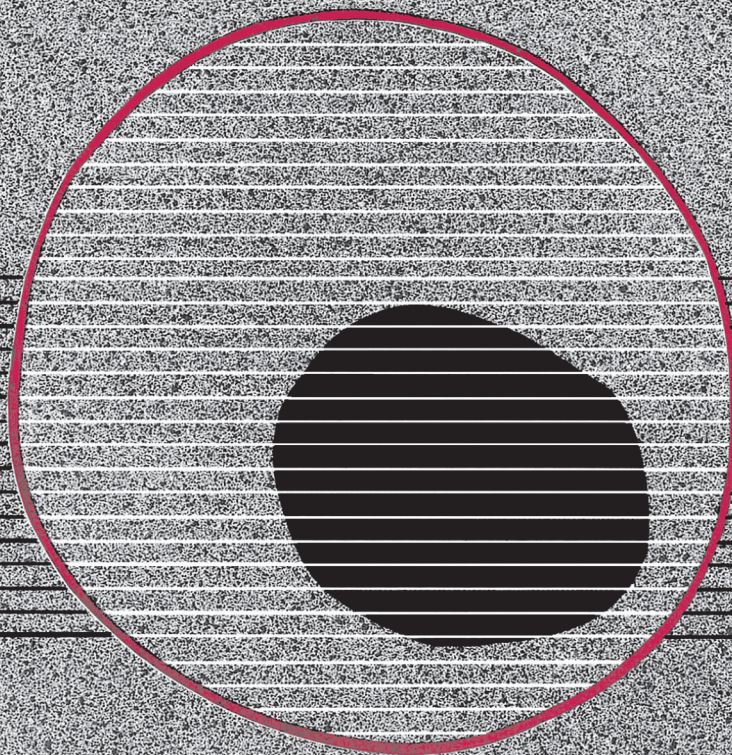


revisiones en

# CANCER

## RADIOQUIMIOTERAPIA RADICAL EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER III

VOL. 12, NÚM. 3, 1998



revisiones en

---

# CANCER

## SUMARIO

**VOL. 12**

**NÚM. 3**

|   |     |
|---|-----|
| Editorial<br>F. A. Calvo  | 89  |
| Radioquimioterapia concomitante en tumores de cabeza y cuello:<br>revisión de experiencias clínicas recientes<br>L. A. PEREZ, F. A. CALVO   | 91  |
| Tratamiento multimodal del carcinoma de esófago<br>no metastásico<br>J. Sastre, E. Diaz-Rubio, I. Garcia Carbonero  | 98  |
| Indicaciones y resultados de la radioquimioterapia para el cáncer<br>de recto<br>L. L. Gunderson, J. A. Martenson, M. Haddock   | 104 |
| Radioterapia preoperatoria con/sin quimioterapia simultánea<br>en el abordaje del cáncer de recto<br>I. Azinovic, M. Moreno   | 114 |
| Descenso de estadificación después de carboplatino y<br>5-Fluorouracilo simultáneo durante radioterapia preoperatoria<br>en carcinoma primario de recto<br>I. Azinovic, J. L. Hernández, J. Aristu, R. Martinez Monge,<br>S. Martin Algarra, O. Fernandez Hidalgo, F. Pardo,<br>J. Alvarez Cienfuegos, F. A. Calvo, A. BrugarolaS | 125 |
| Descenso de estadificación después de carboplatino y<br>5-Fluorouracilo simultáneo durante radioterapia preoperatoria<br>en carcinoma primario de recto<br>I. Azinovic, J. L. Hernández, J. Aristu, R. Martinez Monge,<br>S. Martin Algarra, O. Fernández Hidalgo, F. Pardo,<br>J. Álvarez Cienfuegos, F. A. Calvo, A. Brugarolas | 125 |

## Editorial

Con éste número de *Revisiones en Cáncer* terminan las publicaciones de textos que con motivo del *Simposio Internacional sobre Radioquimioterapia Radical en el Tratamiento del Cáncer* organizó la *Fundación Ramón Areces* en Noviembre de 1996. Aunque no ha sido posible obtener un manuscrito de cada participante, si se ha publicado un artículo de revisión de cada enfermedad evaluada en el programa científico de ésta actividad, con excepción del cáncer de pulmón. Alternativamente se ha incorporado una revisión del valor de la radio-quimioterapia en cáncer de cérvix (enfermedad no contemplada en el programa científico), en la que se identifican grupos expertos que han obtenido resultados preliminares muy interesantes, tanto en descenso de estadificación tumoral objetivada (incluyendo tasas relativamente elevadas de pT0), como en control de enfermedad a largo plazo. En el número anterior se trató el interés de la radio-quimioterapia radical en el abordaje del cáncer infiltrante de vejiga. Las experiencias clínicas que han utilizado quimioterapia de inducción con radioquimioterapia han sido capaces de establecer el valor de la respuesta clínica y patológica para seleccionar pacientes de alta probabilidad de control local tumoral con preservación de vejiga funcionalmente útil. El patrón de progresión de enfermedad es predominantemente sistémico por lo que el progreso en términos de beneficio en supervivencia requiere investigar los componentes terapéuticos adyuvantes y neoadyuvantes.

