

# Radioquimioterapia preoperatoria en estadio III de cáncer de recto. Comparación de dos esquemas de radioterapia.

Samper Ots P<sup>1</sup>, Vallejo Ocaña C<sup>1</sup>, Rodríguez Pérez A<sup>2</sup>, López Carrizosa C<sup>1</sup>, Sáez Garrido J<sup>2</sup>, Martín de Miguel M<sup>3</sup>, Delgado Pérez JM<sup>3</sup>.

*Sanid. mil. 2010; 66 (1): 16-22; ISSN: 1887-8571*

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar la respuesta del tumor y la evolución de los pacientes con cáncer rectal en estadio III que reciben dos esquemas diferentes de quimiorradioterapia preoperatoria. **Pacientes y métodos:** Un total de 85 pacientes con estudio histológico de adenocarcinoma de recto clasificado como T3N0/N+ fueron tratados con dos dosis diferentes de la radioterapia: 40 pacientes fueron irradiados con 41,40 Gy/23 fracciones), y 45 pacientes fueron irradiados con 50,4 cGy/28 fracciones. En ambos grupos, la quimioterapia se administró simultáneamente con la radioterapia y consistió en dos esquemas diferentes: a) fluoropirimidina oral y leucovorina, b) infusión continua de 5-fluorouracilo. La cirugía fue realizada entre 3 y 6 semanas después de la finalización de la quimiorradioterapia. Se analizó la respuesta patológica completa, tasa de respuesta, la toxicidad aguda, el patrón de recurrencia y la supervivencia. **Resultados:** la respuesta patológica completa (PCR) se logró en el 12,5% en el grupo de 41,40 Gy, así como en el 25% del grupo de 50,40 Gy ( $p = 0,22$ ). La respuesta tumoral fue de 62,5%. La toxicidad digestiva grado 3 se desarrolló en 3 pacientes y de grado 4 en 1 paciente con 41,40 Gy, y Grado 3 en 3 pacientes con 50,40 Gy. Ochenta pacientes (94,1%) fueron seguidos durante un promedio de 48 meses (rango, 4-88 m). La recurrencia local fue de 10,85% y 23,52% presentaron metástasis a distancia. La supervivencia global a los cinco años de fue de 69,7% y la supervivencia libre de enfermedad 69,7% similar en ambos grupos. Los pacientes que alcanzaron la PCR han tenido una supervivencia libre de enfermedad del 87,5% vs 69,8%,  $p = 0,36$ . **Conclusión:** la quimiorradioterapia preoperatoria es un tratamiento neoadyuvante seguro, bien tolerado y efectivo para el cáncer de recto localmente avanzado. Aunque este estudio fue retrospectivo, la dosis de radiación ha logrado un aumento considerable de respuesta patológica completa del tumor. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de recto, Radioquimioterapia, Neoadyuvancia.

## Chemoradiotherapy in stage III rectal cancer. A comparison of two radiotherapy schemes

### SUMMARY

**Purpose:** To analyse the tumor response and outcome of patients with stage III rectal cancer receiving two different schedules of preoperative chemoradiation. **Patients and methods:** A total of 85 patients with histological diagnostic of rectal adenocarcinoma and staging like T3N0/N+ were treated with two different doses of radiotherapy: 40 patients 41.40 Gy/23 fractions) and 45 patients were irradiated with 50.4 cGy/28 fractions. In both groups, the chemotherapy was administered concurrent with radiotherapy and consisted of two different schedules: a) oral fluoropirimidin and leucovorin, b) continuous infusion 5-fluorouracil. Surgery was performed between 3 and 6 weeks after the completion of chemoradiation. We analyzed pathologic complete response, downstaging rate, acute toxicity, recurrence pattern and survival.

**Results:** Pathologic complete response (PCR) was achieved in 12,5% in group of 41.40 Gy, as well as in 25% of the group 50.40 Gy ( $p=0,22$ ). Tumor downstaging was 62.5% Grade 3 digestive toxicity was developed in 3 patients and Grade 4 in 1 patient with 41.40 Gy, and Grade 3 in 3 patients with 50.40 Gy. 80 patients (94.1%) had been followed for a median of 48 months (range, 4-88 m). The local recurrence was 10.85% and of distant metastases 23.52%. Five-year overall survival was 69.7% and disease-free survival 69.7% similar in both groups. The patients who achieved PCR had a longer disease-free survival (87.5% vs 69.8%;  $p=0.36$ ). **Conclusion:** Preoperative chemoradiation is a safe, well-tolerated and effective neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer. Although this study was retrospective, increasing radiation dose has achieved a considerable pathologic complete tumor response. There was no significant differences between both groups of patients.

**KEY WORDS:** Rectal cancer, Radiochemotherapy, Neoadjuvant.

<sup>1</sup> Adjunto FEA. Especialista en Oncología Radioterápica.

<sup>2</sup> Cte. Médico. Especialista en Oncología Radioterápica.

<sup>3</sup> Tcol. Médico. Especialista en Oncología Radioterápica.

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla». Madrid. España.

