); las más frecuentes fueron náusea en 10 pacientes (55%), astenia en 9 pacientes (50%) y diarrea en 5 pacientes (28%). La toxicidad grado 3 y 4 se presentó en un paciente (diarrea grado 3). En la Tabla 2 se resumen las toxicidades durante el tratamiento de inducción

Durante el tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante se presentó toxicidad grado 1 y 2 global en los 17 pacientes (100%); las más frecuentes fueron

radiodermatitis en 9 pacientes (53%), diarrea en 9 pacientes (47%) y neurotoxicidad periférica en 9 pacientes (47%). La toxicidad global grado 3 y 4 fue del 12% (un paciente con diarrea y náusea grado 3 y un paciente con radiodermatitis grado 3). En la Tabla 3 se resumen las toxicidades durante el tratamiento con quimio-radioterapia concomitante.

No se presentaron toxicidades grado 4 ni muertes relacionadas a tratamiento.

Toxicidad	Grado 1-2 n=18	Grado 3-4 n=18
Hematológica		
Neutropenia	1 (6%)	
Trombocitopenia		
Anemia	1 (6%)	
No Hematológica		
Astenia	9 (50%)	
Náusea	10 (55%)	
Vómito	1 (6%)	
Diarrea	5 (28%)	1 (6%)
Mucositis	1 (6%)	
Neurotoxicidad periférica	3 (17%)	
Síndrome Mano-pie	2 (11%)	

Tabla 2. Toxicidad con Quimioterapia de inducción.

Toxicidad	Grado 1-2 n=17	Grado 3-4 n=17
Hematológica		
Neutropenia	1 (6%)	
Trombocitopenia	3 (18%)	
Anemia		
No Hematológica		
Astenia	7 (41%)	
Náusea	7 (41%)	1 (6%)
Vómito	2 (12%)	
Diarrea	8 (47%)	1 (6%)
Radiodermatitis	9 (53%)	1 (6%)
Neurotoxicidad periférica	8 (47%)	
Síndrome Mano-pie	5 (29%)	

Tabla 3. Toxicidad con Quimio-radioterapia concomitante

Cirugía

De los 17 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante, 13 pacientes (76%) recibieron tratamiento quirúrgico radical; se realizó resección anterior baja en 7

pacientes (54%), resección anterior ultra-baja en 3 pacientes (23%), resección abdominoperineal en 2 pacientes (15%), excisión transanal en 1 paciente (8%). De los pacientes que no recibieron tratamiento quirúrgico radical, 1 paciente se consideró tumor irresecable al momento de la cirugía, 2 pacientes no aceptaron cirugía por respuesta clínica completa, 1 paciente después de terminado el tratamiento neoadyuvante presentó progresión de la enfermedad con actividad tumoral en columna dorsal y síndrome medular incompleto. Se preservó el esfínter en 11 pacientes (86%). La mediana de tiempo de la última administración de Radioterapia al tratamiento quirúrgico fue de 6.3 semanas (rango 4 - 14).

Se presentaron complicaciones postquirúrgicas en 4 pacientes (31%); 2 pacientes presentaron infección de herida quirúrgica y 2 pacientes (15%) presentaron fuga de anastomosis los cuales fueron reintervenidos. La mediana del tiempo de hospitalización fue de 8 días (rango 5 – 28). No se presentaron casos de mortalidad postoperatoria.

Eficacia

De los 13 pacientes operados, se realizó resección R0 en 12 pacientes (92%). En los 10 pacientes (100%) en los que fue valorable el margen de resección circunferencial se reportó como negativo. La respuesta patológica completa según el análisis por intención a tratar se presentó en 1 paciente (6%) de 18 pacientes incluidos. La respuesta patológica completa según el análisis de los pacientes operados se presentó en 1 paciente (8%) de 13 pacientes. La comparación de la etapa inicial antes de tratamiento con la etapa clínica por patología en el espécimen quirúrgico mostró una disminución de la etapa (downstaging) de T (ypT0-2) en 9 pacientes (50%). Los hallazgos de patología se resumen en la Tabla 4.

La tasa de respuesta objetiva global fue del 88% después de finalizar el tratamiento neoadyuvante completo.

	No. de Pacientes n	%
Resección (n=13)		
R0	12	92
R1	1	8
R2	0	
MRC (n=10)		
Negativo (> 1 mm)	10	100%
Tamaño tumor, dimensión mayor (n=13)		
Mediana	1	
Rango	0-5.5	
Respuesta Patológica Completa (n=18)		
ypT0N0	1	6
Grado de Regresión Dworak (n=18)		
0	5	28
1	6	33
2	4	22
3	1	6
4	2	11
Estadificación (n=13)		
ypT0N0	1	8
ypT2N0	5	38
ypT2Nx	2	15
ypT3N0	3	23
ypT3N2	1	8
ypT0N1	1	8
Downstaging (n=13)		
ypT0-2	9	50

Tabla 4. Parámetros de eficacia en estudio histopatológico.