La combinación de hormonoterapia e irradiación radical en cáncer de próstata ha demostrado beneficio estadísticamente significativo en supervivencia en estadios precoces e intermedios en el estudio europeo de la EORTC. En nuestra publicación se han revisado los fundamentos biológicos de la radio-hormonoterapia en cáncer de próstata. No se trata de un tema convencionalmente considerado como esquema de "radioquimioterapia", pero su trascendencia oncológica obliga a ser men-

cionado en cursos o seminarios dedicados a tratamiento combinado de *cáncer humano*.



*Fig. 1. En la Biblioteca de la Fundación Ramón Areces el día 14 de Noviembre de 1996 los Dres. Muñoz (Presidente de la FESEO), Brady (Allegheny University), Calvo (Hospital General Universitario Gregorio Marañón) y Gunderson (Mayo Clinic) durante la sesión de interacción con medios de comunicación.*

La radio-quimioterapia radical tiene un papel consolidado en cáncer de esófago localizado como tratamiento superior a la radioterapia exclusiva y capaz de obtener curaciones a largo plazo entorno a 1 de cada 3 pacientes. Se investiga en la actualidad el valor de la cirugía para incrementar la tasa de control local y supervivencia en combinación con radio-quimioterapia.

El cáncer de canal anal es una enfermedad con similitudes respecto al del esófago (subtipo histológico y tasa de respuesta a radio-quimioterapia). La preservación de esfínter es una cuestión clave para entender un resultado como éxito terapéutico y es necesario definir

el papel de la cirugía como componente de tratamiento en pacientes con alta carga tumoral loco-regional.

En cáncer de cabeza y cuello el meta-análisis más riguroso disponible realizado por expertos franceses ha identificado que la radio-quimioterapia simultánea, y exclusivamente ésta forma de combinación terapéutica (simultánea o concomitante), produce resultados significativamente superiores en términos de supervivencia en estadios localmente avanzados, respecto a combinaciones terapéuticas secuenciales. Desde hace años existían evidencias de incremento en control loco-regional tumoral y/o preservación de laringe con radio-quimioterapia, pero sólo un meta-análisis es capaz de identificar una tendencia de beneficio en supervivencia en un grupo tan heterogéneo de enfermedades. Es particularmente intrigante que el resultado de meta-análisis sea tan concluyente integrándose en el concepto de radio-quimioterapia simultánea, esquemas de tratamiento muy dispares, tanto en el componente de irradiación (volúmenes, técnica, dosis totales, dosis por fracción y fraccionamiento diario), como en el componente de quimioterapia (fármaco único o múltiple, bolus vs infusión continua, semanal vs inicio final, dosis, etc.). La inho-

mogeneidad de protocolo terapéutico implica diversa intensidad integral, que sin embargo logra resultados superiores cuando es analizado en conjunto, y cuya explicación más factible es la explotación de un efecto biológico real antitumoral.

En la presentación inicial de ésta serie sobre Radio-quimioterapia Radical en el Tratamiento del Cáncer omití inadvertidamente mi agradecimiento al Prof. Rodríguez Villanueva de la Fundación Ramón Areces por su estímulo en el proceso de elaboración y desarrollo de ésta actividad y al Dr. Muñoz Villa, Presidente de la Federación de Sociedad de Sociedades Españolas de Oncología, que prestó su patrocinio y colaboración con su presencia en el Acto de Apertura y relación con los medios de comunicación.

F. A. CALVO

*Jefe del Departamento de Oncología  
Hospital General Universitario  
Profesor Titular de Oncología Radioterápica  
Universidad Complutense de Madrid*

# Radioquimioterapia concomitante en tumores de cabeza y cuello: revisión de experiencias clínicas recientes

L.A. PEREZ, F. A. CALVO\*

*Unidad de Oncología Radioterápica. Instituto Gallego de Medicina Técnica. Hospital do Muixoeiro. \*Departamento de Oncología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*

## INTRODUCCION

El cáncer de cabeza y cuello supone aproximadamente el 5% de tumores malignos del adulto. La mayoría de los pacientes con tumores precoces pueden ser curados con cirugía y/o radioterapia (RT). Desafortunadamente, es frecuente que los pacientes presenten tumores loco-regionalmente avanzados. De modo tradicional, la cirugía y/o RT se han considerado el tratamiento convencional de los tumores avanzados de cabeza y cuello. Sin embargo, las tasas de curación con estas modalidades terapéuticas son modestas.