**Dirección para correspondencia:** Pilar Samper Ots. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Glorieta del Ejército s/n. 28047 Madrid. Tfn: 914228189. email: psamots@oc.mde.es

Recibido: 25 de junio de 2009

Aceptado: 3 de diciembre de 2009

## INTRODUCCIÓN

Aunque el tratamiento de elección en el cáncer rectal localizado es la cirugía, las tasas altas de recidiva loco-regional en estadios II y III hacen necesario el tratamiento adyuvante a la misma<sup>1</sup>. Inicialmente se empleó radioterapia (RT) postoperatoria exclusiva demostrándose beneficio significativo en el control local sin mejorar la supervivencia<sup>2</sup>.

Posteriormente se empezó a utilizar radioquimioterapia (RT/QT) aprovechando la cooperación espacial: efecto local de radiote-

rapia y erradicación de micrometástasis con quimioterapia, y, también efecto de radiosensibilización. En varios trabajos se comprobó mejor control local y mayor supervivencia con la administración de tratamiento RT/QT versus RT exclusiva<sup>3,4</sup>. En el año 1990 el NIH (National Institutes of Health) recomendó el tratamiento con radioquimioterapia postoperatoria como estándar para pacientes con cáncer de recto, estadios II y III<sup>5</sup>.

Al evidenciarse que la irradiación postoperatoria podía condicionar toxicidad importante a nivel de intestino delgado<sup>6</sup> empezó a utilizarse de forma preoperatoria. Con varios estudios randomizados se demostró que la RT preoperatoria disminuía de forma muy significativa las tasas de recidiva local frente a cirugía sola<sup>7,8</sup> comprobándose en uno de ellos una mejoría también en supervivencia<sup>9</sup>. Un meta-análisis concluye que la combinación de RT preoperatoria comparada con cirugía sola mejora de forma importante el control local y en menor magnitud la supervivencia global y cáncer específica<sup>10</sup>.

Dadas las ventajas de la RT preoperatoria y la evidencia de que la adición de QT a RT mejora los resultados en tratamiento postoperatorio, se iniciaron estudios asociando RT/QT en situación preoperatoria. En varios ensayos con tratamiento neoadyuvante combinado se ha observado un aumento significativo de las tasas de respuesta completa patológica (RCP) del tumor y mejor control loco-regional<sup>11,12,13,14,15</sup>. Dichas mejoras se han comprobado en dos grandes ensayos randomizados publicados recientemente<sup>16,17</sup>.

**MATERIALES Y MÉTODOS**

**Pacientes**

Entre octubre de 2000 y septiembre de 2004, fueron remitidos a nuestro Servicio para tratamiento preoperatorio 85 pacientes diagnosticados de Adenocarcinoma de recto mediante colonoscopia y biopsia del tumor. La estadificación loco-regional se realizó por ecoendoscopia endorrectal y el estudio de extensión con TAC toraco-abdomino-pélvico.

Características de los pacientes: la edad media era de 60.3 años, con un rango entre 31 y 78 años. El 70.6 % eran varones y 29.4 % mujeres. El estadio del tumor era uT2 uN+ en 1 paciente 1.2 %; uT3 uN0 en 40% (34 pacientes) y uT3 uN+ en 58.8% (50 casos).

**Tratamiento radioterápico**

En todos los pacientes se realizó TAC de simulación, en decúbito prono con inmovilización con cuna alfa. La técnica utilizada fue radioterapia conformada 3D con el sistema de planificación PLATO (Nucletron®) se realizaron verificaciones semanales con *portal vision*.

Se utilizaron dos esquemas diferentes de tratamiento radioterápico a lo largo del tiempo. Entre octubre 2000 y septiembre 2002 se administró una dosis de 4140 cGy, con fraccionamiento 180 cGy/día, 5 días/semana, a un volumen pélvico que incluía tumor primario rectal con margen de seguridad y cadenas ganglionares de drenaje. Dicho tratamiento se realizó en 40 pacientes. Desde octubre 2002 la dosis de radioterapia administrada sobre el volumen pélvico arriba descrito era de 4500 cGy y posterior sobreimpresión sobre tumor rectal con margen hasta 5040 cGy, con el mismo fraccionamiento.

**Tabla 1.** Características de los pacientes

	RT 4140 cGy (n=40)	RT 5040 cGy (n=45)
<b>Sexo</b>		
Femenino	10	15
Masculino	30	30
<b>Edad</b>		
Media	58.3	62.2
Rango	31-75	34-78
<b>Estadio clínico</b>		
uT2N+		1
uT3N0	16	16
uT3N+	20	7
<b>Esquema QT</b>		
Utefos-Lederfolin	36	12
5-FU inf continua	2	30
FUFA	2	
Oxaliplatino-Raltitrexed		2

Con este esquema se trataron 45 pacientes. Las características de los pacientes eran similares en ambos grupos (Tabla 1).

**Tratamiento quimioterápico**

En ambos casos se administró quimioterapia concurrente con la irradiación. En la mayoría de pacientes se emplearon dos pautas diferentes: a) fluoropirimidina oral (Tegafur:1.200 mg/día; 400 mg/8h) and leucovorina oral (45 mg/día en 3 dosis), que recibieron 36 pacientes (90%) del grupo de 4.140 cGy y 12 pacientes (25,3%) en el grupo de 5.040 cGy, y, b) infusión continua de 5-fluorouracilo (225 mg/m<sup>2</sup> /día) que se empleó en 2 pacientes (5%) del primer grupo (4.140 cGy) y en 30 pacientes (66,6%) de los que recibían 5.040 cGy. En un pequeño número de casos el esquema de quimioterapia fue distinto, concretamente FUFA en 2 pacientes del grupo de 4140 cGy y oxaliplatino y raltitrexed en 2 del grupo de 5040 cGy de radioterapia. Las características de los pacientes eran también similares (Tabla 2).

