

**PACIENTES CON CANCER DE RECTO LOCALMENTE
AVANZADO EN TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CON
QUIMIORADIOTERAPIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGIA.**

DRA. GIOVANNA PATRICIA RIVAS TAFURT

ESTUDIANTE DE POSTGRADO ONCOLOGIA CLINICA

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

SUBESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA CLINICA

BOGOTÁ, COLOMBIA

2012

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Pacientes con cáncer de recto localmente avanzado en tratamiento
neoadyuvante con quimioradioterapia en el Instituto Nacional de
Cancerología

Instituto Nacional de Cancerología

Investigación de Postgrado

Investigador principal: Dra. Giovanna Patricia Rivas Tafurt

Asesor Temático: Dr. Fabio Alejandro Olivella Cicero I.N.C.

Asesor Metodológico: Dr. José Alexander Carreño, Grupo de Investigación
Clínica I.N.C

Jurado: Dra. Viviana Rodríguez. Universidad El Bosque

Página de Aprobación

.

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Guía de contenido

Resumen.....	9
Abstract	11
Introducción	13
Marco Teórico.....	15
Problema	24
Justificación	25
Objetivos.....	26
Objetivo General.....	26
Objetivos Específicos	26
Propósito	28
Aspectos metodológicos	29
Tipo de estudio.....	29
Población	29
Criterios de inclusión	29
Criterios de exclusión	30
Muestra	30

Variables	30
Técnica de recolección de la información	34
Materiales y métodos	35
Plan de análisis.....	37
Aspectos Éticos	38
Presupuesto	41
Resultados	42
Discusión	51
Conclusiones	55
Anexos	63
Anexo 1. Clasificación TNM clínica y patológica.....	63
Anexo 2. Escala de Karnofsky.....	66
Anexo 3. Formato de recolección de datos	67
Anexo 4. Carta de aprobación del comité de ética.....	72
Anexo 5. Acta de Inicio	74

Lista de tablas y gráficas

Figura 1. Distribución de la edad de los 33 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.....	43
Figura 2. Estado funcional por Karnofsky.....	43
Figura 3. Grado Histológico (número de pacientes).....	44
Figura 4. Dosis total de radioterapia.....	45
Tabla 1. Clasificación de Mandard.....	16
Tabla 2. Estudios comparando quimioterapia neoadyuvante vs radioterapia sola.....	18
Tabla 3. Resultados del estudio CAR/ARO/AIO 94	20
Tabla 4. Tiempo entre finalización de neoadyuvancia y realización de cirugía	46
Tabla 5. Resultados obtenidos con la neoadyuvancia	47
Tabla 6. Protocolo de adyuvancia vs respuesta patológica a la neoadyuvancia	48
Tabla 7. Quimioterapia paliativa	48

Tabla 8. Condición clínica después de 6 meses en los pacientes llevados a cirugía	49
Tabla 9. Seguimiento de los pacientes no llevados a cirugía	50

Resumen

Introducción: El tratamiento estándar del cáncer de recto localmente avanzado, es la quimio-radioterapia neoadyuvante basada en fluoropirimidinas; que busca mejorar el control local, preservar el esfínter rectal y evaluar la biología tumoral. En nuestro medio no existen estudios que describan las principales variables del cáncer de recto localmente avanzado ni cuál es la respuesta al manejo neoadyuvante.

Objetivos: Describir las características sociodemográficas y clínicas y realizar un diagnóstico situacional del manejo de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado tratados con quimio-radioterapia neoadyuvante en 2010 en el Instituto Nacional de Cancerología.

Materiales y métodos: Se revisaron 41 historias clínicas de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado atendidos en 2010 en la consulta de Oncología Clínica del Instituto Nacional de Cancerología; 33 fueron elegibles para el análisis.

Resultados: El promedio de edad fue 61 años, 61% fueron hombres; el estado funcional por Karnofsky fue igual o mayor a 70%. El esquema neoadyuvante más utilizado fue 5 Fluorouracilo y leucovorin en bolos concomitante con radioterapia, 30 pacientes completaron el tratamiento con buena tolerancia.

21 pacientes fueron llevados a cirugía, con preservación del esfínter en 10 de ellos. Hubo respuesta patológica en 18 pacientes: 4 completas y 14 parciales.

Conclusión: Los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado manejados con neoadyuvancia con quimiorradioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología en 2010, eran en su mayoría hombres en buen estado funcional, el principal esquema de quimioterapia empleado fue 5 Fluorouracilo infusional, logrando resecabilidad del tumor, preservación del esfínter y respuesta patológica en aproximadamente la mitad de los pacientes.

Palabras Claves: Neoplasias del recto, quimioterapia, radioterapia, neoadyuvancia, fluorouracilo, respuesta patológica.

Abstract

Introduction: The standard treatment of rectal cancer locally advanced is neoadjuvant treatment with fluoropyrimidine-based chemoradiotherapy, aims to improve local control, sphincter-saving rectal and evaluate tumor biology. In our environment there aren't studies describing the main variables of locally advanced rectal cancer or what the response to neoadjuvant management

Objectives: To describe the sociodemographic and clinical characteristics and diagnose situational of patients with locally advanced rectal cancer who received neoadjuvant management with chemoradiotherapy in 2010 at the National Cancer Institute. in Bogota, Colombia.

Materials and Methods: We reviewed medical records of 41 patients with locally advanced rectal cancer treated at the Oncology Clinic consultation of National Cancer Institute in 2010, 33 patients of them were eligible

Results: The median age was 61 years, 61% were men, functional status according to Karnofsky index was equal to or greater than 70%. The scheme neoadjuvant most commonly used was 5 fluorouracil and leucovorin in bolus concomitantly with radiotherapy, 30 patients completed treatment with good tolerance.

21 patients underwent surgery with sphincter preservation in 10 of them. There were pathologic response in 18 patients: 4 complete response and 14 partial response

Conclusion: Patients with locally advanced rectal cancer managed with neoadjuvant chemoradiotherapy in the National Cancer Institute in 2010, were mostly men in good functional condition, the main chemotherapy regimen used was 5-fluorouracil infusional, achieving tumor resectability, preservation sphincter and pathological response in about half of patients.

Keywords: rectal neoplasms, chemotherapy, radiation therapy, combined therapy, fluorouracil,

Introducción

En Colombia en el período comprendido entre 1995-1999, la tasa de incidencia del cáncer de colorectal para hombres fue de 7.6, y para mujeres de 10.7; y la tasa de mortalidad fue de 4.7 y 5.6, respectivamente (por cada 100.000 personas-riesgo/año) (1).

Según el Registro Poblacional de Cali, entre el 2003-2007 el cáncer colorectal ocupa en Colombia el cuarto puesto en incidencia después del cáncer de estómago, pulmón y próstata, en hombres (273 casos - 2.9% de los cánceres y tasa 5.6 por 100000 personas año) y el cuarto puesto después del cáncer de mama, cérvix y estómago, en mujeres (262 casos, 2.3 % de los cánceres y tasa de 4.9 por 100000 personas año). Además entre el 2004-2008 fue la cuarta causa de muerte por cáncer en ambos sexos, reportando 367 muertes en hombres, 7.4% del total de la mortalidad y tasa de 8.2 por 100000 personas año y en mujeres 412 muertes, 7.5% del total de la mortalidad y tasa del 5.7 por 100000 personas año (2).

En el Instituto Nacional de Cancerología en el 2009 se presentaron 149 casos nuevos de cáncer de recto y 44 de ellos en estadio localmente avanzado (3). Actualmente la terapia multimodal con cirugía, radioterapia y quimioterapia es la estrategia de manejo recomendada para pacientes con cáncer rectal estadio II y III, el tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia basado en fluoropirimidinas es el esquema estándar; busca mejorar el control local, preservar el esfínter anal, disminuir la toxicidad aguda y tardía por radioterapia y evaluar la biología tumoral (4).

