

RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA EN CÁNCER DE RECTO

MARÍA CONSUELO FIGUEROA R, JOSÉ B BRICEÑO L, DANIA L PUERTA R, WENDY DEL VALLE HURTADO M, NÉSTOR O SÁNCHEZ CH, ANTONIO IVO RODRÍGUEZ G, PEDRO J CASTILLO R

SERVICIO DE RADIOTERAPIA DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS CARACAS, VENEZUELA
TRABAJO GANADOR PREMIO DR. FERNANDO RODRÍGUEZ MONTALVO. 2014.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la respuesta patológica completa en pacientes con adenocarcinoma de recto tratados mediante radioterapia y quimioterapia preoperatoria. **MÉTODO:** Se realizó una investigación retrospectiva y explicativa, evaluando la respuesta a la radioterapia y quimioterapia preoperatoria en pacientes con adenocarcinoma de recto, estadios I, II y III, durante los años 2006 al 2014. La muestra estuvo conformada por 46 pacientes. **RESULTADOS:** Se clasificaron en 4 grupos de respuesta patológica, obteniendo que un 52,17 % tuvo una respuesta completa (24 pacientes), respuesta moderada 15,21 % (7 pacientes), 6,53 % respuesta mínima (3 pacientes) y 26,09 % respuesta pobre (12 pacientes). **CONCLUSIONES:** En este estudio se evidenció que más del 50 % de los pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia preoperatoria demostraron tener una respuesta patológica completa, pudiendo ello dar la posibilidad en un futuro, que los pacientes con adenocarcinoma de recto puedan ser tratados con este esquema de tratamiento y un grupo muy seleccionado de ellos entrar en un período de observación.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, recto, adenocarcinoma, tratamiento, preoperatorio, radioterapia, quimioterapia, respuesta.

SUMMARY

OBJECTIVE: To determine complete pathological response in patients with rectal adenocarcinoma diagnostic treated with pre-surgical radiotherapy and chemotherapy. **METHOD:** A retrospective and explicative investigation was performed, in order to evaluate pathological response to pre-surgical radiotherapy and chemotherapy in the patient's with rectal adenocarcinoma classified how stage I, stage II and stage III, during the years 2006- 2014. The sample was represented by 46 patients. **RESULTS:** The patients were sub-classified in 4 groups according to their pathological response. 52.17 % showed complete response (24 patients), 15.21 % showed moderate response (7 patients), 6.53 % exhibit minimal response (3 patients) and 26.09 % showed poor response (12 patients). **CONCLUSIONS:** This study proves that more than 50 % of the patient treated with pre-surgical radiotherapy and chemotherapy showed complete a pathological response, raising the possibility for future patients with rectal adenocarcinoma to be treated with this treatment scheme and for a much selected group of these patients to enter and observation period.

KEY WORDS: Cancer, rectum, adenocarcinoma, treatment, pre-surgical, radiation therapy, chemotherapy, response.

Recibido: 12/10/2014 Revisado: 11/11/2014

Aceptado para publicación: 7/11/2014

Correspondencia: Dra. María C Figueroa. Hospital de

Clínicas Caracas, Servicio de Radioterapia. Av. Panteón con Alameda San Bernardino. Tel:+584141435531.

E-mail: mariaconsuelo29@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más comunes en Venezuela y lleva una carga significativa en la mortalidad y la morbilidad de nuestros pacientes, su incidencia para el año 2011 fue de 1 604 casos en hombres y 1 612 casos en mujeres. Se reportaron un total de 822 muertes en hombres y 812 en mujeres por cáncer de colon, recto y ano. Actualmente ocupa el cuarto lugar de las patologías oncológicas en nuestro país ⁽¹⁾. El tratamiento del cáncer de recto ha sufrido un cambio dramático en la última década. Hasta hace poco la cirugía se había mantenido como la modalidad de tratamiento primario, sin embargo, una proporción significativa de pacientes desarrollaron recurrencia local de la enfermedad tras la resección fue de (20 % a 50 %) ⁽²⁾.

Aunque la terapia adyuvante pre y posoperatoria pueden ser eficaces, ha habido una importante tendencia reciente hacia un mayor uso de radioterapia neoadyuvante ⁽²⁾.

Los pacientes con enfermedad temprana son tratados con cirugía teniendo un buen pronóstico, sin embargo, un número importante de pacientes son diagnosticados como una enfermedad locorregional avanzada. En dichos pacientes, el paradigma establecido de tratamiento en países occidentales es la radioterapia concurrente con quimioterapia neoadyuvante para mejorar el control local y aumentar las posibilidades de resección curativa. La cirugía después de la radio-quimioterapia concurrente se ofrece a todos los pacientes, a menos que no cumplan con los criterios para este esquema de tratamiento ⁽³⁾.