**Tabla 2.** Características de los pacientes según el esquema de Radioquimioterapia utilizado

Esquema quimioterapia	Estadio clínico (Ecoendoscopia)	Dosis RTE	
		4140 cGy	5040 cGy
Utefos-Lederfolin	T3N0	16	7
	T2N+	0	1
	T3N+	20	4
5-Fu inf continua	T3N0	2	9
	T3N+	0	21
	T3N+		1
FUFA	T3N+	2	
Oxaliplatino-raltitrexed	T3N+		2
		n=40	n=45

Durante el tratamiento los pacientes se revisaron semanalmente en consulta valorando la sintomatología relacionada con la toxicidad aguda esperable, el estado general y la tolerancia. Asimismo se realizó analítica semanal con hemograma y bioquímica básica.

En todos los pacientes se pudo completar el tratamiento radioterápico a la dosis prevista, excepto en 1, perteneciente al grupo de menor dosis de RTE, que se suspendió cuando llevaba 3420 cGy por diarrea grado 4. En otros 6 casos, 3 de cada grupo, (7.05%) la radioterapia tuvo que interrumpirse, entre 7 y 10 días, por diarrea grado 3.

En cuanto a la consecución del tratamiento quimioterápico, se realizó de forma completa en todos los pacientes excepto 8, en 7 por toxicidad digestiva y en 1 hematológica. De ellos estaban recibiendo QT oral con Utefos-Lederfolin 3 (6.25% de ese grupo de tratamiento) y 4 (12.5%) infusión continua 5-Fu. El único paciente que tuvo que suspender el tratamiento por toxicidad hematológica recibía esta última pauta de QT. En cuanto al grupo de dosis de RT al que pertenecían estos pacientes, 3 eran del grupo de 4140 cGy, lo que supone el 7.5 % de ese grupo y 5 al de 5040 cGy (11.1%).

### Análisis histopatológico

La resección quirúrgica se realizó en todos los pacientes entre 3 y 6 semanas después de la finalización de la radio-quimioterapia.

En el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica se definió como respuesta completa patológica (RCP) la ausencia total de células tumorales viables tanto en el tumor primario como en los ganglios linfáticos. En caso de tumor viable se valoraba la profundidad de infiltración en la pared rectal para definir el estadio del tumor y la afectación o no de los ganglios linfáticos remitidos. También se medía el tamaño tumoral en la pared rectal. Con estos dos parámetros se evaluaba la existencia o no de infraestadificación. En algunos casos sólo se evidenciaban pequeños nidos de células tumorales en el seno de cambios por la radio-quimioterapia, lo que se definió como enfermedad residual microscópica.

### Seguimiento

Además de las revisiones semanales realizadas durante el tratamiento radio-quimioterápico, y los controles realizados durante la quimioterapia adyuvante, en aquellos pacientes que la recibieron, se realizó seguimiento en consulta cada 3 meses el primer año tras la finalización del tratamiento, cada 6 meses los 4 años siguientes y anualmente a partir del 5º año. En todas las visitas se realizó historia clínica y exploración física, valorando de forma especial posibles síntomas relacionados con toxicidad tardía de los tratamientos o que fueran síntomas de alarma de una posible recidiva tumoral y analítica con hemograma y bioquímica sanguínea básica. Otras pruebas se solicitaban en función de la sintomatología. Sin embargo, en la mayoría de pacientes se solicitó de forma rutinaria ecografía o TAC abdomino-pélvico una vez al año y colonoscopia cada 2-3 años.

### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se ha empleado el programa SPSS versión 13.0. Se ha realizado un estudio retrospectivo analizando la respuesta histopatológica de los pacientes tratados de adenocarcino-

ma de recto valorando si existen diferencias entre los dos esquemas de radioterapia administrados, en cuanto a infraestadificación de tumor y consecución de respuesta completa patológica. En segundo lugar se estudió la evolución de los pacientes analizando la aparición y tipo de recidiva y la supervivencia global y libre de enfermedad; por último se analizó si los diferentes tratamientos o el tipo de respuesta patológica conseguida en el tumor por los mismos tenían influencia en la evolución. Las comparaciones de proporciones se realizó aplicando la prueba de Chi cuadrado, el test T de Student's para comparar datos con distribución normal y el test U de Mann-Whitney para comparar datos sin distribución normal. La probabilidad de supervivencia global y libre de enfermedad se calculó por el método de Kaplan-Meier, evaluando las diferencias por el log-rank test.

## RESULTADOS

Todos los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente entre la 3ª y 6ª semanas después de finalizar la radio-quimioterapia. En 52 pacientes (61.2%) se realizó resección anterior baja y en los 33 restantes (38.8%) tuvo que practicarse una amputación abdomino-perineal. La cirugía realizada se consideró menor que la inicialmente prevista por el cirujano (cuando inicialmente estaba previsto realizar una amputación abdomino-perineal y al final se pudo realizar una resección anterior) en 13 casos (15.3%), mayor (cuando inicialmente estaba previsto realizar una resección anterior baja y se realizó una amputación abdomino-perineal) en 2 pacientes (2.4%) e igual en 69 (81.2%). Las proporciones entre ambos tipos de cirugía se mantenían similares cuando se analizaban en función de las 2 pautas de dosis de radioterapia y los distintos esquemas de quimioterapia.