Es importante conocer las características demográficas, clínicas e histológicas y la evolución de los pacientes que presentan cáncer de recto localmente avanzado que reciben manejo neoadyuvante, en el centro de referencia en cáncer más importante de Colombia pues no existen estudios que muestren las principales variables del cáncer de recto localmente avanzado ni cuál es la respuesta al manejo neoadyuvante con quimioradioterapia en nuestro medio.

Marco Teórico

A nivel mundial según la base de datos de Globocán 2008 el cáncer colo-rectal es el tercer cáncer más frecuentemente diagnosticado entre los hombres y el segundo entre las mujeres, con un total de 1.2 millones de nuevos casos de cáncer y 608700 muertes. La tasa de incidencia es 2 a 5 veces mayor en países desarrollados comparado con los países en desarrollo, por área geográfica, las mayores tasas de incidencia se encontraron en Australia y Nueva Zelanda, Europa y Norteamérica, y las más bajas se presentaron en África y la región central y sur de Asia, existe además un predominio de ocurrencia en los hombres comparado con las mujeres (5).

Este comportamiento demográfico está relacionado con una combinación de factores, incluyendo cambios en la dieta, la presencia de sobrepeso y obesidad, excesivo consumo de alcohol, sedentarismo y el aumento en la prevalencia de tabaquismo. Mientras la tasa de muertes por cáncer colorectal ha disminuido en varios países occidentales, debido a mejores esquemas de tratamiento y detección temprana, en otros países con recursos en salud limitados, particularmente en Centroamérica, Suramérica y Europa oriental, la tasa de mortalidad continúa aumentando (5).

La terapia multimodal con cirugía, radioterapia y quimioterapia es la estrategia de manejo recomendada para pacientes con cáncer rectal estadio II y III dado la alta tasa de recaída locoregional cuando solo se hace manejo quirúrgico. Los objetivos del tratamiento neoadyuvante son (4, 6):

- Mejorar el control local

- Inducir el Downstaging tumoral para aumentar la resecabilidad de tumores considerados inicialmente no resecables (llevarlos a cirugía R0)
- Aumentar la posibilidad de preservación del esfínter anal, en tumores cercanos al canal anal
- Evaluar la biología tumoral pues se logra determinar la respuesta patológica al tratamiento
- Conocer la eficacia y seguridad de la combinación de nuevos agentes con radioterapia pélvica.

La respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante se clasifica de acuerdo a la escala de Mandard (7), la cual se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de Mandard

Grado I	Respuesta completa
Grado II	Presencia de células tumorales aisladas
Grado III	Aunque existen más células tumorales residuales, predomina la fibrosis
Grado IV	Cáncer residual que predomina sobre la fibrosis
Grado V	Ausencia de cambios regresivos tumorales

Fuente: Mandard AM et al. Cancer 1994; 73: 2680–6.

19 estudios aleatorizados evaluaron la eficacia de la radioterapia neoadyuvante, 12 de ellos administraron 25 Gy en 5 fracciones (curso corto de radioterapia) logrando demostrar disminución significativa en las tasas de recurrencia local (4). En el estudio de Kapiteijn et al (8) donde además se empleó la resección total del mesorecto, la tasa de recurrencia local a 2 años fue 2.4% en el grupo de radioterapia neoadyuvante más cirugía y 8.2 % en el grupo de cirugía sola ($P < 0.001$), este beneficio se mantuvo en el seguimiento a 12 años en el que la incidencia acumulativa de recurrencia local a 10 años fue 5% en el grupo asignado a radioterapia y cirugía vs 11% en el grupo de cirugía sola, $p < 0.0001$ (9).

Sin embargo, solo 1 estudio, el Swedish Rectal Cancer trial (10), demostró beneficio en supervivencia; luego de 5 años de seguimiento la tasa de recurrencia local fue 11% en el grupo que recibió radioterapia neoadyuvante vs 27% en el grupo tratado solo con cirugía ($P 0.001$), la supervivencia global a 5 años fue 58% en el grupo de radioterapia neoadyuvante más cirugía y 48% en el grupo de cirugía sola ($P 0.004$).

Los estudios EORTC 22921 (11), FFCD 9203 (12), GRECCAR 1 (13) y el estudio del Polish Colorectal Study Group (14) demostraron que la quimioterapia concomitante con radioterapia neoadyuvante aumentan de forma significativa la respuesta patológica, el control local, y el downstaging del tumor, cuando se compara con la radioterapia neoadyuvante sola. Los principales resultados de estos estudios se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Estudios comparando quimioterapia neoadyuvante vs radioterapia sola

Estudio	Dosis Total Radioterapia	% Respuesta patológica completa	% Recurrencia local a 5 años	% Cirugía preservadora de esfínter	% Supervivencia libre de progresión	% Supervivencia global a 5 años
EORTC 22921 RT sola Vs QuimioRT (11)	45 Gy en ambos brazos	5.3 vs 13.7 P <.0001	17 vs 8.7 P = 0.0016	52.8 vs 55.3 P = 0.05	54.4 vs 56.1 a 5 años NS	66 vs 65 NS
FFCD 9203 RT sola Vs QuimioRT (12)	45 Gy en ambos brazos	3.6 vs 11.4 P < 0.05	16.5 vs 8.1 NR	51.7 vs 52.6 NS	NR NR	67.9 vs 67.4 NS
Polish Trial RT sola Vs QuimioRT (13)	25 Gy 50.4 Gy	1 vs 16 NR	9 vs 14.2 NS	61 vs 58 NS	58.4 vs 55.6 a 4 años NS	67.2 vs 66.2 a 4 años NS
GRECCAR 1 RT sola Vs QuimioRT (14)	63 Gy 45 Gy	NR NR	NR NR	83 vs 86 NS	NR NR	NR NR

Gy = gray; RT = Radioterapia, NS = Diferencia estadísticamente no significativa; NR = no reportada

Un meta- análisis que incluyó los cuatro estudios anteriormente mencionados, no demostró que la quimiorradioterapia concomitante neoadyuvante comparada con la radioterapia neoadyuvante tuviera beneficio en la supervivencia libre de progresión ni en la supervivencia global a 5 años, pero si un aumento significativo en la toxicidad aguda grado III y IV: OR 1.68-10, P = 0.002 (15).

Los estudios que evaluaron la eficacia y seguridad del uso de quimiorradioterapia concomitante neoadyuvante vs quimiorradioterapia adyuvante son el Intergroup trial 0147 ó RTOG 94-01 (4), el NSABP RO-03 (16) y el estudio alemán CAO/ARO/AIO 94 (17). Sin embargo, los estudios RTOG 94-01 y NSABP 03 realizados en Estados Unidos fueron cerrados prematuramente debido al pobre reclutamiento.

El estudio NSABP 03 (16) solo reclutó 267 pacientes de los 900 propuestos inicialmente. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir de forma neoadyuvante o adyuvante, quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia concomitante. La técnica quirúrgica se dejó a elección del cirujano y la resección total del mesorecto no fue mandatoria. Con el tratamiento neoadyuvante no se encontró beneficio en

- Tasa de recurrencia local a 5 años : 11%
- Tasa de preservación del esfínter anal: 48% vs 39%
- Supervivencia global a 5 años: 75% vs 66% ($p= 0.065$)

Si se evidenció beneficio en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años: 65% vs 53% ($p = 0.011$) y aumento en la toxicidad grado 4 (33% vs 23%). Estos resultados estuvieron influenciados por la falta de estandarización en el manejo con quimioradioterapia (algunos pacientes no recibieron tratamiento), la heterogeneidad en el tratamiento quirúrgico y la falta de poder estadístico del estudio dado el pobre reclutamiento, por lo que el estudio carece de validez interna.