Debido a que no se obtuvo el mínimo de respuestas patológicas completas necesarias para considerar al esquema activo después de terminada la primera etapa del estudio según el diseño de Simon, se decidió no abrir la segunda parte del estudio según lo establecido por la metodología del protocolo.

XIII. DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos muestran que el intensificar el tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado con un esquema de quimioterapia combinado con fluoropirimidina oral y oxaliplatino como inducción y concomitante con radioterapia es factible. Sin embargo, en base a los resultados obtenidos en relación al objetivo primario del estudio (pRC), en la primera etapa de este estudio fase II no se consiguió el mínimo de respuestas completas (3 pacientes) necesarias para continuar con la segunda parte del estudio. La tasa de respuesta patológica completa observada (6%) incluso es menor a la reportada con el uso de 5FU y radioterapia en los estudios grandes fase III (8 al 13%). Dos pacientes con respuesta clínica completa no aceptaron tratamiento quirúrgico por lo que se consideraron como no respondedores en el análisis de eficacia del objetivo primario. Se trata de una muestra pequeña y no es posible tampoco aceptar la hipótesis nula en el presente estudio. Sin embargo, en el 2009 ya fueron reportados resultados preliminares de dos estudios fase III que compararon el uso de la combinación de 5FU ó capecitabine y oxaliplatino concomitante con radioterapia vs el tratamiento estándar basado en fluoropirimidinas en los cuales no se demostró la superioridad del esquema combinado en cuanto a tasa de respuesta patológica completa [60,61]. En estos ensayos clínicos, aunque no se utilizó el mismo esquema que en el presente estudio y aunque no pueden hacerse comparaciones a través de diferentes estudios, se consideran un intento fallido por mejorar la eficacia del tratamiento neoadyuvante en función de la tasa de respuesta patológica completa a pesar de múltiples reportes de fase II que sugerían una mayor eficacia. Sin embargo, el impacto de estos tratamientos a largo plazo en otras variables con importancia clínica (control local, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global) se desconoce, y será interesante conocer estos resultados más adelante. No existen estudios fase III con quimioterapia de inducción y concomitante en cáncer de recto. Existen varios estudios fase II que han explorado esta estrategia con reportes de altas tasas de respuesta patológica completa (24%), sin embargo, un reporte reciente de un estudio fase II aleatorizado a dos brazos que comparó tratamiento de inducción con capecitabine oxaliplatino previo a quimio-radioterapia concomitante con el mismo esquema vs iniciar quimio-radioterapia concomitante y dar el tratamiento sistémico con

capecitabine oxaliplatino en la adyuvancia no encontró diferencia significativa en cuanto a tasa de respuesta patológica completa, “downstaging”, grado de regresión tumoral y resección R0. Se encontró que los pacientes del brazo de quimioterapia de inducción tuvieron mejor apego al tratamiento, menores tasas de toxicidad grado 3-4 y recibieron mayor dosis intensidad de ambos fármacos en comparación al brazo de quimio-radioterapia concomitante y tratamiento adyuvante con capecitabine oxaliplatino [58].

Aunque la evidencia ahora muestra que el agregar oxaliplatino a un esquema de quimio-radioterapia basado en fluoropirimidina no mejora las tasas de respuesta patológica completa, existen otros factores que pudieran haber tenido influencia en los resultados de nuestro estudio (dosis intensidad de capecitabine y oxaliplatino en quimioterapia de inducción y concomitante es menor a otros estudios reportados, la dosis de radioterapia de 45 Gy). En este estudio la proporción de pacientes con regresión tumoral Dworak grado 4 (11%) no difiere de una serie de pacientes del estudio alemán de quimio-radioterapia neoadyuvante con 5FU (10%). Sin embargo la proporción de pacientes con regresión grado 2-3 en este estudio (28%) que se ha observado tienen mejor pronóstico que los pacientes con regresión grado 0-1 fue baja en relación al estudio alemán (66%).

El esquema de tratamiento no afectó de manera adversa el apego a tratamiento con radioterapia ya que todos los pacientes recibieron el tratamiento completo con RT neoadyuvante.

La actividad del esquema es evidente, ya que la tasa de respuesta global clínica fue del 88%, que se compara con resultados previos de estudios fase II con quimioterapia de inducción previo a quimio-radioterapia concomitante. El efecto en la disminución del estadio clínico (downstaging del 50%) y tamaño tumoral (downsizing) está de acuerdo con reportes en la literatura. La mayoría de los pacientes consiguieron R0 y todos los pacientes en que se evaluó el MRC se consideró negativo.