En el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica se evidenció: desaparición completa del tumor o respuesta completa patológica (RCP) en 18.82% de todos los pacientes. Esta RCP se encontraba en 5 pacientes (12.5%) en el grupo que recibió 4140 cGy y en 11 (25%) en el grupo de 50.4 Gy, sin que esta diferencia mostrara significación estadística ( $p=0.22$ ). Dichos pacientes con remisión completa patológica (RCP) correspondían en un 14.5% ( $n=7$ ) al grupo que recibía Utefos-Lederfolin y 25% ( $n=8$ ) a aquellos cuya QT era con 5-Fluorouracilo en infusión continua, sin que tampoco la diferencia fuera significativa ( $p=0.73$ ). Uno de los pacientes con RCP había recibido el esquema FUFU. En 4 pacientes (8.8%), todos del grupo de 50.4 Gy, se encontraron sólo focos microscópicos tumorales aislados. Por último se evidenciaba infraestadificación en 25 casos (62.5%) del grupo de 4140 cGy, de ellos en 15 (37.5%) con disminución de la profundidad de infiltración en la pared rectal (disminución estadio T) y en los 10 restantes (25%) sólo disminución del tamaño del tumor sin cambio de estadio T. La infraestadificación en el grupo de 50.4 Gy se podía comprobar en 33 pacientes (73.3%) con disminución del estadio T y tamaño tumoral en 25 (55.5%) y sólo del tamaño en los 8 restantes (Tabla 3).

Se ha mantenido control evolutivo de 80 pacientes (94.1%), habiéndose perdido de los 5 restantes. El tiempo medio de seguimiento ha sido 48 meses con un rango entre 4 y 88 meses.

Han sufrido recaída del tumor 24 pacientes (28.2%); esta ha sido exclusivamente local en 4 (4.7%), local y a distancia en 5 (5.9%) y sólo a distancia en los 15 restantes. Por tanto la tasa de recidiva local era 10.85% y la de metástasis a distancia 23.52%. En la tabla 4 se describe el patrón de recidiva.

**Tabla 3.** Cirugía tras el tratamiento radioquimioterápico

RTE	Tipo de intervención Quirúrgica realizada		Cambio de cirugía prevista		
	Resección abdominoperineal	Resección Anterior baja	menor	mayor	igual
41.4 Gy (n = 40)	14	26	6	1	33
50.4 Gy (n= 45)	19	26	7	1	37

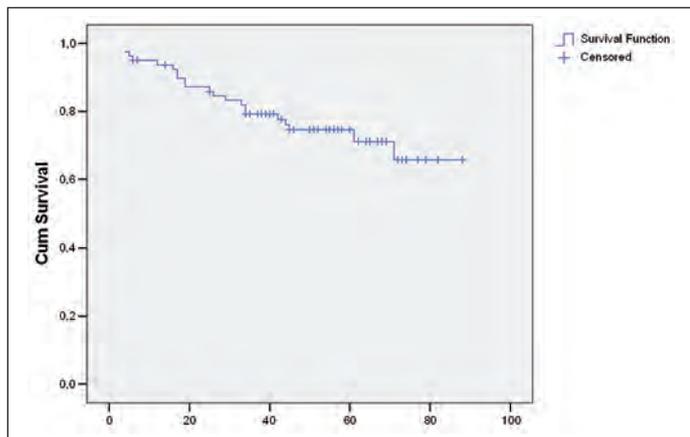
**Tabla 4.** Infraestadificación tras el tratamiento radioquimioterápico

RTE	Disminución tamaño	no	Reducción T	Disminución tamaño y reducción T	Total
4140 cGy.	10	14	3	12	40
5040 cGy	8	11	0	25	45
Total	18	25	3	37	85

Se ha analizado si la recidiva o el patrón de la misma se veían influenciados por el esquema de RT o QT empleado. La recidiva ha sido más frecuente en el grupo de menor dosis de RT (32.5% vs 24.4%) sin alcanzar significación estadística (p=0.67). Tampoco era significativa la diferencia encontrada en el desarrollo de recidiva entre los pacientes que conseguían remisión completa patológica y aquellos que no (18.75% vs 30.8%; p=0.512). Se ha valorado de forma independiente el subgrupo de pacientes que presentaban afectación ganglionar tras el tratamiento neoadyuvante frente a los que eran pN0, sin evidenciar diferencia en la tasa de recidiva (24% vs 30%; p=0.57).

Se han producido 21 muertes, 12 en el grupo de 4140 cGy lo que supone 30% de ese grupo y 9 en el de 50.4Gy (20%). La QT recibida por estos pacientes había sido Utefos-Lederfolin en 13 (27.08% del grupo) y 5-Fu en infusión continua en 6, el 18.75% de ese grupo; los otros 2 pacientes fallecidos habían recibido esquema FUFA. Ningún paciente murió por toxicidad derivada del tratamiento.