Un número de ensayos clínicos han demostrado que casi el 30 % de los pacientes pueden tener una respuesta clínica completa después de la radio-quimio concurrencia preoperatoria. Esta se define como la ausencia de tumor residual clínicamente detectable. La cirugía curativa

posterior a tratamiento preoperatorio y el análisis de la muestra extraída, evidencian que en algunos de estos pacientes, se puede producir una respuesta patológica completa, en donde no hay evidencia de células tumorales ⁽³⁾.

La cirugía curativa después de radio-quimio concurrencia preoperatoria es la norma de tratamiento en países occidentales. La cirugía del cáncer de recto puede estar asociada con una alta morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes de edad avanzada. Parece razonable preguntarse si la cirugía es realmente necesaria en aquellos pacientes que tienen una respuesta clínica completa a esta terapia preoperatoria ⁽³⁾.

Teniendo presente estas observaciones, la utilización de radioquimioterapia preoperatoria, prolongan la supervivencia de los pacientes con cáncer de recto. Basados en las publicaciones sobre experiencias de otros investigadores en el empleo de esta terapia, se plantea en este trabajo el problema de determinar a través de la investigación, la respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de recto tratados mediante radioquimioterapia preoperatoria.

La utilización de radioquimioterapia preoperatoria se constituiría en un aporte muy útil no solo para el mejoramiento de la sobrevida de estos pacientes, sino como herramienta para estudios posteriores y de esta manera fomentar el uso de un enfoque preoperatorio radical en el tratamiento de esta enfermedad y para establecer las posibilidades de un tratamiento único de esta combinación obviando la cirugía en casos muy seleccionados.

ANTECEDENTES

El estudio llamado “Adopción de la radioterapia preoperatoria del cáncer rectal 2000-2006: una vigilancia, epidemiología y resultados finales *patrones-of-care study*”, en cuyos autores Mak RH, y col., ⁽⁴⁾ evaluaron el uso de la radioterapia preoperatoria después de la presentación de los resultados del estudio alemán y se examinó el impacto de los factores

tumorales y socio-demográficos en la aceptación de la radioterapia preoperatoria. En total, fueron sometidos 20 982 pacientes a resección quirúrgica con tumores T3-T4 y/o adenocarcinoma de recto con ganglios positivos diagnosticados entre 2000 y 2006. Se analizaron las tendencias en el uso preoperatorio de radioterapia antes y después de la publicación de los resultados del estudio alemán. También se realizó una regresión logística para identificar factores asociados con la recepción de la radioterapia preoperatoria. Entre los pacientes tratados con radioterapia, la proporción de pacientes tratados de forma preoperatoria aumentó de 33,3 % en 2000 al 63,8 % en 2006 después de ajustar por edad, género, etnia, estado civil, educación, el estadio tumoral, ganglionar, tamaño y grado del tumor. Hubo una asociación significativa entre el año después del diagnóstico y un aumento en el uso preoperatorio de radioterapia (*odds ratio* ajustado 1,26 / y aumento; intervalo de confianza 95 % 1,23 a 1,29). Cuando se compararon los años antes y después de la publicación del estudio alemán (2000-2003 vs. 2004-2006), los pacientes eran más propensos a recibir radioterapia preoperatoria que radioterapia posoperatoria en el año 2004-2006 (*odds ratio* ajustado 2,35; IC del 95 %, 2,13-2,59). En el análisis multivariado, los pacientes mayores, que eran mujeres y que residían en condados con niveles educativos más bajos habían disminuido significativamente las probabilidades de haber recibido radioterapia preoperatoria. Concluyeron que después de la publicación del estudio alemán de referencia, se había extendido una rápida adopción de la radioterapia preoperatoria para el cáncer rectal localmente avanzado, sin embargo, la radioterapia preoperatoria pudo estar subutilizada en ciertos grupos socio-demográficos⁽⁴⁾.

Un estudio que lleva por nombre “Quimio-radioterapia preoperatoria en comparación con radioterapia sola para los estadio II y III del cáncer rectal resecable”, cuyos autores De