En un artículo precedente (1) se han presentado evidencias de una mejor evolución clínica con quimioradioterapia concomitante que con RT exclusiva (2) o RT precedida de quimioterapia (QT) neoadyuvante (3-5). En los meta-análisis de Munro (6) y El-Sayed (7) observan una evidencia cierta, aunque de discreta magnitud, de la ventaja del tratamiento combinado cuando QT y RT se administran simultáneamente. Se revisan los datos más recientes publicados en los dos últimos años, considerando, no sólo los resultados respecto a control tumoral sino también los referentes a cuestiones colaterales no menos importantes como el patrón de recurrencia, el valor predictivo de la regresión tumoral y la necesidad del tratamiento quirúrgico del cuello.

## RADIOBIOLOGIA

¿Puede explicarse en términos biológicos la aparente superioridad de los regímenes combinados concomitantes frente a los secuenciales?

La experiencia adquirida con regímenes de fraccionamiento alterado de RT puede ilustrar esta cuestión. En los tratamientos fraccionados de RT sobre ciertos tumores, especialmente en carcinomas escamosos de

cabeza y cuello, se ha apreciado una influencia marcada de la duración del tratamiento en la probabilidad de control tumoral. El "factor tiempo" es relevante debido a que, como se ha comprobado, en medidas directas e indirectas, la capacidad proliferativa de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello. El tiempo medio de duplicación de los clonógenos celulares tumorales es de aproximadamente 4 días. Esto implica que una interrupción de 16 días en el curso de la RT implicaría  $16/4 = 4$  duplicaciones de la población celular clonogénica tumoral (un incremento de 1,5 logs del número total de células). En términos de dosis de radiación, el incremento necesario para mantener las mismas probabilidades de control tumoral, a pesar de la interrupción, sería del orden de 10 Gy: se estima que 2 Gy eliminan aproximadamente el 50% (0,3 logs) de una población celular con una radiosensibilidad intrínseca normal (1,5 logs/0,3 logs = 5 veces 2 Gy = 10 Gy). Diversos autores han llegado a la conclusión de que para compensar cada día de interrupción no prevista ni deseada en un régimen fraccionado de radioterapia, son precisos programar 0,5-1 Gy/día adicionales (8).

Resulta plausible pensar que, tras reducciones marcadas de la población celular tumoral, la falta de competencia por el espacio y los nutrientes reduzcan de modo drástico el factor de pérdida celular tumoral fisiológica (necrosis, apoptosis...). Tras la cirugía y tras la respuesta tumoral a QT de inducción, es posible que la población celular tumoral acelere su repoblación. En esos periodos (postoperatorio, post-QT), habitualmente seguidos de RT, el "factor tiempo" podría resultar especialmente adverso (repoblación acelerada), mermando los resultados en cuanto a control loco-regional de la RT. Autores expertos (9) se apoyan en el "factor tiempo" para proponer estrategias de tratamiento combinado que reduzcan la duración total del tratamiento (desde que se inicia la primera maniobra terapéutica hasta que

finaliza la última). La reducción del tiempo de tratamiento supone administrar la misma "densidad terapéutica" en un plazo más breve, es decir, intensificación terapéutica. Los límites de la intensificación terapéutica están marcados por la tolerancia de los tejidos normales. Si el "factor tiempo" determina un máximo de duración del tratamiento, la toxicidad aguda condiciona un mínimo en la duración del tratamiento. Si se sobrepasa el mínimo, deben reducirse las dosis de RT o QT para que el tratamiento pueda ser tolerable. La duración óptima del tratamiento sería aquella que minimiza el impacto del factor tiempo sin obligar a reducir las dosis de radioterapia o quimioterapia.

En los carcinomas de cabeza y cuello la optimización de la duración del tratamiento parece exigir, en base a los resultados clínicos, la administración simultánea de QT y RT, evitando interrupciones que permitan una repoblación acelerada de clones tumorales.