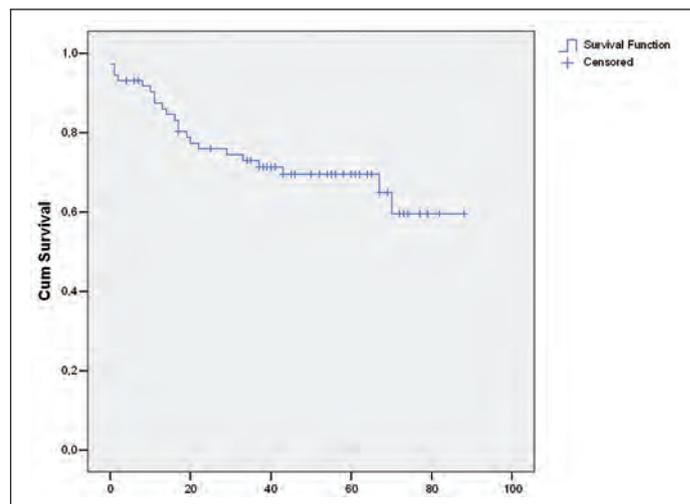
La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 5 años ha sido de 64.1% y la probabilidad de supervivencia global 69.7%. Se han analizado varios factores para valorar su posible influencia en las mismas: estadificación pre y postoperatoria, remisión completa patológica, presencia de afectación ganglionar tras tratamiento neoadyuvante y pauta de RT y QT administradas. En todos los casos las probabilidades de supervivencia eran muy similares, excepto en el grupo de pacientes con RCP, en que la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad era 87.5% frente a 69.8% en el grupo cuyo tumor no desaparecía completamente, aunque no se alcanzaba significación estadística (p=0.36). (Figuras 1, 2 y 3)



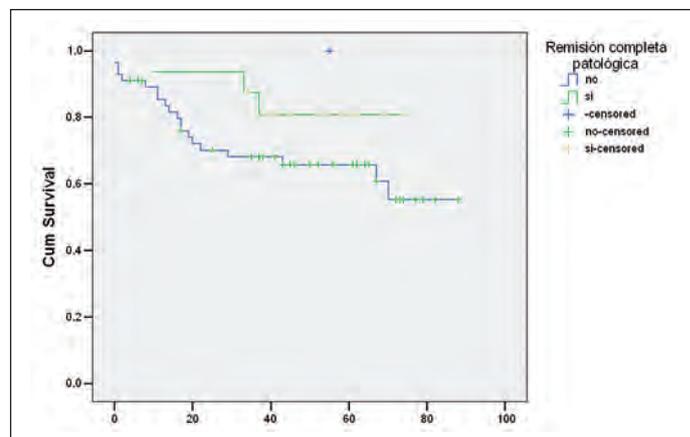
**Figura 1.** Supervivencia global (meses).

**DISCUSIÓN**

En los tumores rectales, a diferencia de los de colon, existe un alto riesgo de recidiva loco-regional probablemente por la proximidad del recto a estructuras y órganos pélvicos, la ausencia de serosa y las dificultades técnicas para obtener márgenes de resección amplios. Las tasas de recaída local son muy elevadas en tumores localmente avanzados T3-4 o N+<sup>1,18</sup>. Además la recidiva local es rescatable quirúrgicamente en menos del 40% de los casos, asociándose con mal



**Figura 2.** Supervivencia libre de enfermedad (meses).



**Figura 3.** Supervivencia libre de enfermedad (meses), en función de la respuesta completa patológica. (long rank p=0.36).

pronóstico<sup>19</sup>. Para reducir las tasas de recidiva local en principio se utilizó RT postoperatoria consiguiendo mejorar de forma muy significativa la recidiva local pero no la supervivencia<sup>2</sup>. Posteriormente se comprobó que los tratamientos combinados con RT/QT mejoraban aún más el control local y también la supervivencia<sup>3,4</sup>. Por ello en la «Conferencia de Consenso de Tratamiento Adyuvante para Cáncer Rectal de Alto Riesgo» el NIH (National Institutes of Health) en el año 1990 recomendó el tratamiento con RT/QT postoperatoria como estándar para pacientes con cáncer de recto, estadios II y III<sup>5</sup>. El estudio NSABP - R02 compara QT vs QT-RT postoperatoria en enfermedad localmente avanzada comprobando un incremento de recidivas locales en brazo de QT exclusiva (11% vs 6% p<0.05), remarcando la necesidad de que el tratamiento adyuvante deba incluir radioterapia loco-regional<sup>20</sup>.

Posteriormente se empezó a emplear RT de forma preoperatoria, justificando su uso por una serie de ventajas potenciales tanto en el tumor como en los tejidos sanos circundantes. Estas serían: mejor oxigenación de las células tumorales lo que aumentaría su radiosensibilidad y haría posible la reducción del volumen tumoral facilitando la resección y, en algunos casos, podría incrementar la probabilidad de preservación del esfínter anal; en los tejidos sanos adyacentes se podría reducir la toxicidad al irradiar menos volumen de intestino delgado (no atrapado en pelvis por adherencias postquirúrgicas) y realizar la anastomosis sin los efectos de la radioterapia (resección tramo irradiado). En varios estudios randomizados se demostró que la RT preoperatoria disminuía de forma muy significativa las tasas de recidiva local frente a cirugía sola sin afectar a la supervivencia<sup>7,8</sup>, a excepción del estudio sueco en que también se evidenciaba mejoría en la supervivencia<sup>9</sup>. Un meta-análisis incluyendo datos de 14 estudios randomizados concluyó que la administración de RT preoperatoria comparada con cirugía sola mejora de forma importante el control local (OR 0.49; p<0.001); en menor magnitud la supervivencia global (OR 0.84; p=0.03) y cáncer específica (OR 0.71; p<0.01) y no consigue reducción de las metástasis a distancia (OR 0.93; p=0.54)<sup>10</sup>.