El estudio alemán CAO/ ARO/AIO 94 (17) incluyó 803 pacientes, los cuales fueron aleatorizados a recibir quimioradioterapia concomitante neoadyuvante vs adyuvante, el desenlace primario la supervivencia global. La intervención en cada grupo fue:

- Grupo asignado a tratamiento neoadyuvante (405 pacientes): 5 fluorouracilo 1000mg/m² /día en infusión de 5 días la primera y la quinta semana concomitante con radioterapia 50,4 Gy, la cirugía se realizó 6 semanas después de terminar el

tratamiento. 1 mes después se administraba iniciaba adyuvante con 5 fluorouracilo 500mg/m²/ día por 5 días, cada 4 semanas, total 4 ciclos.

- Grupo asignado a tratamiento adyuvante (394 pacientes): Quimioterapia con 5 fluorouracilo 1000mg/m²/día infusión de 5 días la primera y la quinta semana concomitante con radioterapia 45 Gy.

Los resultados del estudio se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados del estudio CAR/ARO/AIO 94

Variable	Tratamiento Neoadyuvante %	Tratamiento Adyuvante %	Valor de p
Pacientes que recibieron Radioterapia completa	92	54	<0.01
Pacientes que recibieron Quimioterapia completa	89	50	<0.01
Toxicidad aguda grado 3/4	27	40	0.01
Toxicidad tardía grado 3/4	14	24	0.1
Complicaciones postquirúrgicas	36	34	NS
Respuesta patológica completa	8	0	<0.01
Tasa de preservación de esfínter	39	19	0.004
Tasa de recurrencia pélvica	6	13	0.006
Supervivencia libre de enfermedad	65	68	NS
Supervivencia global	74	76	NS

NS: no significativo. Las tasas de supervivencia son a 5 años.

Este estudio demuestra mayor adherencia de los pacientes al manejo con quimioradioterapia concomitante neoadyuvante, beneficio en la tasa de respuesta

patológica completa, preservación de esfínter, tasa de recurrencia pélvica y menor toxicidad aguda y crónica; sin embargo no mostró beneficio en la supervivencia (17).

Varios estudios fase I y fase II mostraron que la capecitabina concomitante con radioterapia era una opción de tratamiento con similar eficacia y tolerabilidad que el 5 fluorouracilo infusional para los pacientes con cáncer rectal localmente avanzado teniendo como ventaja la facilidad de la formulación para el oncólogo y de dosificación y administración para el paciente (18, 19). Un estudio fase III con 401 pacientes demostró que la capecitabina no era inferior al 5 fluorouracilo infusional en supervivencia libre de progresión ni en supervivencia global a 5 años cuando se empleaba en neoadyuvancia o en adyuvancia en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (20). Adicionalmente el estudio NSABP R04 también demostró que la capecitabina era equivalente al 5 fluorouracilo en el tratamiento con quimioradioterapia concomitante en cáncer de recto localmente avanzado en tasa de respuesta completa, tasa de cirugía preservadora de esfínter y downstaging tumoral (21).

Con base en lo anterior, el manejo estándar neoadyuvante para pacientes con cáncer de recto localmente avanzado indicado en las guías NCCN 2012 (22) y ESMO de 2010 (23) es la quimioradioterapia concomitante basada en fluoropirimidinas, la cual puede administrarse así:

- 5 Fluorouracilo 1000mg/m²/día en infusión de 5 días, administrado la primera y la última semana de la radioterapia (50,4 Gy)

- 5 Fluorouracilo 400mg/m²/día en bolo asociado a leucovorín 20mg/m²/día en bolo durante 4 días administrado la primera y la última semana de la radioterapia (50,4 Gy)
- Capecitabina oral 825mg/m² 2 veces al día continua por 5 semanas concomitante con radioterapia 50.4 Gy
- Realización de cirugía transabdominal (resección abdominoperineal ó resección anterior baja) 5- 10 semanas después de terminar el tratamiento neoadyuvante. Es mandatorio la resección del tumor primario con adecuados márgenes quirúrgicos, con remoción total del mesorecto y disección ganglionar (22).

El uso del oxaliplatino fue evaluado en los estudios NSABP R04 (21), STAR 01 (24) y ACCORD 12/0405-Prodige 2 (25), los cuales demostraron que no existía beneficio en adicionarlo a la quimioradioterapia basada en fluoropirimidinas (5 fluorouracilo o capecitabina) en la tasa de respuesta patológica completa ni en la tasa de cirugía conservadora de esfínter pero sí aumentaba la toxicidad grado 3 y 4.

Actualmente se investiga la seguridad y la eficacia de varios agentes de quimioterapia y terapia target en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto localmente avanzado: Irinotecán, gefitinib, bevacizumab, y cetuximab (26).

Un estudio fase II con 25 pacientes recibieron manejo neoadyuvante con capecitabina y bevacizumab concomitante con radioterapia, logrando respuesta completa en 8

pacientes (32%) sin aumento de la toxicidad aguda: no se presentaron casos de toxicidad grado 3 ó mayor (27).

Un estudio fase II incluyó 48 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con capecitabina e irinotecán concomitante con radioterapia, logrando respuesta patológica completa en 11 pacientes (25%), supervivencia libre de progresión a 5 años de 75% y supervivencia global a 5 años de 93%; el perfil de toxicidad fue aceptable, no hubo toxicidad grado 4 ni muertes asociadas al tratamiento (28).

El XERT un estudio fase II que incluyó 37 evaluó la eficacia del uso de quimioterapia de inducción con capecitabina y cetuximab seguido de quimioradioterapia concomitante con capecitabina, la cirugía se realizó 6 semanas después. La tasa de control local, supervivencia libre de progresión y supervivencia global a 3 años fueron 96.9%, 72.2% y 68.1% respectivamente. El uso del estado mutacional del KRAS como biomarcador predictivo de respuesta al cetuximab requiere investigaciones futuras (29).

Problema

Formulación del problema: ¿Cuál ha sido la respuesta clínica y patológica de los pacientes con Cáncer de recto localmente avanzado atendidos en la consulta de oncología clínica que fueron manejados con tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología durante el año 2010?

Planteamiento del problema: El cáncer colorectal (CCR) es una enfermedad muy prevalente siendo el tercer cáncer más frecuentemente diagnosticado entre los hombres y el segundo entre las mujeres, con un total de 1.2 millones de nuevos casos de cáncer y 608700 muertes cada año a nivel mundial según la base de datos de Globocán 2008 (5). En Colombia Según el Registro Poblacional de Cali, entre el 2003-2007 el cáncer de recto ocupó el cuarto puesto en incidencia y el cuarto puesto en mortalidad por cáncer en ambos sexos (2); en el Instituto Nacional de Cancerología en el 2009 se presentaron 149 casos nuevos de cáncer de recto y 44 de ellos en estadio localmente avanzado. (3)

Se ha descrito que el tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia mejora el control local, aumenta la probabilidad de preservar el esfínter rectal, permite el downstaging del tumor, disminuye la toxicidad aguda y tardía por radioterapia y permite evaluar la biología tumoral (4, 6).

Es importante conocer en nuestra población de pacientes la respuesta clínica y patológica de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado atendidos en la consulta de oncología clínica que recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología durante el año 2010.

Justificación

Es necesario conocer cuál es la respuesta y la evolución clínica a nivel local de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, manejados con tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia, además se requiere conocer a nivel institucional las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes que han recibido este tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología.

Adicionalmente es importante evaluar si se está cumpliendo con las indicaciones del tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia para cáncer de recto localmente avanzado en el Instituto Nacional de Cancerología acorde a los criterios de inclusión y exclusión ya definidos.

Este estudio proveerá información valiosa a los profesionales de la salud del Instituto Nacional de Cancerología sobre la eficacia y la toxicidad del tratamiento con quimioradioterapia en cáncer de recto localmente avanzado, lo que permitirá plantear estrategias clínicas y quirúrgicas buscando mejorar los resultados que actualmente se obtienen con este manejo en beneficio de los pacientes con este tipo de cáncer.

Objetivos

Objetivo General

Realizar un diagnóstico situacional del manejo que se brindó a los Pacientes mayores de 18 años con cáncer de recto localmente avanzado que recibieron manejo neoadyuvante con quimioradioterapia en el año 2010 en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia.

