

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Radioquimioterapia preoperatoria en cáncer de recto: resultados iniciales

Drs. ERNESTO MELKONIAN T, VÍCTOR VILLAR M, HUGO PARADA L, HORACIO DÍAZ B, GONZALO CAMPAÑA V, PATRICIO OPAZO S, RODRIGO CASTILLO K, JAIME CASTILLO K, JUAN MOLLO A, ALBERTO AGUAYO B

Servicio de Cirugía, Hospital del Salvador, Departamento de Cirugía, Universidad de Chile

RESUMEN

El cáncer de recto localmente avanzado sigue presentando el desafío de la recidiva local. La radioquimioterapia preoperatoria ha demostrado disminución del tamaño tumoral y a veces desaparición de éste, sumada a menor recidiva local. Nuestro objetivo fue evaluar el uso de radioquimioterapia preoperatoria para pacientes con cáncer de recto localmente avanzados en nuestro medio. Se estableció un protocolo prospectivo para pacientes con cáncer de recto etapas II y III. Se administró 5FU 600 mg/m² la 1^a y 5^a semanas y 300 mg/m² la 2^a, 3^a y 4^a semanas, asociada a radioterapia de 4.500 cGy por 5 semanas. Después de 6 semanas se realizó la cirugía resectiva, completándose en el postoperatorio 6 ciclos de 5FU con Leucovorina. Entre abril de 1999 y agosto de 2001 se trataron 20 pacientes. Complicaciones graves de la radioquimioterapia ocurrieron en dos pacientes (10%). No hubo complicaciones intraoperatorias, las postoperatorias ocurrieron en 7 casos y falleció un paciente por una bronconeumonía. En el estudio histológico de la pieza operatoria se comprobó desaparición del tumor en tres pacientes (15,7%). En una mediana de seguimiento de 15 meses no se ha detectado recidiva local.

PALABRAS CLAVES: **Cáncer de recto, radioquimioterapia preoperatoria**

SUMMARY

Local recurrence is the main problem with locally advanced rectal cancer. Preoperative radiochemotherapy has been shown to decrease tumor size with subsequent lower incidence of local recurrence. Our goal was to evaluate the use of preoperative radiochemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. A prospective protocol was established for patients with stage II and stage III rectal cancer. They received 600 mg/m² 5 FU on weeks 1 and 5 and 300 mg/m² 5-FU on weeks 2, 3 and 4 associated to 4500 cGy for 5 weeks. After 6 weeks surgical resection was done followed by 6 cycles of 5-FU with leucovorin. From April 1999 to August 2002, 20 patients received this treatment. Severe complications were seen in 2 patients (10%). There were no intraoperative complications. Postoperative complications were found in 7 cases and 1 patient died due to broncopneumonia. Histologic exam of the surgical specimen revealed complete tumor disappearance in 3 patients (15.7%). At 15 months of median follow-up, no local recurrences have been found.

KEY WORDS: **Rectal cancer, preoperative radiochemotherapy**

INTRODUCCIÓN

El cáncer de recto localmente avanzado sigue presentando el desafío de la recidiva local, la que implica una difícil terapéutica, con limitados resultados y una pobre calidad de vida. La radioterapia usada inicialmente postoperatoria demostró una disminución del riesgo de recidiva local,¹ sin embargo, su aplicación en el preoperatorio ha presentado ventajas como menor recidiva,² con mayor efectividad al actuar sobre tejidos bien irrigados indemnes, menor morbilidad y a la vez evita el retraso en su uso postoperatorio si hay retardo de cicatrización perineal.³

Por su parte, la quimioterapia sensibiliza la respuesta de la radioterapia⁴ habiéndose logrado en su combinación preoperatoria disminución del tamaño y etapa del tumor, lo que ha aumentado las cifras de reseccabilidad⁵ e, incluso, ha permitido en algunos casos respuestas completas del tumor.⁶⁻⁹

Con el fin de evaluar los resultados de la aplicación de radioquimioterapia (RQT) preoperatoria en nuestro medio, establecimos un protocolo prospectivo para pacientes con cáncer de recto localmente avanzados, presentando en esta comunicación los resultados iniciales de morbilidad y recidiva local.

MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyen en un protocolo prospectivo todos los pacientes portadores de cáncer de recto (tumores hasta 15 cm del margen anal) en etapas II y III (T3, T4, N+, M0) que consultan entre abril de 1999 y agosto de 2001. A todos los pacientes se les realizó una rectosigmoidoscopia (RSC), para medir la distancia del tumor desde los márgenes del ano y obtener biopsia que confirmara un adenocarcinoma, una colonoscopia, radiografía de tórax, antígeno carcinoembrionario (CEA), perfil sanguíneo con albuminemia, TAC abdominal y pelviano y en los últimos 4 pacientes endosonografía rectal. Estos últimos dos exámenes permitieron establecer el compromiso local del tumor. Todos los pacientes fueron presentados a un Comité Oncológico multidisciplinario para decidir su inclusión en el protocolo. Se administró un esquema preoperatorio de quimioterapia con infusión continua de 5-FU durante 5 semanas a dosis de 600 mg/m² la 1ª y 5ª semana y 300 mg/m² la 2ª, 3ª y 4ª semanas, asociada a radioterapia de 4.500 cGy durante esas 5 semanas.

Se realizó cirugía resectiva a las 6 semanas de terminado el tratamiento coadyuvante.

En caso de resección anterior de recto, ésta se

realizó con técnica de doble grapadora y se protegió la anastomosis con ileostomía en asa en tumores bajo los 10 cm, casos en los que se realizó además resección total del mesorrecto. En los pacientes con operación de Miles se dejó drenaje tipo redón en la pelvis, los que se abocaron por abdomen, dejando en los últimos 2 pacientes un colgajo pediculado de epiplón, sin drenaje en la pelvis.

Posterior a la cirugía, una vez cicatrizadas las heridas, se completó el tratamiento con quimioterapia basada en 450 mg/m² de 5 FU y 20 mg/m² de Leucovorina por 5 días cada 28 días por 6 ciclos. Se realizó seguimiento clínico y con CEA cada 2 meses por 2 años y luego semestral por 3 años, y colonoscopia anual. En caso de sospecha clínica de recidiva o ascenso de CEA se realizó estudio de diseminación. Se consideró como recidiva local la confirmación histológica de una lesión sospechosa clínicamente o por imágenes.

RESULTADOS

Se analizaron en este estudio 20 pacientes, siendo 12 hombres. La edad promedio fue de 63,3 años (rango: 36-86). La altura promedio del tumor fue de 7,5 cm. Fueron clasificados preoperatoriamente como etapa II y III, 15 y 5 pacientes, respectivamente.

La diferenciación histológica fue bien o moderadamente diferenciada en 17 pacientes y mal diferenciada sólo en 3.

Complicaciones graves de la quimiorradioterapia preoperatoria ocurrieron en dos pacientes (10%): un síndrome hemolítico urémico con insuficiencia renal aguda, que requirió suspensión de la quimioterapia al 5º ciclo y una neutropenia febril por lo que se suspendió la terapia al 2º ciclo.

Se practicó operación de Miles a 10 pacientes (uno con colectomía total por poliposis familiar) y resección anterior a 10 pacientes (siete con ileostomía de protección y dos tipos Hartmann) (Tabla 1). No hubo complicaciones intraoperatorias, así como tampoco dificultades técnicas atribuibles a la radioterapia.

Complicaciones postoperatorias ocurrieron en siete pacientes (35%), siendo la más frecuentes la infección de herida operatoria en 5 casos (3 perineales), y la infección urinaria en 3 casos. Complicaciones graves ocurrieron sólo en dos pacientes (10%): una peritonitis por dehiscencia de sutura a pesar de ileostomía, realizándose colostomía del cabo proximal y una evisceración asociada a bronconeumonía, siendo este último paciente el único fallecido en el postoperatorio. (Mortalidad operatoria: 5%).

Tala 1
OPERACIONES PRACTICADAS

<i>Operación</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Operación de Miles	10 (1 asociado a colectomía total por poliposis familiar)	50
Resección anterior+ileostomía	7	35
Resección anterior	1	5
Tipo Hartman	2	10
Total	20	

El estudio histológico de la pieza operatoria demostró ausencia de tumor en 3 pacientes (15,7%) y un solo paciente presentó una disminución parcial de estadio.