Considerando la evidencia de que la adición de QT a RT mejoraba los resultados en tratamiento postoperatorio, se iniciaron estudios asociando RT/QT en situación preoperatoria.

En varios ensayos con tratamiento neoadyuvante combinado se ha observado un aumento significativo de las tasas de respuesta completa patológica (RCP) del tumor y mejor control loco-regional. En el estudio multicéntrico FFCD 9203<sup>16</sup> que randomizaba 762 pacientes (1993-2003) con estadio T3-T4 de cáncer de recto, a RT preoperatoria (45 Gy) vs RT (45Gy)+ QT (5-FU/LV) 1ª y 5ª semana, se observaba mayor tasa de RCP respuesta completa patológica (11.4% vs 3.6%; p<0.05) y disminución de recidiva loco-regional (8.1 % vs 16.5%; p<0.05) en el brazo de RT/QT. Sin embargo no había diferencias en supervivencia. En otro gran ensayo (EORTC 22921)<sup>17</sup> con 1011 pacientes con T3-T4 de cáncer de recto en el que se realizaba una 1ª aleatorización a RT preoperatoria vs RT/QT preoperatoria, con la misma dosis de RT y esquema de QT del anterior, y, en el que tras la cirugía se llevaba a cabo una 2ª aleatorización a QT adyuvante o no, se corroboraba la disminución de recidiva locorregional en los brazos con QT (antes, después o ambas) 8.7%, 9.6% y 7.6% vs 17% (p<0.001), sin ninguna diferencia en la supervivencia (65.2% para todos los grupos). Además se comprobaba un cumplimiento de la QT preoperatoria del 82% frente a 42% de la postoperatoria.

El German Rectal Cancer Study Group diseñó un estudio, con 421 pacientes con estadio II/III de cáncer de recto, para comparar RT/QT preoperatoria (50.4Gy + 5-FU) vs RT-QT postoperatoria (55.8 Gy + 5FU), en el que se evidenciaba una reducción de la recaída local a 5 años en el grupo de RT/QT preoperatoria (6% vs 13% p= 0.006), sin ninguna diferencia en la supervivencia global entre ambos grupos (76% vs 74% p=ns). Otros datos importantes analizados en este estudio como la incidencia de toxicidad aguda G3-4, que era menor en los pacientes que habían recibido tratamiento neoadyuvante (27% vs 40% p=0.001) y la toxicidad tardía, también menos prevalente en el grupo de tratamiento preoperatorio vs postoperatorio (14% vs 24% p=0.01). Además el cumplimiento del tratamiento RT era 92% en el grupo pre vs 54% en el postoperatorio (p<0.001), y, el cumplimiento del tratamiento QT 89% vs 50% (p<0.001)<sup>21</sup>.

En nuestro trabajo se han analizado de forma retrospectiva los resultados obtenidos en un grupo de pacientes tratados de cáncer de recto localmente avanzado con RT/QT preoperatoria. La toxicidad aguda en nuestra serie también era escasa: 8.23% pacientes tuvieron diarrea grado 3 y 1.17% toxicidad hematológica grado 3. El cumplimiento del tratamiento era muy elevado, el 98.8% de pacientes realizaron todo el tratamiento RT y el 90.59% el esquema completo de QT previstos.

En las distintas publicaciones se han empleado 2 esquemas de radioterapia: curso corto de RT (20-25Gy en 4-5 fracciones durante 1 semana) seguido inmediatamente de cirugía<sup>7,9,22</sup> o RT convencional (40-50 Gy en 20-25 fracciones durante 4-5 semanas) con tratamiento quirúrgico a las 3-6 semanas de la finalización de la misma<sup>11-17,23,24</sup>.

Respecto a las pautas de quimioterapia, la mayoría se han basado en 5-Fluorouracilo en bolus o en infusión continua. En el estudio Intergroup 0144<sup>25</sup> se comprobó que las tasas de recidiva y supervivencia eran similares utilizando en tratamiento postoperatorio 5-FU en *bolus* o en infusión continua, pero, con la segunda pauta se reducía de forma muy significativa la toxicidad hematológica. Los resultados del ensayo NSABP C-06<sup>26</sup> mostraban que un régimen de QT con una fluoropirimidina oral (UFT+LV) era igualmente efectivo y tóxico como tratamiento adyuvante que un esquema en *bolus* iv semanal (5-FU+LV). Cuando se inició el tratamiento preoperatorio se extrapolaron las mismas pautas de la QT postoperatoria.

Quizá en el tratamiento preoperatorio el empleo de pauta de infusión continua posibilite en mayor medida la consecución del efecto radiosensibilizante que también se persigue con la RT/QT concomitante. La quimioterapia oral diaria durante la irradiación remeda el empleo de pauta iv de infusión continua con ventajas en cuanto a aceptación por el paciente y facilidad de uso y monitorización.