Caluwé L y col.,⁽⁵⁾ refieren que la radioterapia preoperatoria disminuye la tasa de recidiva local y mejora la supervivencia en la etapa II y III en pacientes con cáncer rectal. Realizaron búsquedas en el registro de ensayos controlados, *Web of science*, *embase.com* y *Pubmed* desde el año 1975 hasta junio de 2012. También realizaron una búsqueda manual en *Ann Surg*, *Arch Surg*, *Cáncer*, *J Clin Oncol*, *Int J Biol Phys Radiation Oncology* y las actas de *ASTRO* (*American Society For Radiation Oncology*), *ECCO* (*European Cancer Organisation*) y *ASCO* (*American Society of Clinical Oncology*) desde 1990 hasta junio de 2012. Los parámetros primarios fueron la supervivencia global (SG) a los 5 años y la tasa de recidiva local (RL) a los 5 años. Los parámetros secundarios incluyeron supervivencia libre de enfermedad (DFS) a los 5 años, la tasa de metástasis, la tasa de respuesta patológica completa, tasa de respuesta clínica, la tasa de preservación del esfínter, la toxicidad aguda, la mortalidad, morbilidad posoperatoria y la tasa de fuga anastomótica. Los parámetros de resultados se resumieron mediante el *odds ratio* (OR) y los intervalos de confianza asociados del 95 % (IC). Se identificaron e incluyeron meta-análisis de cinco ensayos. Desde uno de los ensayos incluidos se informaron solo los datos preliminares. La adición de quimioterapia a la radioterapia preoperatoria aumentó significativamente la toxicidad aguda grado III y IV (OR 1,68 a 10, P = 0,002), mientras que no se observaron diferencias en la tasa de fuga anastomótica. En comparación con la radioterapia preoperatoria sola (RT), la radio-quimio concurrencia preoperatoria (CRT) aumentó significativamente la tasa de respuesta patológica completa (OR 2,12 a 5,84, P < 0,00001), aunque esto no se tradujo en una tasa de preservación del esfínter superior (OR 0,92 a 1,30, P = 0,32). La incidencia de recidiva local a los 5 años fue significativamente menor en el grupo de CRT en comparación con la

RT sola (OR 0,39 hasta 0,72, $P < 0,001$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SSE (OR 0,92 a 1,34, $P = 0,27$) o SG (OR 0,79 a 1,14, $P = 0,58$) a los cinco años. Concluyeron que al comparar la RT preoperatoria sola con la CRT preoperatoria, mejora la respuesta patológica y mejora el control local de la etapa irresectable II y III del cáncer rectal, pero no beneficia la DFS o la SG. Sauer R y col.,⁽⁶⁾ en el estudio “quimio-radioterapia preoperatoria vs., posoperatoria para cáncer de recto localmente avanzado: resultados del ensayo alemán aleatorizado fase III CAO/ARO/AIO-94, después de una mediana de seguimiento de 11 años” señalaron que el propósito de la CRT se ha establecido como el tratamiento estándar para el cáncer de recto localmente avanzado después de los primeros resultados del grupo de trabajo CAO/ARO/AIO-94 del grupo de oncología, cirugía y radioterapia de la sociedad alemana del cáncer. El ensayo, publicado en el año 2004 mostró una mejor tasa de control local. Sin embargo, después de una mediana de seguimiento de 46 meses, ningún beneficio de supervivencia pudo ser mostrado. En este estudio presentaron los resultados a largo plazo, con una mediana de seguimiento de 134 meses. Fueron 823 pacientes evaluados, con estadios II a III de cáncer rectal. Se asignaron al azar con CRT preoperatoria a base de 5 Fluoruracilo (5FU), cirugía de exéresis total del mesorrecto y la quimioterapia con 5FU adyuvante, o el mismo esquema de CRT utilizado después de la operación. Los objetivos secundarios fueron la incidencia acumulada de recidivas locales, a distancia y la DFS. De 799 pacientes, 404 fueron asignados al azar para quimio-radioterapia preoperatoria y 395 a quimio-radioterapia posoperatoria. La SG a los 10 años fue de 59,6 % en el grupo preoperatorio y el 59,9 % en el grupo posoperatorio ($P = 0,85$). La incidencia a los 10 años de recidiva local fue del 7,1 % y del 10,1 % en los pre y posoperatorias respectivamente ($P = 0,048$). No se detectaron

diferencias significativas para los 10 años de metástasis a distancia (29,8 % y 29,6 %, $P = 0,9$) y la DFS. Concluyeron que hubo una mejora significativa en el control local con la quimio-radioterapia preoperatoria; sin embargo, no hubo ninguna diferencia sobre la SG.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de recto estadios I, II y III tratados mediante radio-quimio concurrencia preoperatoria.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar la respuesta según el estadio de presentación de la enfermedad.

Evaluar la repuesta según la dosis total aplicada de radioterapia.

Evaluar la respuesta según el tiempo entre el tratamiento pre-operatorio y el momento de la cirugía definitiva.

MÉTODO

Este estudio fue de cohorte retrospectiva y explicativa, en el cual se sometieron pacientes con cáncer de recto estadio I, II y III, a los efectos de la radioquimioterapia preoperatoria en el Servicio de Radioterapia del Hospital de Clínicas Caracas.

La población a partir de la cual se obtuvo la muestra sujeta a este estudio, estuvo constituida por 51 pacientes con cáncer de recto, estadios I, II y III, que acudieron al Servicio de Radioterapia del Hospital de Clínicas Caracas durante el año 2006 al 2014. La muestra seleccionada fueron 46 pacientes los cuales cumplieron con los criterios de inclusión.

Se incluyeron a pacientes con cáncer de recto tipo adenocarcinoma, estadios I-III que estuvieran en concurrencia con quimioterapia, diagnosticados mediante técnicas histológicas y estudios diagnósticos. Todo ello bajo el

consentimiento informado del paciente. Se excluyeron a pacientes previamente operados, así como los que tenían enfermedad a distancia o historia previa de radioterapia a la pelvis.