Como se mencionó previamente el efecto que pueda tener a largo plazo el agregar quimioterapia de inducción basada en oxaliplatino así como en el tratamiento con quimio-radioterapia concomitante en este grupo de pacientes es desconocido y se requiere el seguimiento de los pacientes para conocer resultados en relación a control local, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

El esquema de tratamiento mostró un perfil de seguridad adecuado con toxicidad global grado 3-4 del 12%; esta cifra menor en comparación a lo reportado en estudios fase II y III de quimio-radioterapia con capecitabine oxaliplatino (24%) aunque esto puede explicarse por la menor dosis intensidad empleada. No se observaron muertes relacionadas a tratamiento. La tasa de morbilidad postquirúrgica global (31%) y la incidencia de fuga de anastomosis (15%) no parece haber aumentado en relación a reportes previos de morbilidad en nuestro hospital (fuga anastomosis 11%) con el uso de tratamiento concomitante basado en bolos de 5FU[62].

XIV. CONCLUSIÓN

En el presente estudio la intensificación del tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado que consiste en incorporar oxaliplatino en quimioterapia de inducción y concomitante no logró mostrar una tasa de respuesta patológica completa satisfactoria en la primera etapa del estudio, por lo que no cumplió el criterio establecido en el protocolo para continuar la segunda etapa. Sin embargo en la literatura más reciente ya existe evidencia de que las diversas modalidades de tratamiento neoadyuvante con oxaliplatino combinado con fluoropirimidina no aporta beneficio en tasa de respuesta patológica completa. El dar tratamiento de inducción y concomitante es bien tolerado, con buen apego al tratamiento, no compromete el tratamiento de radioterapia y no parece aumentar la morbilidad quirúrgica.

Existe la posibilidad que el recibir tratamiento de inducción con quimioterapia combinada se logre impactar en SLE y SG por el uso de dosis con actividad sistémica, dado que en los estudios de QT RT clásicos no se ha logrado impactar en estos parámetros, siendo una de las causas probables que el tratamiento sistémico adecuado no se completa por pobre adherencia en la adyuvancia en los pacientes que recibieron QT RT neoadyuvante. Para comprobar estas hipótesis se requiere la realización de estudios fase III.

XV. BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58: 71- 96.
2. Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer 2008.
3. Glimelius B and Oliveira J. Rectal Cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 19 (Supp 2): ii31-ii32, 2008.
4. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas México, 2003.
5. DeVita VT, Hellman S and Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology.* 7th Edition. LW&W.
6. Asano TK, McLeod RS. Dietary fibre for the prevention of colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No: CD 003430.
7. Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art No: CD 003548.
8. Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *Lancet* 2005; 365: 153-65.
9. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Eng J Med* 2003 ; 348 : 919-32.
10. E Van Cutsem, M Dicato, K Haustermans, et al. The diagnosis and management of rectal cancer: Expert discussion and recommendations derived from the 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2007. *Ann Oncol* 19 (supp 6): VI 1- VI 8, 2008.
11. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT and MR imaging a meta-analysis. *Radiology* 2004; 232: 773-783.
12. Bartram C, Brown G. Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging in rectal cancer staging. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002; 31: 827-839.
13. Cervantes A, Rodríguez-Braun E, Navarro S, et al. Integrative decisions in rectal cancer. *Ann Oncol* 18 (Supp 9): ix127-ix131, 2007.
14. Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A. *AJCC Cancer Staging Manual.* New York: Springer-Verlag; 2002.

15. Nagtegaal ID, Van Krieken JHJM. The multidisciplinary treatment of rectal cancer: pathology. *Ann Oncol* 18 (Supp 9): ix122-ix126, 2007.
16. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 707-711.
17. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*, 2008; 26: 303-312.
18. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 157-163.
19. Pocard M, Panis Y, Malassagne B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. *Dis Colon Rectum*. 1998; 41: 839-845.
20. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:583-96.
21. Kapiteijn E, Marijnen C, Nagtegaal ID, et al. Preoperative Radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-46.
22. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant Radiotherapy for rectal cancer: A systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358: 1291-304.
23. Douglass HO, Moertel CG, Mayer RJ et al. Survival after post operative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986; 315: 1294-1295.
24. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL et al. Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-715.
25. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50
26. 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
27. 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* 331: 502-507, 1994.
28. Smalley SR, Benedetti JK, et al. Phase III Trial of Fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 24: 3542-3547, 2006.

29. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Eng J Med* 2004; 351: 1731-1740.
30. Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Eng J Med* 2006; 355: 1114-1123.
31. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-T4 rectal cancers : results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-4629.
32. Aschele C, Lonardi S. Multidisciplinary treatment of rectal cancer: Medical Oncology. *Ann Oncol* 18: 1908-1915, 2007.
33. Glynne-Jones R, Mawdsley S, Pearce T and Buyse M. Alternative clinical end points in rectal cancer- are we getting closer?. *Ann Oncol* 17; 1239-1248, 2006.
34. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 23: 8688-8696, 2005.
35. Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 24(2): 107-112, 2001.
36. Shivnani AT, Small WJr, Striker S, et al. Preoperative chemoradiation for rectal cancer: results of multimodality management and analysis of prognostic factors. *Am J Surg* 193 (2007) 389-394.
37. Valentini V, Coco C, Picciocchi A, et al. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002 Jul 1; 53(3): 664-74.
38. Rosenberg R, Nekarda H, Zimmermann F, et al. Histopathological response after preoperative radiochemotherapy in rectal carcinoma is associated with improved overall survival. *J Surg Oncol*. 2008 Jan 1; 97(1): 8-13.
39. Suárez J, Vera R, Balén E, et al. Pathologic response assessed by Mandard grade is a better prognostic factor than downstaging for disease-free survival after preoperative radiochemotherapy for advanced rectal cancer. *Colorectal Dis*, 2008 Jul; 10 (6): 563-8.
40. Luna-Pérez P, Rodríguez-Ramírez S, Alvarado I, et al. Prognostic significance of retrieved lymph nodes per specimen in resected rectal adenocarcinoma after preoperative chemoradiation therapy. *Arch Med Res*, 2003 Jul-Aug; 34(4): 281-6.
41. Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 2002; 236: 75-81.

42. Glynne-Jones, Novell JR, et al. The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemoradiotherapy in rectal cancer : why we need a common language. *Col Dis* , 2007, Vol 8(9) 800-807.
43. Luna-Pérez P, Bustos-Cholico E, Alvarado I, et al. Prognostic significance of circumferential margin involvement in rectal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy and low anterior resection. *J Surg Oncol*, 2005 Apr 1; 90(1): 20-5.
44. Kim JS, Kim JM, Song KS, et al. Epidermal growth factor receptor as a predictor of tumor downstaging in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(1):195-200.
45. Bertolini F, Bengala C, Losi L, et al. Prognostic and predictive value of baseline and posttreatment molecular marker expression in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5):1455-61.
46. Giralt J, de las Heras M, Cerezo I, et al. The expresión of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy: a multicenter, retrospective análisis. *Radiother Oncol* 2005; 74(2):101-8.
47. Cyclooxygenase-2 expression in pretreatment biopsy as a predictor of tumor responses after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *Arch Surg* 2008; 143(11): 1091-7.
48. Lin LC, Lee HH, et al. p53 and p27 as predictors of clinical outcome for rectal cancer patients receiving neoadjuvant therapy. *Surg Oncol* 2006; 15(4): 211-6.
49. Park JW, Lim SB, et al. Carcinoembryonic antigen as a predictor of pathologic response and a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; Dec 18(epub ahead of print).
50. Park YA, Sohn SK, et al. Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Surg Oncol*, 2006; 93(2); 145-50.
51. Glynne-Jones R, Dunst J and Sebag-Montefiore D. The integration of oral capecitabine into chemoradiation regimens for locally advanced rectal cancer: how successful have we been? *Ann Oncol* 17: 361-371, 2006.
52. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Maughan TS et al. A phase I dose escalation study of continuous oral capecitabine in combination with oxaliplatin and pelvic radiation (XELOX-RT) in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 50–56.

53. Rödel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T et al. Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3098–3104.
54. Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 24: 668-674, 2006.
55. Calvo FA, Serrano FJ, Díaz González JA, et al. Improved incidence of pT0 downstaged surgical specimens in locally advanced rectal cancer treated with induction oxaliplatin plus 5-fluorouracil and preoperative chemoradiation. *Ann Oncol* 17: 1103-1110, 2006.
56. Glynne-Jones R, Grainger J, Harrison M, et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to preoperative chemoradiation or radiation in rectal cancer : should we be more cautious? *BJC* (2006) 94, 363-371.
57. Simon R: Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials* 10:1-10,1989.
58. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (capox) compared with induction capox followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging defined, locally advanced rectal cancer: grupo cáncer de recto 3 study. *J Clin Oncol* 28:859-865, 2010.
59. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncology*, Published online January 26, 2010 DOI:10.1016/S1470-2045(09)70381-X.
60. Aschele C, Pinto C, Cordio S, et al. Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial . *ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2009: CRA4008.*
61. Gerard J, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Randomized multicenter phase III trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy (CT-RT) regimens (RT45-Cap versus RT50-Capox) in patients (pts) with locally advanced rectal cancer (LARC): Results of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2. *ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2009: LBA4007.*
62. Rodríguez-Ramírez SE, Uribe A, Ruiz-García EB, et al. Risk factors for anastomotic leakage after preoperative chemoradiation therapy and low anterior resection with total mesorectal excision for locally advanced rectal cancer. *Rev Invest Clin.* 2006 May; 58(3): 204-10.

XVI. ANEXOS

Anexo 1.