Al momento de esta comunicación, 6 pacientes completaron su quimioterapia postoperatoria, 9 están en tratamiento, 3 fueron excluidos por patología asociada y una paciente fue excluida por tener 86 años y respuesta completa del tumor.

En una mediana de seguimiento de 15 meses, no se ha comprobado recidiva local. Una paciente falleció por metástasis hepáticas 2 años después de la cirugía (T3NoMo) con tratamiento complementario completo y dos pacientes fallecieron luego del 4º ciclo de quimioterapia postoperatoria (uno por hemorragia digestiva alta masiva y otro por bronconeumonía), sin evidencias de recidiva tumoral.

DISCUSIÓN

En los últimos años se han intentado avances en disminuir la recidiva local y a distancia del cáncer de recto. Han sido un aporte el lograr resecciones con márgenes laterales sanos así como la resección total del mesorrecto en cáncer de recto bajo,¹⁰ sin embargo, las cifras de recidiva local no han bajado lo suficiente sólo con cirugía.

El uso de radioterapia inicialmente postoperatoria, con la ventaja de ser aplicada según el resultado histopatológico de la pieza operatoria¹ y luego de estudios con radioterapia preoperatoria, la que permite actuar sobre tejidos mejor oxigenados, libres de cirugía, han demostrado menores cifras de falla local, logrando trabajos como el de Gerard bajar la recidiva local a 5 años de 30 a 15% con radioterapia preoperatoria *versus* cirugía sola.² Otros estudios con radioterapia preoperatoria, han demostrado menor recidiva local que en su uso postoperatorio (Fryckholm: 13 *vs* 22%, respectivamente)¹¹ e incluso algunos, una mejor sobrevida,¹²

y acompañadas de menor morbilidad, especialmente referidas a obstrucción intestinal.³

Al agregar quimioterapia postoperatoria disminuye la mortalidad por cáncer en hasta 35%.¹³ Finalmente, la combinación de quimio y radioterapia preoperatoria ha permitido en series hacer reseccables tumores que no lo eran,^{5,9} disminuir el riesgo de metástasis hepáticas,¹⁴ y las cifras de linfonodos comprometidos,^{5,6} tendiendo a bajar la etapa tumoral,⁵ e incluso, logrando en porcentajes variables la desaparición completa del tumor.⁶⁻⁹ A su vez, varios autores^{6,7,15-17} utilizando radioquimioterapia preoperatoria, han logrado bajar las cifras de recidiva local a valores entre 0 y 10% en medianas de seguimiento de 20 a 25 meses, estando pendientes aún los valores a más largo plazo. Los resultados de sobrevida están siendo estudiados en grandes series cooperativas como la Organización Europea para Estudio del Cáncer (ERTC) fase III y la NSABBP en Norteamérica.

Se han utilizado varios esquemas de RQT preoperatoria siendo el más habitual el de 5FU a dosis al menos de 350 mg/m² y LV 10 ó 20 mg/m² la 1ª y 5ª semanas de radioterapia, la que se da a 4.500 cGy. En nuestra serie se usó quimioterapia por 5 semanas asociada a la radioterapia y sólo 2 pacientes debieron suspenderla por morbilidad de la quimioterapia demostrando una tolerancia del 90%, incluso, uno de estos pacientes completó su quimioterapia después de la cirugía. Respecto a la cirugía, ésta no presentó mayor dificultad técnica, ni hubo morbilidad intraoperatoria, descartando los temores de que la radioterapia dificultaría la disección por la alteración tisular, siendo importante realizar la cirugía, luego de 4 a 6 semanas. Respecto a la técnica quirúrgica, ha habido una tendencia en nuestra experiencia a disminuir la operación de Miles a expensas de la resección anterior. Sin embargo, a pesar de la RQT preoperatoria y series que muestran una disminución de la etapa y un ascenso del tumor, nuestra planificación quirúrgica preoperatoria no varió luego de la terapia. Creemos que el uso de endosonografía rectal, técnica que utilizamos sólo en los últimos 4 casos complementada con la TAC, permite etapificar con mayor precisión la profundidad tumoral y presencia de adenopatías y junto con la RSC evaluar la respuesta a la RQT.