En tratamiento preoperatorio de cáncer rectal asociado a RT se han empleado varias fluoropirimidinas orales: el grupo de Diaz-González utilizó en 62 pacientes Tegafur durante la RT observando RCP en 8% y 76.5% supervivencia global a 5 años<sup>27</sup>. Fernández-Martos utilizando UFT (n=94) conseguía RCP del 9% y supervivencia 71%<sup>28</sup>. Mas recientemente se está empleando Capecitabina con la que se han comunicado mayores tasas de RCP (respuesta completa patológica); en el trabajo publicado por Lin con 54 pacientes se observaba una RCP en 17%<sup>29</sup>, en el de De Paoli (n=53) en 24%<sup>30</sup>.

Das y cols<sup>31</sup> publicaron un estudio retrospectivo sobre tratamiento preoperatorio cáncer recto comparando RT (45-52.8 Gy) asociado a dos pautas diferentes de QT: Capecitabina diaria o infusión

continua de 5-FU, concluyendo que ambas eran muy bien toleradas con buen cumplimiento y baja tasa de toxicidad aguda y no había diferencias en la tasa de RCP (21% con Capecitabina y 12% con infusión de 5-FU,  $p=0.19$ ) ni en la supervivencia. Por el momento no hay publicados ensayos randomizados comparando ambos tratamientos, estando en marcha el ensayo NSABP-R-04 que compara 5-FU en infusión continua vs Capecitabina asociados a RT preoperatorio en estadios localmente avanzados de cáncer de recto.

Muy recientemente De la Torre y cols han publicado un ensayo randomizado ( $n=155$ ) comparando un esquema de QT oral (UFT+LV en 3 dosis días 8-36 de RT) con otro iv en *bolus* (5-FU+LV 1ª y 5ª semanas de RT) concomitante con RT (45-50.4 Gy, 1.8 Gy/d, 5d/sem) como tratamiento preoperatorio para cáncer de recto T3-4 N+, en el que las RCP son iguales en ambos brazos (13.2%), no observan diferencias significativas en la tasa de recidiva ni en la supervivencia y la toxicidad hematológica era menor en el grupo de QT oral<sup>32</sup>.

En nuestro trabajo al analizar los datos de los pacientes de cáncer rectal localmente avanzado tratados con RT-QT preoperatoria, aunque de forma retrospectiva, se han comparado dos pautas de RT, dado que ambos grupos eran de similares características; en uno la dosis total de RT era 4140 cGy similar a la descrita por algunos autores,<sup>23,24</sup> aunque con un fraccionamiento diario algo menor (1.8 Gy/d en lugar de 2Gy/d) por el hecho de administrarse concomitantemente con QT, y en el otro, la descrita en el German Rectal Cancer Study Group<sup>21</sup> con 45 Gy a pelvis y 50.4 Gy a tumor rectal. Aunque la tasa de RCP era mayor en el grupo de dosis más elevada, la diferencia no era significativa (25% vs 12.5%  $p=0.22$ ). También los pacientes se trataban con dos esquemas de QT, uno oral con Tegafur+Lederfolin y otro con 5-FU en infusión continua, sin que tampoco las diferencias en la RCP fueran significativas (14.5% vs 25%  $p=0.73$ ). En el análisis de la frecuencia y patrón de recidiva tampoco se observaron diferencias entre las distintas pautas de tratamiento. Estos datos son concordantes con lo publicado por otros autores.

Cuando se analizaban factores que pudieran tener influencia en la supervivencia ninguno resultaba significativo, aunque la mayor diferencia se encontraba entre el grupo con RCP (respuesta completa patológica) y el que no conseguía RCP (87.5% vs 69.8%  $p=0.36$ ). En la literatura se encuentran series en que si se objetiva mejor supervivencia y disminución de las tasas de recidiva en aquellos pacientes con desaparición completa del tumor con tratamiento preoperatorio<sup>33,34</sup>.

En un trabajo reciente<sup>35</sup> se describía que aquellos pacientes que tenían ganglios infiltrados por el tumor en la pieza quirúrgica (pN+) después de RT/QT preoperatoria tenían peor pronóstico, con mayor tasa de recidiva local y de metástasis a distancia. En nuestra serie hemos analizado también este parámetro sin evidenciar diferencia evolutiva entre los pacientes con pN+ y pN-.

Uno de los beneficios esperados del tratamiento neoadyuvante es aumentar la posibilidad de preservar el esfínter anal al conseguir que la reducción tumoral permita realizar mayor número de resecciones anteriores bajas en lugar de amputaciones abdomino-perineales. En nuestros pacientes se pudo realizar una cirugía menor que la inicialmente prevista por el cirujano en el 15.3% y fue mayor en 2.4%. En una revisión sistemática de 4596 pacientes se concluye que, aunque en la mayoría de trabajos no se consigue, no hay evidencia definitiva para afirmar o rebatir si se puede o no incrementar la preservación del esfínter<sup>36</sup>. En una reciente revisión Cochrane realizada para determinar si RT preoperatoria mejora el resultado en pacientes con

cáncer rectal localmente avanzado en la que se analizan 19 estudios de RT preoperatorio vs cirugía y 9 de RT preop vs otro tratamiento neoadyuvante o adyuvante, se concluye que o aumenta la preservación esfínter<sup>37</sup>. En la misma también se corrobora que la RT/QT preoperatoria aumenta el beneficio en control local y mortalidad general.