Objetivos Específicos

- Describir las variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.
- Describir el grado de diferenciación histológica del cáncer de recto localmente avanzado
- Describir el tratamiento neoadyuvante que recibieron las pacientes con cáncer de recto localmente avanzado
- Describir la adherencia al tratamiento y los efectos adversos presentados por los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con cáncer de recto localmente avanzado
- Describir la resecabilidad de los tumores de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado luego de recibir manejo neoadyuvante
- Describir la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante

- Describir la evolución clínica luego del tratamiento neoadyuvante de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado 6 meses después de la cirugía.

Propósito

El propósito de este estudio es realizar un diagnóstico situacional del tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia que reciben los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología, realizando una aproximación descriptiva de sus características sociodemográficas y clínicas y la respuesta al tratamiento.

Con esta información se pretende generar hipótesis que sirvan de punto de partida para nuevas investigaciones enfocadas a optimizar el manejo que se les brinda a estos pacientes. Este estudio además me brinda la oportunidad de desarrollar y mejorar los conocimientos y habilidades en investigación clínica partiendo de un estudio descriptivo.

Adicionalmente se pretende divulgar los resultados de este estudio a través de la elaboración de un artículo científico en la revista Colombiana de Cancerología y optar con este trabajo al título de especialista en Oncología Clínica.

Aspectos metodológicos

Tipo de estudio

Estudio observacional descriptivo, retrospectivo, tipo serie de casos.

Población

Pacientes con diagnóstico de cáncer de recto localmente avanzado atendidos en el servicio de oncología clínica quienes recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia en el año 2010 en el Instituto Nacional de Cancerología.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma de recto
- Pacientes con cáncer de recto localmente avanzado estadio T3 y T4 de acuerdo al AJCC vigente (Anexo 1).
- Haber recibido tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia durante el año 2010 en el Instituto Nacional de Cancerología

Criterios de exclusión

- Pacientes que presenten una neoplasia sincrónica en el momento del diagnóstico de cáncer de recto
- Pacientes que no hayan recibido su tratamiento primario en el INC
- Pacientes que presenten enfermedad metastásica a distancia en la evaluación clínica previa al inicio del tratamiento

Muestra

Se realizó la búsqueda de los pacientes con diagnóstico de cáncer de recto localmente avanzado atendidos en el servicio de oncología clínica que recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia durante el año 2010 en el Instituto Nacional de Cancerología, encontrando inicialmente 41 pacientes, de los cuales se excluyeron 8 pacientes por lo que el análisis estadístico se realizó con 33 pacientes..

Variables

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Edad	Duración de existencia de individuo	Fecha de nacimiento	Continua, por años
Género	Género	Masculino o femenino	Cualitativa nominal

Índice de karnofsky (Anexo 2)	Estado funcional del paciente	Graduación de la funcionalidad del paciente	Cualitativa ordinal (100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 20%, 10%, 0)
Fecha diagnóstico tumor	Fecha de la primera patología	dd/mm/aa del primer reporte de patología	Cualitativa nominal
Grado Histológico	El grado de diferenciación histológica definido por el patólogo del Instituto Nacional de Cancerología	Bien diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado, No reportado	Cualitativa ordinal
Protocolo de neoadyuvancia	Nombre del esquema de quimioterapia recibido por el paciente	Capecitabina, 5 FU, otro.	Cualitativa nominal
Fecha de inicio del tratamiento	Fecha en la que inició la neoadyuvancia	dd/mm/aa de la fecha de inicio de la neoadyuvancia	Cualitativa nominal
Dosis total de Radioterapia administra	Relacionada con su patología oncológica de Cáncer de recto, dosis total recibida por el paciente en Gy (Gray).	Graduación de la dosis de Radioterapia.	Cuantitativa de razón
Cumplimiento del tratamiento neoadyuvante	Evaluación de si el paciente completó la dosis de radioterapia y quimioterapia ordenada por el médico tratante	Completo, parcial, pérdida	Cualitativa ordinal
Eventos Adversos de la neoadyuvancia	Se evaluará la aparición o no de eventos adversos grado 3 ó mayores reportados con el tratamiento neoadyuvante	Describir si se presentaron ó no eventos adversos con el tratamiento neoadyuvante y cuales fueron.	Cualitativa nominal

Presencia de colostomía	Al paciente se le realizó o no colostomía	Si tiene o no colostomía	Cualitativa nominal
Resecabilidad	El paciente fue considerado elegible para ser llevado o no a cirugía luego del tratamiento neoadyuvante	Si o no fue elegible para ser llevado a cirugía	Cualitativa nominal
Fecha de la cirugía	Fecha en la que se realizó la cirugía	dd/mm/aa de la fecha en la que se realizó la cirugía	Cualitativa nominal
Respuesta a la quimioterapia	Mediante criterios de Mandard	Graduación de la respuesta patológica a la quimioradioterapia	Cualitativa ordinal (respuesta completa, parcial no respuesta, no dato)
Estadio patológico postquirúrgico según la AJCC (Anexo 1)	Clasificación TNM del espécimen quirúrgico	Graduación patológica del estadio de enfermedad del paciente	Cualitativa ordinal (I, II, III)
Invasión linfovascular	Definido por el patólogo del Instituto Nacional de Cancerología en el espécimen quirúrgico	Sí, No	Cualitativa nominal
Compromiso ganglionar	Definido por el patólogo del Instituto Nacional de Cancerología en el espécimen quirúrgico	Sí, No	Cualitativa nominal
Tipo de cirugía	Tipo de abordaje quirúrgico para resear el tumor rectal.	Tipo de Cirugía: Resección abdomino-perineal, resección anterior, no reportado	Cualitativa nominal

Preservación del esfínter	Se preservó el esfínter anal con la cirugía o no	Sí, No	Cualitativa nominal
Protocolo de manejo adyuvante	Nombre del esquema de quimioterapia adyuvante recibido por los pacientes que fueron llevados a cirugía	Folfox 4, Folfox 6 modificado, Folfiri, Anticuerpo Monoclonal, otro.	Cualitativa nominal
Número de ciclos de quimioterapia adyuvante	Numero de ciclos de totales de quimioterapia adyuvante.	0, 1, 2, 3, 4, etc.	Cuantitativa de razón
Protocolo de manejo paliativo	Nombre del esquema de quimioterapia con intención paliativa recibidos por los pacientes que no fueron considerados resecables para ser llevados a cirugía, luego del tratamiento neoadyuvante	Folfox 4, Folfox 6 modificado, Folfiri, Anticuerpo Monoclonal, otro.	Cualitativa nominal
Número de ciclos de quimioterapia paliativa	Numero de ciclos de totales de quimioterapia paliativa.	0, 1, 2, 3, 4, etc.	Cuantitativa de razón
Estado del paciente a los 6 meses de la cirugía	Recayó o no el paciente, según los datos de la historia clínica	Sin enfermedad, recaída local, recaída a distancia, recaída local y a distancia, muerte, pérdida.	Cualitativa nominal
Fecha de muerte	Fecha en la que fallece el paciente	dd/mm/aa de la fecha en que fallece el paciente	Cualitativa nominal

Relación de la muerte con el cáncer	Establecer si el cáncer fue la causa de muerte del paciente	Sí, No	Cualitativa nominal
--	---	--------	---------------------

Técnica de recolección de la información

Toda la información obtenida de las historias clínicas en SAP fue registrada en el formato de reporte de caso (FRC), manteniendo la confidencialidad de la identidad del paciente, para lo cual se tomaron solo las iniciales del primer nombre, segundo nombre y primer apellido y se asignó un código de inclusión, este formato fue revisado por el asesor temático y el asesor metodológico. Posteriormente fue validado por el *data-manager* del Instituto Nacional de Cancerología, Ingeniero Teófilo Lozano y su diligenciamiento fue supervisado por la monitora, Bacterióloga Mónica Sotelo. (Ver anexo 3)

Los datos fueron digitados por el investigador principal en un aplicativo diseñado por el asesor metodológico asignado por la subdirección de investigaciones en formato Excel y que al igual que el FRC, también fue validado y revisado por el *data manager*.