Estadificación AJCC TNM

- cTNM Estadificación clínica pre-tratamiento, basada en examen físico, estudios de imagen, endoscopia, biopsia, exploración quirúrgica u otros.
- pTNM Estadificación histopatológica post-quirúrgica.
- ypTNM Estadificación histopatológica post-quirúrgica después de tratamiento preoperatorio (radio y/ó quimioterapia).

Tumor Primario (T)

- TX Tumor primario no puede ser evaluado
- T0 Sin evidencia de tumor primario
- Tis Carcinoma in situ: intraepitelial ó invasión de lámina propia
- T1 Tumor con invasión a submucosa
- T2 Tumor con invasión a muscular propia
- T3 Tumor que invade a través de la muscular propia hasta la subserosa, ó a tejido perirrectal (sin peritoneo)
- T4 Tumor perfora el peritoneo visceral ó con invasión directa a otros órganos ó Estructuras

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

- NX Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados
- N0 Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales
- N1 Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
- N2 Metástasis en 4 ó más ganglios linfáticos regionales

Metástasis a Distancia (M)

- MX Metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
- M0 Sin metástasis a distancia
- M1 Metástasis a distancia

Estadificación AJCC TNM

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1-T2	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	M0

Anexo 2.

Grado Histopatológico

Gx Grado de diferenciación no puede ser evaluado.

G1 Bien diferenciado

G2 Moderadamente diferenciado

G3 Poco diferenciado

G4 Indiferenciado

Anexo 3.

Escala de Estado Funcional Eastern Cooperative Oncology Group

Grado	ECOG
0	Asintomático, completamente activo, capaz de realizar las mismas actividades previo a enfermedad sin restricción alguna
1	Restricción en actividad física vigorosa, pero capaz de realizar actividades cotidianas y trabajos ligeros.
2	Incapaz de trabajar, satisface sus necesidades personales. Con síntomas que lo obligan a permanecer en cama pero no más de 50% de las horas del día
3	Incapaz de trabajar, necesita ayuda para satisfacer algunas necesidades personales, permanece en cama más del 50% de las horas del día
4	Incapaz de satisfacer cualquier cuidado personal, permanece en silla ó cama el 100% de las horas del día
5	Muerto

Anexo 4.

TOXICIDAD RELACIONADA A TRATAMIENTO NCI COMMON TOXICITY CRITERIA (CTC) V3.0

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

Evento Adverso	1	2	3	4
Hemoglobina	<LIN - 10.0 g/dL	8.0 - <10.0 g/dL	6.5 - <8.0 g/dL	<6.5 g/dL
Leucocitos Totales	<LIN - 3000/mm ³	2000 - <3000/mm ³	1000 - <2000/mm ³	<1000/mm ³
Neutrófilos	1500 - <2000/mm ³	1000 - <1500/mm ³	500 - <1000/mm ³	<500/mm ³
Plaquetas	<LIN - 75,000/mm ³	50,000 - <75,000/mm ³	10,000 - <50,000/mm ³	<10,000/mm ³

SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES

Evento Adverso	1	2	3	4
Fatiga (Astenia, letargia)	Fatiga leve	Fatiga moderada ó que causa dificultad para realizar algunas actividades del día	Fatiga severa que interfiere con las actividades de la vida diaria	Incapacitante

TOXICIDAD DERMATOLÓGICA

Evento Adverso	1	2	3	4
Alopecia	Adelgazamiento ó en parche	Completa	-	-
Hiperpigmentación	Leve ó localizada	Marcada ó generalizada	-	-
Fotosensibilidad	Eritema indoloro	Eritema doloroso	Eritema con descamación	Incapacitante; que pone en peligro la vida
Rash: Dermatitis asociada a Radioterapia	Eritema leve ó descamación seca	Eritema moderado; descamación húmeda en parches, pliegues cutáneos; edema moderado	Descamación húmeda en sitio diferente de pliegues cutáneos; hemorragia inducido por trauma ó abrasión mínima	Necrosis de piel ó ulceración de todo el espesor de la dermis; hemorragia espontánea del sitio afectado
Quemadura (Incluye por radioterapia, química)	Síntomas mínimos; intervención no indicada	Requiere intervención médica; debridación mínima	Indicación de debridación moderada a amplia ó reconstrucción	Pone en peligro la vida
Síndrome mano-pie	Cambios mínimos en piel ó dermatitis (eritema) sin dolor	Cambios en la piel (descamación, ampollas, hemorragia, edema) ó dolor, no interfiere con la función	Dermatitis ulcerativa ó cambios en piel, con dolor y que interfiere con la función	-