La respuesta completa tumoral a la RQT preoperatoria, no sorprende ya, sumándose este resultado a otras series con cifras entre el 4 y 27%.⁷ En ocasiones, esta desaparición tumoral o su importante disminución, significó en nuestra serie dificultad en establecer el límite inferior de corte en la resección anterior.

La importancia de esta respuesta completa ha sido planteada en algunas series como estableciendo un mejor pronóstico que para los pacientes que no han respondido a la RQT.¹⁸

La morbilidad postoperatoria no difiere mayormente de las series sin o con RQT, confirmándose una tendencia a algo mayor tasa de infección de herida perineal.^{3,2} De las 2 complicaciones graves, ninguna sería atribuible directamente a la RQT.

Respecto a la quimioterapia postoperatoria, ésta ha sido utilizada sólo en algunas series.^{7,12,18,19} siendo probable que su indicación se haga en forma más selectiva. En nuestra serie 4 pacientes no recibieron esta terapia por morbilidad postoperatoria persistente y uno por edad avanzada y ausencia del tumor, luego de radioquimioterapia. Dos pacientes fallecieron durante el 4º ciclo de QT postoperatorio sin haberse demostrado recidiva tumoral planteando una interrogante sobre la influencia de la morbilidad de esta terapia en el desenlace de esos pacientes.

Finalmente, no ha habido signos de recidiva local en toda la serie, resultado promisorio y comparable con otros autores¹⁵ aunque el seguimiento es aún corto, y sólo un paciente falleció por enfermedad metastásica.

En conclusión, este esquema de RQT preoperatoria para cáncer de recto localmente avanzado es bien tolerada, no plantea mayores dificultades técnicas ni morbimortalidad quirúrgica. Se ha logrado una respuesta total del tumor en cerca del 15% de los casos y un excelente control local en el corto plazo. La sobrevida deberá analizarse al largo plazo y esperando también los resultados de las grandes series cooperativas. Finalmente, se plantea evaluar críticamente la quimioterapia postoperatoria en cuanto a su uso más selectivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Holyoke ED, Mittelman A, Panahon A *et al*: Gastrointestinal Tumour Study Group). Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985; 312: 1465-72.
- Gerard A, Buyse M, Nordlinger B *et al*: Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. *Ann Surg* 1988; 208: 606-14.
- Ooi BS, Tjandra JJ, Green MD: Morbidities of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for resectable rectal cancer: an over view. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 403-18.
- Vietti T, Eggerding F, Valerioti F: Combined effect of X radiation and 5-fluorouracil on survival of transplanted leukemic cells. *J Natl Cancer Inst* 1971; 47: 860-65.
- Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N *et al*: Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992; 10: 79-84.
- Landry JC, Koretz MJ, Wood WC *et al*: Preoperative irradiation and fluorouracil chemotherapy for locally advanced rectosigmoid carcinoma: phase I-II study. *Radiology* 1993; 188: 423-6.
- Mehta VK, Poen J, Ford J *et al*: Radiotherapy, concomitant protracted-venous-infusion 5 fluorouracil, and surgery for ultrasound stage T3 or T4 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 52-8.
- Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli MD *et al*: A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum. NSABBP Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 131-9.
- Picciochi A, Coco C, Magistrelli P *et al*: Concomitant preoperative radiochemotherapy in operable locally advanced rectal cancer. 1994; 37(Suppl): s69-s72.
- Heald RJ, Ryall RDH: Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1: 1479.
- Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman MD: Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 564-72.
- Cedermark B, Johansson H, Rutquist E *et al*: The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. *Cancer* 1995; 75: 2269-75.
- Krook JE, Moertel C, Gunderson L *et al*: Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-15.
- Boulis-Wasif S, Gerard A, Loygue J *et al*: Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery. *Cancer* 1984; 53: 1811-8.
- Grann A, Minsky B, Cohen A *et al*: Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low dose leucovorine, and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 515-22.
- Chari RS, Tyler DS, Anscher MS *et al*: Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995; 221: 778-87.
- Rich TA, Skibber JM, Ajani JA *et al*: Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1025-9.
- Janjan NA, Abbruzzese J, Pazdur R *et al*: Prognostic implications of response to preoperative infusion chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999; 51: 153-60.
- Minsky B, Cohen A, Enker W *et al*: Preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorine, and concurrent radiation therapy for rectal cancer. *Cancer* 1994; 73: 273-8.