El archivo permaneció en medio físico y electrónico en custodia del investigador principal hasta el final de la recolección y organización de la información, y luego se entregó copia a la subdirección de investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología.

Materiales y métodos

Mediante la metodología de series de casos, se realizó una búsqueda retrospectiva en el sistema de información SAP, teniendo en cuenta los pacientes con diagnóstico de carcinoma de recto que fueron atendidos en el servicio de oncología clínica, en el año 2010.

El investigador principal evaluó las historias clínicas, seleccionando aquellos pacientes que fueron estadificados como carcinoma de recto localmente avanzado y que por esta razón se les ordenó manejo con quimioradioterapia neoadyuvante, posteriormente se escogieron aquellos pacientes que iniciaron el tratamiento.

El investigador principal recopiló la información de cada paciente incluido en un formato de reporte de caso (FRC) diseñado para tal fin, extrayendo los datos sobre sus características demográficas, tipo de tratamiento recibido, cumplimiento del mismo, toxicidad, determinación de resecabilidad; la cual es hecha por el servicio de cirugía gastroenterológica, manejo quirúrgico, hallazgos patológicos, respuesta a la neoadyuvancia, tratamiento postquirúrgico y evolución a los 6 meses después de la cirugía.

La calidad de los datos consignados en los formatos de recolección de casos fue verificada por la monitora. Posteriormente la información fue organizada en una base de datos en formato Excel, la cual fue aprobada y revisada por el data- manager. La monitora y el data manager son funcionarios del grupo de investigación del Instituto Nacional de Cancerología.

La información fue guardada en un archivo físico bajo llave y en un archivo electrónico, ambos con acceso restringido al investigador principal y los coinvestigadores, la seguridad de estos archivos fue supervisada por la monitora.

Plan de análisis

La información fue analizada y presentada de forma descriptiva y gráfica. El análisis estadístico tipo descriptivo del grupo de pacientes que recibieron el tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia, se realizó mediante el cálculo de medidas de tendencia central para las variables cuantitativas y el cálculo de proporciones para las variables cualitativas mediante el paquete estadístico STATA versión 11.0 licenciado al Instituto Nacional de Cancerología.

Aspectos Éticos

El presente estudio es una serie de casos, que toma en cuenta las consideraciones éticas promulgadas en la declaración de Helsinki, el informe Belmont, el código de Nuremberg, la resolución 8430 de 1993 y la resolución 2378 de 2008 del Ministerio de Salud para las investigaciones con seres humanos en Colombia.

Antes del inicio del estudio se obtuvo la aprobación del Comité de Ética del Instituto Nacional de Cancerología, quien consideró que se trataba de un estudio sin riesgo para los pacientes incluidos (Anexo 4).

De acuerdo a las disposiciones institucionales se definieron las funciones y procedimientos del Investigador principal y los coinvestigadores, se obtuvo por parte del grupo de monitoría de investigación del Instituto Nacional de Cancerología, el acta de inicio del estudio, en la cual se certificó que el sitio era adecuado para el proceso de investigación (Calificación Mínima Aceptable), que el equipo de investigación estaba capacitado y conocía los aspectos básicos relacionados con las Buenas Prácticas Clínicas, calidad de la investigación y proceso de monitoría (Anexo 5). Adicionalmente se otorgaba en este documento el permiso al investigador principal para la revisión de las historias clínicas de los pacientes con carcinoma de recto localmente avanzado que recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología durante el año 2010, manteniendo confidencialidad de la información y de la identidad de los pacientes.

Los resultados del estudio serán publicados en la Revista Colombiana de Cancerología, mostrando una caracterización y descripción epidemiológica de la muestra de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del estudio y planteando hipótesis que permitan optimizar el manejo de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, manteniendo la fidelidad de la información y la confidencialidad de los datos individuales.

Cronograma

2011- 2012	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8
Organización del archivo del investigador	x							
Revisión y aprobación del archivo	x							
Elaboración y validación de formatos	x							
Definición de base de datos Incluir el sometimiento y aprobación * del estudio al comité de ética en Investigación del INC	x	x x						
Certificación de gestión de datos			x					
Capacitación en BPC			x					
Elaboración del acta de inicio **			x					
Selección de casos			x					
Revisión de fuentes secundarias			x					
Recolección de información			x	x	x			
Sistematización de la información			x	x	x			
Análisis de datos				x	x	x		
Informes de avances				x	x	x		
Monitoría				x	x	x		
Publicaciones							x	
Informe técnico final							x	
Aprobación informe técnico final								x

* La aprobación del comité de ética se obtuvo el 3 de noviembre de 2011

** El acta de inicio fue elaborada el 15 de febrero de 2012 (Anexo 5)

La fecha esperada de culminación del estudio es 20 de Octubre de 2012

Presupuesto

Recurso	Costo hora	3 Horas a la semana	Total semanas	Costo total
Fabio Olivella Cicero	\$46500	\$139500	32	\$4.464.000
Giovanna Rivas	\$12700	\$38100	32	\$1.192.000
Alexander Carreño	\$25500	\$76500	32	\$2.448.000
Papelería	\$3000	\$9000	32	\$288.000
Comunicaciones	\$1000	\$3000	32	\$96.000
Varios	\$2000	\$6000	32	\$192.000
Total				\$ 8.680.000

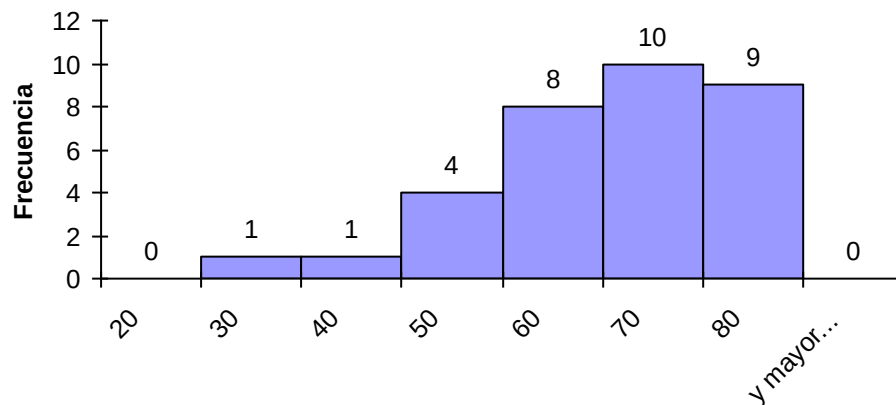
Resultados

Se seleccionaron 41 pacientes en total, de los cuales se excluyeron 8 pacientes. Las razones para la exclusión se describen a continuación:

- 1 paciente por recibir tratamiento neoadyuvante solo con radioterapia y tener una neoplasia sincrónica.
- 1 paciente por presentar enfermedad con estadio uT2
- 1 paciente por presentar diagnóstico de carcinoma de canal anal
- 1 paciente por presentar enfermedad metastásica y tener una neoplasia sincrónica
- 4 pacientes por presentar enfermedad metastásica

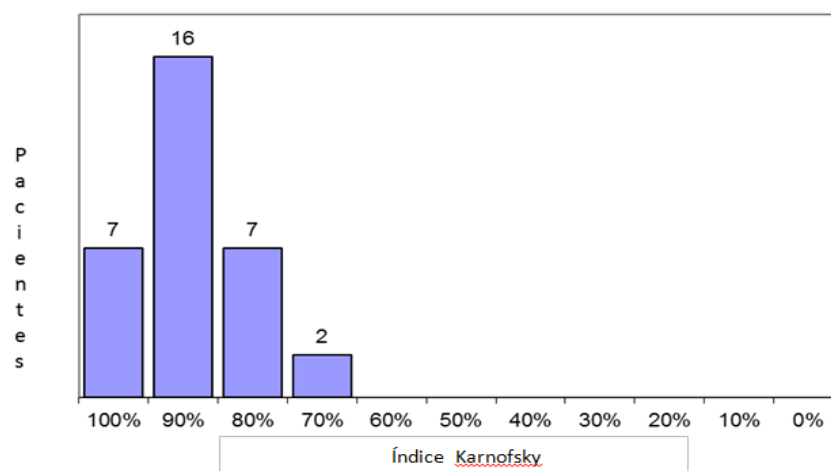
Por lo anterior, el siguiente análisis está basado en la información de 33 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, que recibieron tratamiento neoadyuvante con quimio-radioterapia que no tenían otra neoplasia sincrónica ni enfermedad metastásica, al momento del diagnóstico. El promedio de edad de los pacientes fue 61 años (desviación estándar 12,17) con un rango entre 29 y 79 años (Figura 1).