PROCEDIMIENTO

Los pacientes se trataron en un acelerador lineal *Trilogy de Varian®*, por técnica de tratamiento conformado (3D) o radioterapia de intensidad modulada (IMRT), con colimador multihojas de 120 láminas, previa realización de TC, en equipo dedicado con mesa plana y sistema especial de láser, para localización y simulación. Se hizo planificación por sistema Eclipse de Varian® y controles diarios por el método de *Portal Vision y OBI (On Board Imagen)*, logrando una dosis entre 4 500 cGy a la pelvis con posterior reducción a la lesión de 5 040- 5 400 cGy o más, en dosis fracción 180 a 200 cGy.

REGISTRO DE DATOS

Uno de los instrumentos de registro de datos en esta investigación fueron las historias clínicas de los pacientes que se encontraron en el servicio de radioterapia del Hospital de Clínicas Caracas, dicho instrumento recolectó datos referidos a la anamnesis, motivo de consulta, enfermedad actual, examen físico funcional así como por aparatos y sistemas, estadificación clínico-patológica, estudios de extensión, entre los cuales se contó con endoscopia digestiva inferior, ecografía transrectal, tomografía computarizada de abdomen y pelvis, radiografía de tórax, perfil hematológico y biopsia posterior a tratamiento.

Los resultados anatomopatológicos fueron recaudados del servicio de anatomía patológica del Hospital de Clínicas Caracas, y fueron obtenidos a través del estudio macroscópico y microscópico de las muestras y la respuesta al tratamiento fue determinada de acuerdo a la clasificación modificada de Ryan y col.,⁽⁷⁾. Todos fueron evaluados por un especialista en

anatomía patológica de dicho servicio.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Se evaluaron las variantes investigadas en una relación porcentual.

RECURSOS

El trabajo se realizó en el Servicio de Radioterapia del Hospital de Clínicas Caracas en colaboración con el Servicio de Anatomía Patológica de dicha institución.

Se contó con los siguientes recursos materiales: *Acelerador lineal Trilogy de Varian®*.

RESULTADOS

En total se estudiaron 51 pacientes con cáncer de recto con estadio I, II y III, se incluyeron en el trabajo 46 pacientes, los cuales fueron tratados mediante radio-quimioterapia de forma preoperatoria durante el período de estudio (diciembre 2006 - junio 2014). Un paciente correspondió al año 2006, cinco pacientes al año 2007, nueve pacientes al año 2008, nueve pacientes al año 2009, ocho al año 2010, tres al año 2011, cinco al año 2012, cinco al año 2013 y uno correspondiente al año 2014. El rango de edad fue de 61-80 años. La mayoría eran hombres 65,21 % (30 pacientes), las mujeres ocuparon solo el 34,79 % (16 pacientes).

En la evaluación preoperatoria la quimioterapia predominantemente utilizada fue la combinación de oxaliplatino más capecitabina en un 78,26 % (36 pacientes), en segundo lugar fue el cetuximab en un 10,88 % (5 pacientes), capecitabina 8,69 % (4 pacientes), la combinación de cetuximab, oxaliplatino y capecitabina en un 2,17 % (1 paciente).

Se clasificaron en 4 grupos de respuesta patológica sobre la base de los resultados anatomopatológicos de acuerdo a la clasificación modificada de Ryan y col.,⁽⁷⁾, obteniendo que un 52,17 % tuvo una respuesta completa (24

pacientes), respuesta moderada 15,21 % (7 pacientes), 6,53 % respuesta mínima (3 pacientes) y 26,09 % respuesta pobre (12 pacientes). En la respuesta completa patológica según los estadios se obtuvo: para el estadio I, de 3 pacientes, 3 presentaron respuesta completa patológica para un 100 %, para el estadio IIA de 8 pacientes, 7 presentaron respuesta completa patológica para un 87,5 %. Para el estadio IIIA de 12 pacientes, 8 presentaron respuesta completa patológica para un 66,6 %, para el estadio IIIB de 15 pacientes, 6 presentaron respuesta patológica completa para un 40 %. Para el estadio IIIC, 8 pacientes no obtuvo respuesta completa patológica en ninguno, para un 0 %. Si englobamos todos los estadios III, tendríamos 35 pacientes de los cuales 14 presentaron respuesta completa patológica para un 40 %.