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

Evento Adverso	1	2	3	4
Anorexia	Pérdida del apetito sin alteración en hábito de alimentación	Ingesta oral alterada sin pérdida significativa de peso ó malnutrición; suplemento nutricional oral indicado	Asociada a pérdida significativa de peso ó malnutrición (ingesta calórica ó de líquidos inadecuada); indicación de líquidos intravenosos, alimentación por sonda ó nutrición parenteral	Consecuencias que ponen en peligro la vida
Diarrea	Aumento de < 4 evacuaciones al día sobre el basal; aumento leve en el gasto de estoma comparado con basal	Aumento de 4 a 6 evacuaciones al día sobre el basal; indicación de líquidos IV < 24 hrs; aumento moderado del gasto por estoma comparado al basal; no interfiere con actividades de la vida diaria	Aumento de > 7 evacuaciones al día sobre el basal; incontinencia; Indicación de líquidos IV por > 24 hrs; hospitalización; aumento severo en gasto por estoma; interfiere con actividades de la vida diaria	Que pone en peligro la vida (choque)
Enteritis	Asintomática, hallazgos radiográficos solamente	Dolor abdominal; moco ó sangre en evacuaciones	Dolor abdominal, fiebre, cambio en hábito intestinal con íleo; signos de irritación peritoneal	Que pone en peligro la vida (perforación, hemorragia, isquemia, necrosis)
Mucositis/Esto matitis (examen físico)	Eritema de la mucosa	Ulceración en parche ó pseudomembranas	Ulceraciones confluentes ó pseudomembranas ; hemorragia con trauma menor	Necrosis tisular; hemorragia espontánea significativa; pone en peligro la vida
Mucositis/Esto matitis (funcional/sintomático) Tracto aerodigestivo superior	Síntomas mínimos, dieta normal; síntomas respiratorios mínimos, no interfiere con la función	Sintomático pero puede comer y deglutir dieta modificada; síntomas respiratorios que interfieren con la función pero no con actividades de la vida diaria	Sintomático e incapaz de ingerir alimentos ó hidratarse vía oral; síntomas respiratorios que interfieren con actividades de la vida diaria	Asociado a situaciones que ponen en peligro la vida

Náusea	Pérdida de apetito sin alteración en hábitos de alimentación	Disminución de ingesta oral sin pérdida significativa de peso, deshidratación ó malnutrición; líquidos IV indicados < 24 hrs	Ingesta calórica inadecuada ó de líquidos; líquidos IV, por sonda, ó NPT indicado por > 24 hrs	Consecuencias que ponen en peligro la vida
Vómito	1 episodio en 24 hrs	2 a 5 episodios en 24 hrs; indicación de líquidos IV < 24 hrs	6 ó más episodios en 24 hrs; indicación de líquidos IV ó NPT por > 24 hrs	Consecuencias que ponen en peligro la vida

INFECCIÓN

Evento Adverso	1	2	3	4
Neutropenia Febril (fiebre con causa desconocida sin infección documentada por clínica o examen microbiológico) (Cuenta absoluta de neutrófilos < 1000/mm³, fiebre 38.5 C)	-	-	Presente	Consecuencias que ponen en peligro la vida (choque séptico, hipotensión, acidosis, necrosis)
Infección (documentada por clínica o examen microbiológico) con neutropenia grado 3 ó 4	-	Localizada, indicación de intervención local	indicación de Antibiótico IV, antimicótico ó antiviral; indicación de radiología intervencionista ó cirugía	Consecuencias que ponen en peligro la vida (choque séptico, hipotensión, acidosis, necrosis)

TOXICIDAD NEUROLÓGICA

Evento Adverso	1	2	3	4
Neuropatía motora	Asintomático, debilidad sólo al examen físico	Debilidad sintomática que interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria	Debilidad que interfiere con actividades de la vida diaria; necesita ayuda para caminar	Incapacitante (parálisis); pone en peligro la vida
Neuropatía sensitiva	Asintomático; pérdida de reflejos tendinosos profundos ó parestesia (incluyendo hormigueo), pero no interfiere con la función	Alteración sensitiva ó parestesia, interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria	Alteración sensitiva ó parestesia que interfiere con las actividades de la vida diaria	Incapacitante

Anexo 5.

Grado de Regresión Tumoral (GRT)

Clasificación de Dworak

GRT	Definición
0	Sin regresión
1	Masa tumoral predominante, con fibrosis, regresión en < 25%
2	Cambios fibróticos predominantes, con pocas células tumorales ó grupos de células tumorales fáciles de encontrar, regresión \geq 25% a 50% de la masa tumoral
3	Muy pocas células tumorales (difíciles de encontrar) en tejido fibrótico con ó sin moco, regresión > 50% de la masa tumoral
4	Sin células tumorales, solo fibrosis, regresión ó respuesta completa

Anexo 6.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Paciente _____

No. Afiliación

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Sexo

- Masculino
 Femenino

Edad _____

Talla _____

Peso _____

SC _____

**Histología
margen anal)**

- Adenocarcinoma
 Otro _____

Sitio del tumor (Distancia de

- Tercio Medio (> 5cm a 10cmMA)
 Tercio Inferior (0 a 5 cm de MA)

Grado Histológico

- Bien diferenciado Moderadamente diferenciado Poco diferenciado

Estadificación Clínica
_____ cm

- T3 NX
 T4 N0
 N+

Tamaño del tumor

- < 5 cm
 > 5 cm

USG Endoscópico

- Si
disponible
 No

Concentración Sérica de ACE

- < 5 ng/ml No
 > 5 ng/ml

Evaluación Inicial de Resecabilidad Inicial

- Resecable
 No resecable

Candidato a RAP en Evaluación

- Si
 No

QUIMIOTERAPIA (Inducción)

1er Ciclo Fecha _____

2º Ciclo Fecha _____

Dosis Capecitabine _____ Día 1 a 14.