Figura 1. Distribución de la edad de los 33 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado



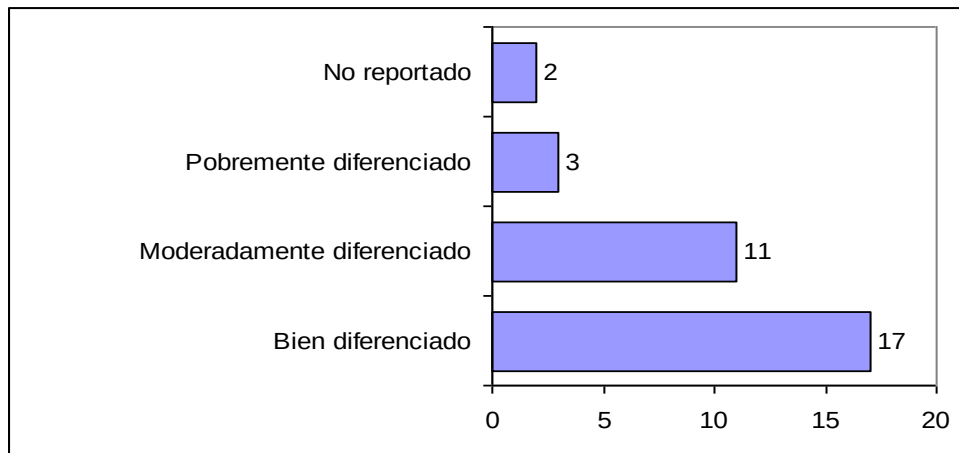
El 39% de los pacientes eran mujeres y 61% eran hombres. El estado funcional de la mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico era bueno, 23 pacientes tenían un puntaje igual o mayor a 90 en la escala de Karnofsky, la información de 1 paciente no estaba reportada en la historia clínica (Figura 2).

Figura 2. Estado funcional por Karnofsky



En cuanto a la diferenciación histológica, la mitad de los pacientes tenían tumores bien diferenciados (17/33), tal como se observa en la figura 3.

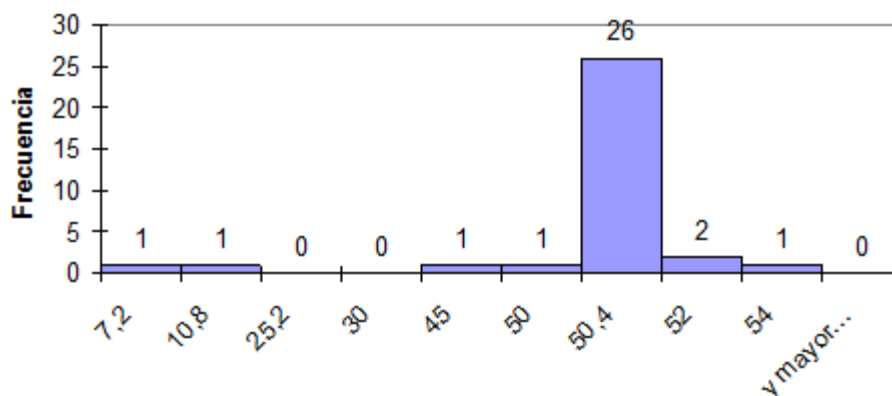
Figura 3. Grado Histológico (número de pacientes)



El tratamiento neoadyuvante que recibieron los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado fue basado en fluoropirimidinas concomitante con radioterapia. El principal esquema de quimioterapia empleado fue 5 Fluorouracilo y leucovorín en bolo el cual fue administrado a 32 de los 33 pacientes, solo 1 paciente recibió tratamiento neoadyuvante con capecitabina.

La dosis de radioterapia administrada a los pacientes estuvo en un rango entre 7.2 y 54Gy, el 78% (26/33) de los pacientes una dosis total de 50.4 Gy (figura 4).

Figura 4. Dosis total de radioterapia



La adherencia al tratamiento fue buena, 30 de los 33 pacientes completaron el esquema de tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia, se consideró completo cuando el paciente recibió la dosis total de quimioterapia y radioterapia indicada por el oncólogo clínico y el oncológico radioterapeuta tratante.

Para la evaluación de la toxicidad del tratamiento, en este estudio solo se tuvieron en cuenta los efectos adversos grado 3 ó mayores, los cuales se presentaron en 5 pacientes (13.8%), 3 pacientes con radiodermatitis grado III, 1 paciente con diarrea grado III y 1 muerte al terminar la primera semana de tratamiento por perforación intestinal, peritonitis y choque séptico.

Se encontró que 19 de los 33 pacientes (61%) requirieron la realización de colostomía previo al inicio del tratamiento neoadyuvante o durante la cirugía de resección tumoral.

Con el tratamiento neoadyuvante se logró que se consideraran resecables a 23 de los 33 pacientes (69.7%). Las razones para considerar no candidatos a cirugía a 10

pacientes fueron la persistencia tumoral con masa fija a pelvis (2 pacientes), progresión de la enfermedad (2 pacientes), deterioro funcional hasta ECOG 3 (2 pacientes); alto riesgo quirúrgico por comorbilidades cardíacas o pulmonares (3 pacientes) y muerte de 1 paciente luego de la primera semana de tratamiento por perforación intestinal. Sin embargo solo a 21 se les realizó cirugía pues 2 pacientes de los 23 pacientes considerados resecables no asistieron a la intervención quirúrgica.

El tiempo entre la finalización de la neoadyuvancia y la realización de cirugía fue entre 6- 10 semanas en 7 pacientes (33%) y 14 pacientes (67%) fueron operados en un tiempo igual o mayor a 12 semanas. Se detalla la información en la tabla 4.

Tabla 4. Tiempo entre finalización de neoadyuvancia y realización de cirugía

TIEMPO (SEMANAS)	NÚMERO DE PACIENTES
6	1
8	3
10	3
12	7
15	2
20 Y MÁS	5
TOTAL	21

Se logró preservación del esfínter anal en 10 pacientes. El tipo de intervención quirúrgica que se realizó fue:

- Resección abdomino perineal: 11 pacientes
- Resección anterior baja: 9 pacientes
- Resección endoscópica transanal: 1 paciente

La respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante en el espécimen quirúrgico, se clasificó como completa, parcial y sin respuesta, en acuerdo con el servicio de patología se hizo una conversión de la escala de Mandard, considerando que Grado I es respuesta completa, Grado II, III y IV respuesta parcial y Grado V sin respuesta. Con base en lo anterior se encontró en los 21 pacientes llevados a cirugía:

- Respuesta completa : 4 pacientes
- Respuesta parcial: 14 pacientes
- Sin respuesta: 3 pacientes

Los resultados clínicos y los hallazgos patológicos obtenidos con la quimioradioterapia neoadyuvante se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Resultados obtenidos con la neoadyuvancia

Variable	Proporción pacientes y porcentaje
Resecabilidad	23/ 33 = 69.6%
Cirugia preservadora de esfínter	10/21 = 47.6%
Tasa de respuesta completa	4/ 33 = 12.1%
Compromiso ganglionar patológico	10/21 = 47.6%
Invasión linfovascular	10/21 = 47.6%
Márgenes positivos	2/21 = 9.5%

De los 21 pacientes llevados a cirugía solo 12 pacientes recibieron tratamiento adyuvante, el esquema de quimioterapia adyuvante más utilizado fue Folfox 6 modificado. Dado que 3 pacientes presentaron recaída local y a distancia luego de la cirugía y recibieron quimioterapia paliativa, se muestra la descripción detallada de los protocolos de adyuvancia empleados en 18 pacientes en la tabla 6.