Al evaluar la respuesta según la dosis total aplicada de radioterapia tenemos que se utilizaron 5 040 cGy en 9 pacientes (19,57 %), 5 400 cGy en 36 pacientes (78,26 %) y una mayor a 5 400 cGy en 1 paciente (2,17 %). De los 9 pacientes que recibieron 5 040 cGy 4 obtuvieron respuesta completa, que representa 44,44 %. En el grupo que recibió 5 400 cGy, que corresponden a 36 pacientes, 19 de ellos presentaron respuesta completa patológica, esto representa 52,77 %. Para un paciente que recibió 5 880 cGy la respuesta fue completa para un 100 %. La cirugía se realizó en todos los pacientes evaluados en esta investigación. Se hizo el cálculo de la intervención quirúrgica en semanas y en relación con la respuesta patológica, observando que de los 46 pacientes evaluados, 11 pacientes, (23,9 %) fueron operados entre la 4ª y 8ª semana posterior a la finalización de la radio-quimioterapia, de estos 11 pacientes presentaron respuesta completa patológica para un 100 %. 10 pacientes (21,7 %), fueron intervenidos entre la 9ª y 12ª semana, de estos 10 pacientes, 7 presentaron respuesta patológica completa, que representa un 70 %. Quince pacientes (32,6 %), fueron intervenidos

entre la semana 13 y la 17, lográndose respuesta completa patológica en 6 pacientes, lo que representa un 35,2 %. Diez pacientes (21,7 %) fueron intervenidos posterior a la 18 semanas. Ninguno de estos pacientes presentó respuesta completa patológica.

DISCUSIÓN

Esta investigación fue diseñada para evaluar la respuesta patológica completa en pacientes con adenocarcinoma de recto, estadios I II y III tratados mediante radioquimioterapia preoperatoria.

En el período de 7 años y 6 meses (diciembre 2006- junio 2014) cubierto por esta investigación, se encontró un total de 51 pacientes con cáncer de recto con estadio I, II y III, de los cuales se incluyeron en el trabajo 46 pacientes. Un paciente correspondió al año 2006, cinco pacientes al año 2007, nueve pacientes al año 2008, nueve pacientes al año 2009, ocho al año 2010, tres al año 2011, cinco al año 2012, cinco al año 2013 y uno correspondiente al año 2014. El rango de edad fue de 61-80 años. La mayoría eran hombres 65,2 % (30 pacientes), las mujeres ocuparon solo el 34,7 % (16 pacientes).

En la evaluación preoperatoria la quimioterapia predominantemente utilizada fue la combinación de oxaliplatino más capecitabina en un 78,2 % (36 pacientes), en segundo lugar fue el cetuximab en un 10,8 % (5 pacientes), capecitabina 8,6 % (4 pacientes), la combinación de cetuximab, oxaliplatino y capecitabina en un 2,1 % (1 paciente).

Vale la pena mencionar que Garajová I y col.,⁽⁸⁾ explican que la quimio-radioterapia concomitante neoadyuvante se ha convertido en un tratamiento estándar de adenocarcinomas rectales localmente avanzados, siendo más efectiva que la terapia adyuvante para reducir la recurrencia local y reducir al mínimo la toxicidad. Para los pacientes con estadio clínico II y III recomiendan el tratamiento neoadyuvante con

radioterapia y quimioterapia basada en 5-FU. Sin embargo, se han integrado nuevos agentes quimioterapéuticos, tales el caso del oxaliplatino. Son dos estudios fases III aleatorizados que han comparado la adición de oxaliplatino (STAR-01), 5-FU o capecitabina. La adición de oxaliplatino semanal aumentó significativamente la toxicidad sin mejorar la respuesta patológica completa o la DFS. Originalmente diseñado como un estudio de dos brazos que compararon la capecitabina con 5-FU, el oxaliplatino fue añadido al protocolo del estudio (conocido como NSABP R-04). Aunque el oxaliplatino tiene ventajas teóricas como agente radiosensible, no se observó ninguna diferencia en los pacientes que recibieron capecitabina con o sin oxaliplatino, 5-FU con o sin oxaliplatino, observando mayor toxicidad en ambos grupos de oxaliplatino.

En el presente estudio se clasificaron en 4 grupos de respuesta patológica sobre la base de los resultados anatomopatológicos de acuerdo a la clasificación modificada de Ryan y col.,⁽⁷⁾ obteniendo que un 52,17 % tuvo una respuesta completa (24 pacientes), respuesta moderada 15,21 % (7 pacientes), 6,53 % respuesta mínima (3 pacientes) y 26,09 % respuesta pobre (12 pacientes). Esto difiere de otras series como demuestra Benzoni E y col.⁽⁹⁾, donde evaluaron el valor predictivo de la respuesta clínica a la terapia neoadyuvante sobre la base de los resultados patológicos obtenidos en pacientes con cáncer de recto tratados mediante radioterapia concurrente con quimioterapia y cirugía. Estudiaron a 58 pacientes con cáncer de recto entre 1994 y 2003, registrándose en un protocolo de quimio-radioterapia neoadyuvante seguida de cirugía. La tasa de respuesta clínica completa correspondió a la tasa de respuesta patológica completa, mientras que la evaluación clínica sobreestimó respuesta parcial y enfermedad estable. Los valores clínicos de respuesta parciales y la enfermedad clínica estable positivos predictivos fueron 92,8 % y 90,9 %, respectivamente, mientras que el valor

clínico de la enfermedad progresiva predictivo negativo fue del 20 %. Concluyeron que los valores predictivos positivos y negativos, en particular para la respuesta parcial y enfermedad estable, de la evaluación clínica de la respuesta a la quimio-radioterapia no eran lo suficientemente altos como para considerar la evaluación clínica y lo suficientemente precisos para tomar decisiones de tratamiento.