La toxicidad en nuestros pacientes era escasa y el cumplimiento del tratamiento muy elevado, datos similares a los encontrados en otros estudios<sup>21</sup>.

### CONCLUSIÓN

El tratamiento con radio-quimioterapia preoperatoria ha demostrado conseguir una alta tasa de control locoregional en cáncer de recto localmente avanzado. La tolerancia es buena con una tasa de toxicidad aguda baja y muy buen cumplimiento del tratamiento, datos que se corroboran en nuestra serie. Sin embargo un importante porcentaje de pacientes sigue presentando recaída a distancia por lo que se deben ensayar nuevos esquemas de tratamiento sistémico que incrementen la erradicación de micrometástasis con el fin de mejorar la supervivencia. En nuestros pacientes, con un seguimiento prolongado, la tasa de recidiva local era 10.85% y la de metástasis a distancia 23.52%. El porcentaje de casos que consiguen respuesta completa patológica es elevado y, aunque sin significación estadística, presentan una mayor supervivencia global (87.5% vs 69.8%  $p=0.36$ ). No se evidencia ninguna diferencia evolutiva entre los grupos que reciben dosis diferente de radioterapia ni entre los que reciben esquema de quimioterapia oral o en infusión iv continua.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Minsky BD, Mies C, Recht A, et al. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. Patterns of failure and survival. *Cancer* 1988; 61:1408-1416.
2. Fisher B, Wolmark N, Rockette H et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21-29.
3. Douglas HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ, et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986; 315:1294-1295.
4. 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.
5. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264:1444-1450.
6. Kollmorgen CF, Meagher AP, Wolf BG et al. The long term effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function. *Ann Surg* 1994; 220:676-682
7. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:638-646.
8. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomized trials. *Lancet* 2001; 358: 1291-1304.
9. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336:980-987.
10. Camma C, Giunta M, Fiorica F et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 284:1008-1015.
11. Valentini V, Coco C, Cellini N et al. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:1067-1075.
12. Janjan NA, Crane CN, Feig BW et al. Prospective trial of preoperative concomitant boost radiotherapy with continuous infusion 5-Fluorouracil for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:713-718.

13. Bosset JF, Magnin V, Maingon P, et al. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: Long term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:323-327.
14. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: The Lyon R0-04 phase II trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1119-1124.
15. Crane CH, Skibber JM, Birnbaum EH et al. The addition of continuous infusion 5-Fu to preoperative radiation therapy increases tumor response, leading to increased sphincter preservation in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:84-89.
16. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-4625.
17. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al for EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006 ;355 :1114-1123.
18. Galandiuk S, Wieand HS, Moertel CG et al. Patterns of recurrente alter curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174:27-32.
19. Wiig JN, Larsen SG, Giercksky KE. Operative treatment of locally recurrent rectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 2005;165:136-147.
20. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Mar 1;92(5):388-96.
21. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731-1740.
22. Marsh PJ, James RD, Schofield PF. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma: results of a prospective randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1205-1214.
23. Reis-Neto JA, Quilici FA, Reis JA Jr. A comparison of nonoperative vs preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. A 10-year randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1989;32(8):702-710.
24. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of rectum. *Lancet* 1996;348(9042):1610-1614.
25. Smalley SR, Benedetti J, Williamson S et al. Phase III trial of fluorouracil based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3542-3547.
26. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006; 24:2059-2064.
27. Diaz-González JA, Calvo FA, Cortes J et al. Preoperative chemoradiation with oral tegafur within a multidisciplinary therapeutic approach in patients with T3-4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1378-1384.
28. Fernandez-Martos C, Aparicio J, Bosch C et al. Preoperative uracil/tegafur and concomitant radiotherapy in locally advanced rectal cancer: updated results with 5-year follow-up. *J Clin Oncol* 2006;24 (suppl):3593-3597.
29. A phase II study of capecitabine and concomitant boost radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3593-3598.
30. De Paoli A, Chiara S, Luppi G et al. Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer : a multicentric phase II study. *Ann Oncol* 2006; 17:246-251.
31. Das P, Lin EH, Bhatia S et al. Preoperative chemoradiotherapy with Capecitabine versus protracted infusión %-Fluorouracil for rectal cancer: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(5):1378-1383.
32. De la Torre A, García-Berrocal MI, Arias F et al. Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: randomized trial comparing oral Uracil and Tegafur and oral Leucovorin vs intravenous 5-Fluorouracil and Leucovorin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(1):102-110.
33. García-Aguilar J, Hernández de Anda E, Sirivongs P et al. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003;46(3):298-304.
34. Wiig JN, Larsen SG, Dueland S, et al. Clinical outcome in patients with complete response (pT0) to preoperative irradiation/chemo-irradiation operated for locally advanced or locally recurrent rectal cancer. *J Surg Oncol* 2005; 92(1):70-75.
35. Bujko K, Michalski W, Kepka L, et al. Association between pathologic response in metastatic lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy and risk of distant metastases in rectal cancer: an analysis of outcomes in a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(2):369-377.
36. Bujko K, Kepka L, Michalski W et al. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo) therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomized trials. *Radiother Oncol* 2006; 80(1):4-12.
37. Wong RK, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2).