Tabla 6. Protocolo de adyuvancia vs respuesta patológica a la neoadyuvancia

Protocolos de adyuvancia	Respuesta patológica a la neoadyuvancia				
	Sin Dato	Completa	Parcial	Sin respuesta	Total
Folfox 4			3	1	4
Folfox 6 modificado			6	1	7
Esquema Mayo		1			1
Paciente no aceptó tratamiento		1	1		2
Pérdida	0	2	2	0	4
Total	0	4	12	2	18

De los 33 pacientes, 4 pacientes recibieron quimioterapia con intención paliativa. La justificación y el de esquema utilizado se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Quimioterapia paliativa

# Pacientes	Respuesta patológica a la neoadyuvancia	Justificación	Esquema de tratamiento	
1	Respuesta parcial	Recaída local y a distancia	Folfox modificado	6
1	Sin respuesta	Recaída local y a distancia	Capeox	
1	Respuesta parcial	Recaída local y a distancia	Folfox 4 + Bevacizumab	

1	No aplica	Paciente inoperable con Alto riesgo quirúrgico por enfermedad coronaria	Capecitabina
---	-----------	---	--------------

Se evaluó la condición clínica a 6 meses después de cirugía en los 21 pacientes que fueron sometidos a intervención quirúrgica luego del tratamiento neoadyuvante, encontrando las especificaciones mostradas en la tabla 8.

Tabla 8. Condición clínica después de 6 meses en los pacientes llevados a cirugía

Estado de paciente a los 6 meses de cirugía *	Pacientes
Sin enfermedad.	13
Recaída local y a distancia.	4
Pérdida.	4
Recaída a distancia.	0
Recaída local.	0
Muerte.	0
Total	21

*De los 4 pacientes que lograron respuesta completa a la neoadyuvancia 2 estaban libres de enfermedad y 2 se perdieron durante el seguimiento.

En cuanto a los 12 pacientes que no fueron llevados a cirugía, se desconoce la evolución clínica de la mayoría de ellos ya que no continuaron tratamiento y/o seguimiento clínico en el Instituto Nacional de Cancerología, esta información se muestra en la tabla 9.

Tabla 9. Seguimiento de los pacientes no llevados a cirugía

Estado del paciente	Resecable	Irresecable	Total
Pérdida	2	6	8
Muerte		3	3
Recibió quimioterapia paliativa		1	1
Total	2	10	12

Las causas de las muertes que se documentaron fueron:

- 1 relacionada con el cáncer, al terminar la primera semana de tratamiento neoadyuvante debido a perforación intestinal, peritonitis y choque séptico.
- 2 muertes no relacionadas con el cáncer, 1 por fascitis necrotizante y 1 por úlcera sacra necrótica e infectada, ambos con choque séptico.

Las pérdidas durante el seguimiento fueron del 36% (12/33 pacientes), 4 de los pacientes llevados a cirugía y 8 pacientes no llevados a cirugía.

Discusión

En Colombia solo un estudio de cohorte realizado en Medellín había descrito el beneficio de la neoadyuvancia con quimioradioterapia concomitante con 5 fluorouracilo y leucovorin en 40 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado. 4 pacientes lograron respuesta patológica completa (10%), el tratamiento fue bien tolerado, sin aumento de la morbilidad postoperatoria y logrando una tasa de preservación de esfínter del 72% (30).

Con respecto a las características demográficas de los pacientes, la edad promedio de 61 años y el predominio de hombres es similar a lo descrito en los estudios NSABP RO-03 (16) y el estudio alemán CAO/ARO/AIO 94 (17).

Aunque las guías NCCN (22) recomiendan el uso de la ultrasonografía endorectal en la estadificación de los pacientes con cáncer rectal, esta no se realizó en ninguno de los 33 pacientes incluidos para el análisis.

Las dosis y los esquemas de quimioterapia y radioterapia utilizados como tratamiento neoadyuvante en nuestra serie están de acuerdo a lo establecido por las guías de manejo (22, 23), sin embargo, llama la atención la mínima utilización de capecitabina, lo cual puede deberse a que este medicamento no está incluido en el Plan Obligatorio de Salud para el manejo del cáncer de recto, lo que hubiera podido generar retrasos en el tratamiento por demoras en la autorización y entrega del mismo.

Aunque el intervalo óptimo entre la neoadyuvancia y la cirugía no está claro, las guías NCCN (22) recomiendan 5- 10 semanas. Se ha propuesto que la realización de la

cirugía en cáncer rectal localmente avanzado se realice en un intervalo igual o mayor a 7 semanas después de terminado el tratamiento neoadyuvante con quimio-radioterapia puede mejorar la tasa de respuesta patológica y el Down- Stalin tumoral (26), disminuir morbilidad post quirúrgica como filtración de la anastomosis y alteración de la cicatrización de las heridas (31). Sin aumentar la tasa de recaída local ni a distancia, ni afectar adversamente la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global a 5 años (32, 33).

En esta serie de casos, solo 7 de los 21 (33%) llevados a cirugía fueron operados en un periodo entre 6 a 10 semanas luego de finalizar el tratamiento neoadyuvante, lo que podría deberse a demoras en la autorización o en la oportunidad para la valoración por el servicio de cirugía gastrointestinal, dificultades en la autorización y realización de estudios complementarios para determinar la resecabilidad del paciente o falta de disponibilidad de turno en sala de operaciones; sin embargo, no existe evidencia de esto y sería necesario realizar otros estudios que indaguen a fondo las causas de esta demora.

El 61% de los pacientes requirió colostomía porque presentaban previo al inicio del tratamiento neoadyuvante, estenosis rectal severa con riesgo de obstrucción, y otros pacientes porque el cirujano lo consideró necesario durante la resección tumoral, principalmente por no lograr preservación del esfínter anal.

La tasa de preservación del esfínter del 46% es similar a lo reportado en la literatura mundial: en el estudio NSABP R03 (16) fue 47% y en el estudio CAO/ARO/AIO 94 (17) fue del 39% pero inferior al 72% descrito en el estudio de cohorte realizado en Medellín (30).

La respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante del 12%, está dentro de lo esperado, en el estudio realizado previamente en Colombia fue del 10% (30), en el estudio NSABP R03 (16) fue 15% y en el estudio CAO/ARO/AIO 94 (17) fue del 8%.

Varios autores han evaluado cuál es la significancia pronóstica de la respuesta patológica en pacientes con cáncer rectal manejados con quimioradioterapia neoadyuvante encontrando que es un factor pronóstico de recurrencia y supervivencia libre de progresión (34, 35).

Un pool de análisis de datos individuales que incluyó 27 estudios con 3105 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado manejados con quimioradioterapia neoadyuvante, encontró que los 484 pacientes que lograron respuesta patológica completa tuvieron menor posibilidad de recurrencia local o a distancia HR 0.54 y mejor supervivencia libre de progresión a 5 años 83% vs 65% HR 0.44 (IC 95% 0.34 – 0.57) (36).

En esta serie de casos al evaluar la condición de los pacientes 6 meses después de la cirugía, no se documentaron recurrencias en los pacientes con respuesta patológica completa y en total 13 de los 21 pacientes llevados a cirugía estaban libres de enfermedad.