Habr-Gama A y col.⁽¹⁰⁾ evaluaron la respuesta clínica después de la quimio-radioterapia neoadyuvante para el cáncer de recto distal, donde refieren que el tratamiento multimodal del cáncer de recto, con la combinación de radioterapia, quimioterapia y cirugía se ha convertido en el método preferido para el cáncer de recto localmente avanzado. El uso de la quimio-radioterapia neoadyuvante ha dado lugar a la reducción de la toxicidad, del tumor y la reducción de grado, más la posibilidad de la preservación del esfínter y mejorar así los resultados funcionales. Comentan que una proporción de pacientes tratados con neoadyuvancia pueden en última instancia, desarrollar una respuesta clínica completa. El tratamiento de estos pacientes con respuesta clínica completa sigue siendo controvertido y se han propuesto varios enfoques incluyendo la resección radical, resección local transanal, y la observación sola sin necesidad de cirugía inmediata. Las recurrencias son diagnosticadas mediante las evaluaciones clínicas y con frecuencia susceptibles de procedimientos de rescate.

En el presente trabajo la respuesta patológica completa según los estadios obtuvo: para el estadio I, de 3 pacientes, 3 presentaron respuesta completa patológica para un 100 %, para el estadio IIA de 8 pacientes, 7 presentaron respuesta completa patológica para un 87,5 %. Para el estadio IIIA de 12 pacientes, 8 presentaron respuesta completa patológica para un 66,6 %, para el estadio IIIB de 15 pacientes, 6 presentaron

respuesta patológica completa para un 40 %. Para el estadio IIIC, 8 pacientes no presentaron respuesta completa patológica en ninguno, para un 0 %. Si englobamos todos los estadios III, tendríamos que, 35 pacientes de los cuales 14 presentaron respuesta patológica completa para un 40 %.

Habr-GamaAy col.⁽¹¹⁾ evaluaron la correlación entre la etapa final y la supervivencia de pacientes con cáncer de recto distal, independientemente de la etapa inicial de la enfermedad. Doscientos sesenta pacientes con cáncer de recto distal (0 cm-7 cm del margen anal) adenocarcinoma rectal considerados resecables fueron tratados por el CRT neoadyuvante con 5-FU y leucovorina, más 5 040 cGy. Los pacientes con respuesta clínica incompleta 8 semanas después de la finalización de la CRT fueron tratados mediante resección quirúrgica radical. Los pacientes con respuesta clínica completa fueron observados. La SG y la DFS fueron comparadas de acuerdo a las curvas de Kaplan-Meier y *log-rank* pruebas de acuerdo a la etapa final. Setenta y un pacientes (28 %) mostraron una respuesta clínica completa (etapa clínica 0). 179 pacientes mostraron respuesta clínica incompleta y fueron tratados con cirugía. En 22 de estos pacientes (9 %), el estudio anatomopatológico reveló pT0N0M0 (p0 etapa), 59 pacientes (22 %) en estadio I, 68 pacientes (26 %) en estadio II y 40 pacientes (15 %) en estadio III de la enfermedad. Las tasas de supervivencia fueron significativamente mayores en el escenario c0 ($P=0,01$) en comparación con la etapa p0. La tasa de supervivencia libre de enfermedad mostró mejores resultados en la etapa c0, pero los resultados no fueron significativos. Cinco años en general y las tasas de DFS fueron del 97,7 % y el 84 % (estadio 0); 94 % y 74 % (fase I); 83 % y 50 % (fase II); y 56 % y 28 % (etapa III), respectivamente. El estadio 0 se asoció significativamente con un mejor resultado

Al evaluar la respuesta según la dosis total aplicada de radioterapia en la presente investigación

tenemos que se utilizó 5 040 cGy en 9 pacientes (19,57 %), 5 400 cGy en 36 pacientes (78,26 %) y una mayor a 5 400 cGy en 1 paciente (2,17 %). De los 9 pacientes que recibieron 5 040 cGy 4 obtuvieron respuesta completa, que representa 44,44 %. En el grupo que recibió 5 400 cGy, que corresponden a 36 pacientes, 19 de ellos presentaron respuesta completa patológica, esto representa 52,77 %. Para un paciente que recibió 5 880 cGy la respuesta fue completa para un 100 %.