Dosis Capecitabine _____ Día 1 a

Dosis Oxaliplatino _____ Día 1

Dosis Oxaliplatino _____ Día 1

Ajuste de Dosis Sí No _____%

Tratamiento completo Sí No
No

Tratamiento completo Sí

TOXICIDAD

	GRADO DE TOXICIDAD	
	1er CICLO	2º CICLO
Neuropatía		
Diarrea		
Dolor Abdominal		
Náusea		
Vómito		
Mucositis		
Constipación		
Astenia		
Leucopenia		
Neutropenia		
Trombocitopenia		
Anemia		
Síndrome Mano Pie		
Otra		

QUIMOTERAPIA Y RADIOTERAPIA CONCOMITANTE

1er Ciclo

Dosis Capecitabine _____ Día 1 a 14.

14

Dosis Oxaliplatino _____ Día 1 y 8

8

Ajuste de Dosis Sí No _____%

Tratamiento completo Sí No

No

Motivo de suspensión de Tx _____

Radioterapia Tx completo Sí No

Motivo de suspensión de Tx _____

2º Ciclo

Dosis Capecitabine _____ Día 1 a

Dosis Oxaliplatino _____ Día 1 y

Tratamiento completo Sí

TOXICIDAD

	GRADO DE TOXICIDAD	
	1er CICLO	2º CICLO
Neuropatía		
Diarrea		
Dolor Abdominal		
Náusea		
Vómito		
Mucositis		
Constipación		
Astenia		
Leucopenia		
Neutropenia		
Trombocitopenia		
Anemia		
Síndrome Mano Pie		
Otra		

RESECCIÓN DEL TUMOR Y PATOLOGÍA

Procedimiento Quirúrgico

- Resección Abdominal Baja
 Resección Abdomino-perineal
(semanas) _____
 Otra _____

Fecha de la Cirugía

Tiempo después de QTRT

Preservación de Esfínter

- Si No

Resección Quirúrgica

- R0 Irresecable
 R1 Desconocido
 R2

MRC

- \geq 1mm (Negativo)
 < 1 mm (Positivo)
 Desconocido

Estadificación Patológica

- ypT** 0 1
 2 3

 4 Desconocido

- ypN** 0
 + Desconocido

Grado de Regresión Tumoral (Dworak)

- 0 3
 1 4
 2

Complicaciones postquirúrgicas

- Fuga de Anastomosis Estenosis de anastomosis Otra -

 Infección de pared abdominal Absceso intra-abdominal

Mortalidad Postoperatoria

- Si No

Anexo 7.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre _____

Afiliación _____

Fecha _____

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante preoperatorio es el tratamiento estándar en cáncer de recto localmente avanzado. El propósito del estudio es determinar la eficacia y tolerabilidad de la quimioterapia basada en dos fármacos (capecitabine y oxaliplatino) concomitante con radioterapia en la población de pacientes del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

FÁRMACOS EN ESTUDIO

Capecitabine es un fármaco citotóxico (quimioterapia) de la familia de las fluoropirimidinas y se administra por vía oral oral; éste fármaco ha demostrado actividad en cáncer de recto en enfermedad avanzada. Además es utilizado en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto localmente avanzado junto con radioterapia por sus propiedades de radiosensibilización, es decir, el aumentar el efecto de la radioterapia. Constituye un tratamiento bien tolerado y eficaz en diferentes ensayos clínicos internacionales. Los principales efectos adversos asociados a este fármaco son diarrea, astenia, síndrome mano pie.

El oxaliplatino es un derivado de platino de tercera generación activo en el tratamiento del cáncer de recto en enfermedad avanzada. También se ha demostrado en diferentes ensayos clínicos internacionales sus efectos de radiosensibilización, así como su eficacia y seguridad. Los efectos adversos más comúnmente asociados a este fármaco son la náusea y la neurotoxicidad que se presenta principalmente como dolor y alteraciones en la sensibilidad de los nervios periféricos.

Existe evidencia clínica en estudios internacionales sobre el uso de ambos fármacos de manera combinada con radioterapia.

ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA

La modalidad de administración para el capecitabine es vía oral. El oxaliplatino se administrará como infusión intravenosa con una duración de 2 hrs. El tratamiento será combinado y consta de dos fases.