Otros factores pronósticos independientes que se han descrito en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado manejados con tratamiento neoadyuvante son el estadio patológico tumoral, el compromiso nodal, compromiso del margen circunferencial y la

invasión linfovascular los cuales deben tenerse en cuenta para elegir el esquema y la duración del tratamiento adyuvante (26, 35, 37).

La toxicidad aguda del tratamiento neoadyuvante es principalmente gastrointestinal la cual incluye diarrea, sangrado, dolor abdominal, obstrucción debido a estenosis o adhesiones, necrosis, perforación y fístulas (5, 6, 17, 26), cuya frecuencia es similar a lo encontrado en esta serie de casos. También se reportan síntomas genitourinarios principalmente tenesmo vesical, sangrado, disuria; y síntomas ginecológicos como resequedad vaginal y dispareunia (26), los cuales no se documentaron en los registros clínicos de los 33 pacientes incluidos.

Las pérdidas fueron elevadas, posiblemente no por falta de adherencia de los pacientes al tratamiento y al seguimiento, sino por el traslado a otro centro médico de atención oncológica cuando así lo disponía la Empresa prestadora de servicios de salud a la cual el paciente estaba afiliado.

Para optimizar la atención integral de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado en el Instituto Nacional de Cancerología, se plantea que pudiera implementar el uso de ultrasonografía endorectal para mejorar la estadificación, aumentar la utilización de capecitabina concomitante con radioterapia y evaluar los desenlaces clínicos, realizar la intervención quirúrgica después del tratamiento neoadyuvante de forma más oportuna, hacer un seguimiento más minucioso y estricto de la toxicidad del tratamiento.

Conclusiones

Esta serie de casos describe las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado atendidos en el Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Cancerología en el año 2010, quienes fueron tratados principalmente con el esquema de quimioradioterapia basado en 5 Fluorouracilo y leucovorín en bolos, con alta adherencia y aceptable toxicidad.

Se logró resecabilidad del tumor, preservación del esfínter y respuesta patológica en aproximadamente la mitad de los pacientes, adicionalmente el 60% (13/21) de los pacientes llevados a cirugía estaban libre de enfermedad 6 meses después de la intervención quirúrgica.

Las limitaciones de este estudio son el tamaño de la muestra, el seguimiento corto, la alta tasa de pérdidas (36%), la no evaluación de la morbilidad quirúrgica y el carácter de ser retrospectivo. Sin embargo, los resultados están acorde a lo reportado en la literatura, y la información obtenida sirve como punto de partida para mejorar la atención integral de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado y para desarrollar estudios prospectivos sobre esta patología en nuestro país.

Futuros experimentos aleatorizados se necesitan para determinar y validar nuevos biomarcadores que sean predictores de respuesta patológica completa, para conocer nuevas combinaciones y formas de administración de quimioterapia, terapia target y radioterapia que sean efectivas y bien toleradas como tratamiento neoadyuvante que permitan optimizar los resultados en cáncer rectal localmente avanzado.

Referencias

1. Piñeros M, Ferlay J, Murillo R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia, 1995-1999. Instituto Nacional de Cancerología, 2005.
2. Registro Poblacional de Cali. Facultad de Salud. Universidad del Valle. Disponible en rpcc.univalle.edu.co/
3. “Anuario Estadístico 2009”, República de Colombia. Ministerio de la Protección Social. Instituto Nacional de Cancerología
4. Hong TS, Kachnic LA. Preoperative Chemoradiotherapy in the Management of Localized Rectal Cancer: The New Standard. *Gastrointest Cancer Res* 1:49-56, 2007
5. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers CD, Parkin D. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Year. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. 2010.
6. Glimelius B, Holm T, Blomqvist L. Chemotherapy in Addition to Preoperative Radiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer – A Systematic Overview. *Reviews on Recent Clinical Trials* 2008; 3: 204-211
7. Mandard AM, Dalibard F, Mandard A et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. *Cancer* 1994; 73: 2680–6.

8. Kapiteijn E, Marijnen C, Nagtegaal I, Putter H, Steup W, Wiggers T, Rutten H et al . Preoperative Radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med 2001; 345:638-646.
9. van Gijn W, Marijnen C, Nagtegaal I, Kranenbarg E, Putter H, Wiggers T, T Rutten H, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomized controlled TME trial. Lancet Oncol 2011; 12: 575–82.
10. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med. 1997 Apr 3;336(14):980-7.
11. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon Ph, Radosevic-Jelic L, Daban A et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. N Engl J Med 2006;355:1114-23.
12. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, 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.
13. Rouanet P, Rivoire M, Lelong B, Rullier E, Dravet F, Mineur L, Vanseymortier L et al. Sphincter preserving surgery after preoperative treatment for ultra-low rectal carcinoma. A French multicenter prospective trial: GRECCAR 1.

14. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M for the Polish Colorectal Study Group. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215–1223
15. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art.No.: CD006041.
16. Roh M, Colangelo L, O'Connell M, Yothers G, Deutsch M, Allegra C, Kahlenberg M, et al. Preoperative Multimodality Therapy Improves Disease-Free Survival in Patients With Carcinoma of the Rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009; 27:5124-5130.
17. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, et al: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731-1740.
18. Glynne-Jones R, Dunst J, Sebag-Montefiore D. The integration of oral capecitabine into chemoradiation regimens for locally advanced rectal cancer: how successful have we been?. *Ann Oncol.* 2006; 17(3):361-71
19. Dunst J, Reese T, Debus J, Hoelscher T, Budach W, Rudat V et al. Phase-II-study of preoperative chemoradiation with capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22 (14 S): 3559.

20. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(6): 579-88.
21. Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, Beart RW, Pitot HC, Shields AF et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *J Clin Oncol* 2011; 29 suppl: abstr 3503
22. National Comprehensive Cancer Network Version 3. 2012. Rectal cancer
23. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A on behalf of the ESMO Guidelines Working Group Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl 5): v82-v86.
24. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29(20): 2773-80.
25. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol*. 2010; 28(10): 1638-44.

26. Garajová I, Di Girolamo S, de Rosa F, Corbelli J, Agostini V, Biasco G, Brandi G. Neoadjuvant treatment in rectal cancer: actual status *Chemother Res Pract.* 2011; 2011: 839742.
27. Hong YS, Kim DY, Lim SB, Choi HS, Jeong SY, Jeong JY et al. Preoperative chemoradiation with irinotecan and capecitabine in patients with locally advanced resectable rectal cancer: long-term results of a Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79(4): 1171-8.
28. Crane CH, Eng C, Feig BW, Das P, Skibber JM, Chang GJ et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3): 824-30.
29. Velenik V, Ocvirk J, Oblak I, Anderluh F. Cetuximab in preoperative treatment of rectal cancer - term outcome of the XERT trial. *Radiol Oncol.* 2012; 46(3): 252-7.
30. Castaño R, Puerta J, Restrepo J, Ruiz M, Salazar R, Suárez D, Márquez J. Estudio multicéntrico de quimioradioterapia pre y postoperatoria en estados II y III de cáncer de recto. *Rev Col Gastroenterol* 2005; 20 (4): 25-34
31. Kerr S. F, Norton S, Glynne-Jones R. Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer may reduce postoperative morbidity without compromising prognosis. *Br J Surg* 2008; 12: 1534–1540.

32. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, Klausner JM, Rabau M. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(10):2661-7.
33. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Nunes Dos Santos RM, Kiss D, Gama-Rodrigues J, Cecconello I. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71(4):1181-8.
34. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, Padula GD, Venkatraman ES, Balducci M et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 62(3): 752-60.
35. Rödel C, Martus P, Papadoupoulos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (34):8688-96.
36. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11(9):835-44.
37. Sauer R, Roedel C, Martus P, Fietkau R, Wittekind C for the German Rectal Cancer Study Group. Prognostic factors after neoadjuvant

radiochemotherapy for rectal cancer: Update of the CAO/ARO/AIO-94
Phase III study. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2005; 23(16) suppl 3503.