Un análisis retrospectivo realizado por Habr-GamaAy col.⁽¹²⁾, que lleva por título “la recidiva local después de respuesta clínica completa en el cáncer rectal, observar y esperar en el después de la quimio-radioterapia neoadyuvante: impacto de la terapia de rescate en el control local de la enfermedad”, donde incluyeron pacientes con cáncer de recto distal cT2-4N0-2M0, tratados con quimio-radioterapia (CRT), dosis entre 50,4-54 Gy + quimioterapia basada en 5-FU y respuesta clínica completa (CCR) a las 8 semanas. Los pacientes con CCR se inscribieron en un estricto programa de seguimiento sin cirugía inmediata (observar y esperar). La supervivencia libre de recidiva local fue comparada teniendo en cuenta la estrategia de solo observar y esperar y observar y esperar con terapia de rescate. 90 de 183 pacientes experimentaron CCR en la evaluación inicial después de la CRT (49 %). Cuando se consideran en conjunto recidivas tumorales tempranas (hasta e incluyendo los primeros 12 meses de seguimiento) y las recidivas tardías, 28 pacientes (31 %) experimentaron recurrencia local (tiempo de seguimiento promedio, 60 meses). De ellos, 26 pacientes fueron sometidos a una terapia de rescate y 2 pacientes no eran susceptibles de salvarse. En 4 pacientes, las recurrencias locales desarrolladas después de observar y esperar la terapia de rescate. La tasa de rescate global de recidiva local fue del 93 %. La supervivencia libre de recidiva local a los 5 años fue del 69 % (todas las recidivas locales)

y 94 % (después de los procedimientos de rescate). Trece pacientes (14 %) experimentaron recurrencia sistémica. La SG a los 5 años y la DFS en todos los pacientes (incluyendo todas las recidivas) fueron 91 % y 68 %, respectivamente.

La cirugía se realizó en todos los pacientes evaluados en esta investigación. Se hizo el cálculo de la intervención quirúrgica en semanas y en relación con la respuesta patológica, observando que de los 46 pacientes evaluados, 11 pacientes (23,9 %) fueron operados entre la 4ª y 8ª semana posterior a la finalización de la radioquimioterapia, de estos 11 pacientes presentaron respuesta completa patológica para un 100 %. 10 pacientes (21,7 %), fueron intervenidos entre la 9ª y 12ª semana, de estos 10 pacientes, 7 pacientes presentaron respuesta patológica completa, que representa un 70 %. 15 pacientes (32,6 %), fueron intervenidos entre la semana 13 a la 17, lográndose respuesta completa patológica en 6 pacientes, lo que representa un 35,2 %. 10 pacientes (21,7 %) fueron intervenidos posterior a la 18 semanas. ninguno de estos pacientes presentó respuesta completa patológica.

Damin DC y col. ⁽¹²⁾, publicaron una revisión crítica de las estrategias actuales y las interrogantes más debatibles en el tratamiento del cáncer de recto. Mencionan que las nuevas tecnologías han permitido una definición más precisa de la extensión del tumor. El perfeccionamiento de los conceptos y las técnicas quirúrgicas se han traducido en mayores tasas de preservación del esfínter y un mejor resultado funcional de los pacientes con esta patología. Aunque, la quimio-radioterapia preoperatoria seguida de escisión total del mesorrecto se ha convertido en el estándar de tratamiento para los tumores localmente avanzados, muchos asuntos debatidos en el manejo del cáncer rectal aún deben ser definidos, estos incluyen la viabilidad de un enfoque no quirúrgico después de una respuesta favorable a la terapia neoadyuvante, los márgenes ideales de la resección quirúrgica para la preservación del esfínter y la adecuación de las técnicas mínimamente invasivas de la resección del

tumor. En contra parte, Wang T y col. ⁽¹³⁾, proponen implantar una estrategia de terapia neoadyuvante para la conservación del esfínter, seguido de la escisión local y de dos etapas de escisión total del mesorrecto en el tratamiento del cáncer rectal ultra bajo localmente avanzado (lesiones con invasión del esfínter anal). Fueron 9 pacientes en total, evaluados de octubre 2010 a octubre 2011. La lesión la evaluaron como T2 en dos pacientes, T3 en cinco y T4 en dos; las metástasis ganglionares se detectaron en cinco pacientes. La distancia media del tumor al margen anal fue de 2,5 cm (rango: 1-3 cm). La mediana de seguimiento fue de 27 meses (rango: 24-34 meses). No detectaron metástasis a distancia. Solo un paciente (11,1 %) desarrolló recurrencia local a los 12 meses después de la cirugía y luego fue sometido a resección abdomino-perineal. Los ocho pacientes restantes habían conservado la continencia a largo plazo y la evaluación de incontinencia fecal fue mediante la puntuación de Wexner, evidenciando que a los dos años después de la operación obtuvo un puntaje de 4 (puntuación > 7 era considerado como incontinencia fecal, obteniendo un rango de 2-6).

En este estudio se evidenció que más del 50 % de los pacientes tratados con radioquimioterapia preoperatoria presentaron una respuesta patológica completa en un 52,17 % (24 pacientes), 15,21 % respuesta moderada (7 pacientes), 6,53 % respuesta mínima (3 pacientes) y 26,09 % respuesta pobre (12 pacientes).