La primera fase es llamada inducción que consta de dos ciclos de 21 días cada uno. Cada ciclo se administrará el capecitabine dos veces por día por 14 días, seguida de una semana de descanso. El oxaliplatino se administrará el primer día del ciclo, es decir, el día en que se inicia la primera dosis oral de capecitabine.

La segunda fase del tratamiento llamada quimiorradioterapia ó quimioterapia radioterapia concomitante consta de dos ciclos y se administrará cuando el paciente inicie el tratamiento con radioterapia. El tratamiento con capecitabine será también dos veces al día por 14 días, empezando el primer día de radioterapia y con una semana de descanso. El tratamiento con oxaliplatino se administrará de manera semanal, y consiste en dos aplicaciones por ciclo, en los días 1 y 8 del ciclo.

Según la tolerancia y los efectos adversos presentados se dará tratamiento médico, se realizará ajuste de dosis de los fármacos, retraso de tratamiento ó suspensión del fármaco.

CONSIDERACIONES

- De acuerdo con la política institucional de conflicto de intereses, el investigador principal del presente estudio y mi médico no pueden tener intereses económicos en ningún aspecto de la investigación.
- Mi participación es voluntaria.
- Puedo hacer las preguntas que tenga a mi médico tratante, incluyendo consideraciones de carácter económico. Puedo ponerme en contacto con mi médico tratante sobre cualquier pregunta ó duda con respecto al presente estudio vía telefónica, en la consulta externa ó vía correo electrónico.
- Me puedo retirar del estudio en cualquier momento sin que se me penalice ó pierda mis beneficios como derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social. En caso de presentarse esta situación, primero informaré a mi médico tratante sobre mi retiro del estudio.
- Entiendo que mi médico tratante ó investigador principal, pueden cambiar ó detener el presente estudio clínico en cualquier momento.

- Se me informará de cualquier hallazgo que pueda afectar mi disposición para continuar participando en el estudio clínico.
- La institución tomará las medidas necesarias para mantener la confidencialidad de mi información. Sin embargo, no hay garantía de privacidad absoluta. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés), puede revisar mi historial para obtener datos ó para asegurar que la investigación se esté realizando de manera segura y correcta. Bajo ciertas circunstancias, se puede pedir por la FDA que se proporcione los nombres de los participantes.
- Si sufro lesión como resultado directo de mi participación en el presente estudio, la institución me proporcionará atención médica razonable. Entiendo que no recibiré reembolso de gastos ó compensaciones económicas para mi lesión por parte de la institución, de los encargados del estudio, ni del fabricante.
- Reconozco que no hay planes para darme ninguna compensación por ninguna de las patentes o descubrimientos que pudieran resultar de mi participación en esta investigación.
- Durante el tratamiento en investigación me comprometo a no tomar ninguna otra terapia (medicamentos o terapia alternativa) que no sea supervisada y autorizada por mi médico tratante e investigador principal, ya que esta situación pudiera influir en los resultados obtenidos.

CONSENTIMIENTO Y AUTORIZACIÓN

Habiendo leído y entendido lo anteriormente expuesto y habiendo tenido la oportunidad de hacer preguntas y resolver las dudas en relación al presente estudio, firmo de autorización.

Paciente Nombre y Firma

Testigo Nombre y Firma

Testigo Nombre y Firma

Médico Responsable

Anexo 8.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

01 de Enero de 2009 31 de septiembre de 2009	01 de septiembre al 01 de febrero de 2009	02 de febrero al 28 de febrero de 2009
<p>Realización de protocolo de tesis.</p> <p>Presentación de protocolo de tesis a Jefatura del servicio de Oncología Médica.</p> <p>Revisión de protocolo de tesis por asesor clínico y metodológico</p> <p>Revisión de protocolo por comité de ética del hospital.</p> <p>Reclutamiento de pacientes</p>	<p>Análisis de resultados y procesamiento de datos.</p> <p>Revisión de datos por asesor metodológico y asesor clínico.</p> <p>Revisión y corrección de tesis.</p> <p>Obtener anuencia de asesor clínico y metodológico para impresión.</p> <p>Programar fecha de examen de tesis.</p>	<p>Impresión de tesis.</p> <p>Presentación de tesis final al asesor clínico y metodológico.</p> <p>Presentación final a Jefatura de servicio.</p> <p>Presentación de examen de tesis.</p> <p>Trámite de Universidad</p>

**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 10/07/2009

Estimado Gloria Martinez Martinez

PRESENTE

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

Estudio Fase II de la combinación Capecitabine-Oxaliplatino como inducción y concomitante con Radioterapia en el Tratamiento Neoadyuvante de Cáncer de Recto Localmente Avanzado

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: **AU**
TORIZADO.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2009-3602-6

Atentamente


Dr(a). Pedro Escudero De los Ríos

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3602