En los estadios I, la respuesta patológica completa fue del 100 %. En el estadio IIA fue de un 87,5 %. En los estadios III, se evidenció respuesta patológica completa en un 66,6 % para el estadio IIIA y un 40 % para el estadio IIIB, sin embargo, no fue así para el estadio IIIC, donde la respuesta patológica completa fue de 0 %, por lo cual se podría pensar que un paciente con un estadio IIIC sería insuficiente aplicar un esquema de radio-quimioterapia preoperatoria solamente.

La dosis ideal a utilizar sería igual o mayor a 5 400 cGy, ya que al evaluar la respuesta según la

dosis total aplicada de radioterapia en este estudio, reveló que los pacientes tratados con 5 400 cGy presentaron respuesta patológica completa en un 52,77 %. En los pacientes que se utilizaron 5 040 cGy solo se obtuvo un 44,44 % de respuesta patológica completa.

La cirugía se realizó en todos los pacientes evaluados en esta investigación, observando que de los 46 pacientes evaluados, 11 pacientes (23,9 %) fueron operados entre la 4ª y 8ª semana posterior a la finalización de la radioquimioterapia, de estos, 11 pacientes presentaron respuesta completa patológica para un 100 %. Según este resultado el tiempo ideal para realizar la cirugía sería entre la 4ª y la 8ª semana, pero revisando la muestra de pacientes de este estudio, encontramos que los 3 casos con estadio I, donde hubo una respuesta patológica completa del 100 %, fueron operados en este período, lo cual hace pensar que este resultado estadístico pudiese estar sesgado y por tanto, no ser totalmente concluyente. El resto de los pacientes, 10 (21,7 %), fueron intervenidos entre la 9ª y 12ª semana, de estos 7 pacientes presentaron respuesta patológica completa, que representa un 70 %. 15 pacientes (32,6 %), fueron intervenidos entre la semana 13 a la 17, lográndose respuesta patológica completa en 6 pacientes, lo que representa un 35,2 %. 10 pacientes (21,7 %) fueron intervenidos posterior a la 18 semanas. Ninguno de estos pacientes presentó respuesta patológica completa.

Con el presente trabajo se puede pensar en la posibilidad de que en un futuro, los pacientes con adenocarcinoma de recto puedan ser tratados con un esquema de radioquimioterapia preoperatoria y un grupo muy seleccionado de ellos puedan entrar en un período de observación, en el cual, al presentar una recaída, esta podría rescatarse quirúrgicamente, como ya ha sido descrito en otras investigaciones señaladas en este trabajo.

REFERENCIAS

1. Mortalidad por cáncer en Venezuela año 2011. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Disponible en: URL: <http://www.mpps.gov.ve>.
2. Perez C, Brady L. Principles and Practice of Radiation Oncology. En: Halperin EC, Perez CA, LW, editores. 5ª edición. Gastrointestinal tumors. Colon and Rectum. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkin; 2008.p.1372-1379.
3. Singh-Ranger G, Kumar D. Current concepts in the non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemo-radiation. *Anticancer Res.* 2011;31(5):1795-17800.
4. Mak RH, McCarthy EP, Das P, Hong TS, Mamon HJ, Hoffman KE. Adoption of preoperative radiation therapy for rectal cancer from 2000 to 2006: A surveillance, epidemiology, and end results patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(4):978-984.
5. Ceelen WP1, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemo-radiation vs. radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):cd006041.
6. Sauer R1, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemo-radiotherapy for locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1926-1933.
7. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemo-radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology.* 2005;47(2):141-146.
8. Garajová I, Di Girolamo S, de Rosa F, Corbelli J, Agostini V, Biasco G, et al. Neoadjuvant treatment in rectal cancer: Actual status. *Chemother Res Pract.* 2011;2011;839742.
9. Benzoni E, Cerato F, Cojutti A, Milan E, Pontello D, Chialon G, et al. The predictive value of clinical evaluation of response to neoadjuvant chemo-radiation therapy for rectal cancer. *Tumori.* 2005;91(5):401-405.
10. Habr-Gama A1, Perez R, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemo-radiation for distal rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2010;19(4):829-845.
11. Habr-Gama A1, Perez RO, Nadalin W, Nahas SC,

-
- Ribeiro U Jr, Silva E Sousa AH Jr, et al. Long-term results of preoperative chemo-radiation for distal rectal cancer: correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(1):90-99.
12. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscurshim I, Sabbagh C, Lynn PB, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemo-radiation: Impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(4):822-828.
13. Damin DC, Lazzaron AR. Evolving treatment strategies for colorectal cancer: A critical review of current therapeutic options. *World J Gastroenterol.* 2014;20(4):877-887.
14. Wang T, Wang J, Deng Y, Wu X, Wang L. Neoadjuvant therapy followed by local excision and two-stage total mesorectal excision: A new strategy for sphincter preservation in locally advanced ultra-low rectal cancer. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014;2(1):37-43.