#### ESTUDIOS CLINICOS

##### *Cisplatino y RT (Tabla I)*

Glicksman y cols. (10,11) han presentado los resultados de un estudio fase II multicéntrico con RT hiperfraccionada y cisplatino concomitante. Su serie previa, con RT convencional proporcionó unos resultados alentadores: la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) a 5 años fueron del 78% y 50% respectivamente (12). El régimen de inducción consistió en un programa de 5 semanas administrando 10 fracciones iniciales de 1,8 Gy/día y continuando con 2 fracciones diarias de 1,2 Gy durante 12 días de tratamiento. En las semanas 1 y 4 se administró cisplatino (20 mg/m<sup>2</sup>/24h x 4 días). La modificación en el fraccio-

namiento se sustentó en argumentos radiobiológicos: aceleración de la repoblación celular tumoral y aumento de la sensibilidad celular tras las dosis iniciales de radiación debido a reoxigenación y redistribución. La evaluación de respuesta se realizó en la semana 6-7. Los pacientes con respuesta completa (RC) continuaron con RT (2 fracciones/día de 1,2 Gy durante 12 días de tratamiento) hasta una dosis total de 75,6 Gy y carboplatino (CBDCA) (25mg/m<sup>2</sup>) con cada fracción de radioterapia. Los pacientes que no alcanzaron respuesta completa fueron intervenidos quirúrgicamente. A los pacientes con adenopatías voluminosas se les realizó un vaciamiento ganglionar tras el régimen de inducción y continuaron la QT+RT tras la recuperación postoperatoria. 73/74 pacientes completaron el régimen de inducción. El 20% de los pacientes sufrieron mucositis grado 3. Se produjo una muerte por infarto de miocardio en la segunda semana de tratamiento. En 49 pacientes (67%) se documentó una RCp en el tumor primario (en 44/59 tras biopsia y en 5/12 tras cirugía). En 35 pacientes sometidos a vaciamiento cervical, la tasa de RCp ganglionar fue del 46%. La toxicidad crónica consistió en xerostomía (25p.), disfagia (18p.), problemas de fonación (11p.), fibrosis/edema (16p.) y fístula (2p.). La supervivencia actuarial a 4 años fue del 51% y la supervivencia específica por cáncer del 63%. El tumor recurrió en el 35% de los pacientes siendo la mayoría (69%) fallos locales. En cuatro de los pacientes con fallo local pudo realizarse una cirugía de rescate con éxito. La preservación de órgano fue posible en el 89% de los pacientes inicialmente y en el 82% tras cirugía de rescate. La diferencia en la supervivencia entre el grupo de pacientes con RCp y con RP fue estadísticamente significativa (73% vs 48%, p<0,02). La experiencia de este grupo muestra que el régimen ensayado es tolerable para el paciente aunque muy exigente para el equipo

TABLA I

PACIENTES CON CARCINOMA ESCAMOSO DE CABEZA Y CUELLO OPERABLES DE DIVERSAS LOCALIZACIONES, ESTADIO III-IV. RESULTADOS DE QUIMIOTERAPIA CON PLATINO ASOCIADA A RT

| Autor                | N. pac. | TRATAMIENTO*         |   | RC+<br>(RCP) | SLE       | Superv.    | Comentarios               |
|----------------------|---------|----------------------|---|--------------|-----------|------------|---------------------------|
|                      |         | RT D(dxn)**<br>Gy    | QT                                      |              |           |            |                           |
| Koness et al. (11)   | 73      | 46,8(1,8x10+1,2x24)  | P 20mg/m <sup>2</sup>                   | (69)         | 63        | 73 vs. 48  | Fase II multicéntrico.    |
| Glicksman et al.(12) |         | d1-4 y 22-25         |   |              |           | 51         | Supervivencia específica. |
| Goodman et al. (13)  | 40      | 45(1,8x25)           | P 20mg/m <sup>2</sup>                   | 70           | 82 vs. 38 | 100 vs. 27 | Supervivencia específica. |
|                      |         | 46,8( 1,8x10+1,2x24) | d1-4 y 18-20                            | (57)         |           |            |                           |
| Denys et al. (14)    | 62      | 66-74(1,8-2,0)       | Pia 150mg/m <sup>2</sup><br>semanal x 4 | (87)         |           | 60         | Superv. a 3años           |

\*Tratamiento previo a la evaluación de respuesta, seguido de cirugía tras RP y de RT tras RC.

\*\*La descripción del tratamiento con radiaciones incluye la dosis total (D), la dosis por fracción (d) y el número de fracciones (n).

+ La tasa de RC se refiere al tumor primario.

P: cisplatino; Pia: cisplatino intra-arterial (el resto de abreviaturas pueden encontrarse en el texto)

asistencial (2 fracciones diarias, 2 inyecciones/día de CBDCA, soporte nutricional). Las tasas de RCp y de preservación de órgano son altas aunque la recidiva loco-regional sigue siendo el patrón de progresión dominante.

Goodman y cols. (13) han comunicado una serie retrospectiva de 40 pacientes que recibieron QT + RT concomitante con dos protocolos diferentes, 29 de ellos probablemente incluidos en el ensayo referido previamente. La tasa de RCp del tumor primario fue del 57%. Entre los factores predictivos de respuesta analizados (edad, sexo, hábitos tóxicos, estadio, tamaño tumoral, localización del tumor primario), sólo el estadiaje N fue significativo: los pacientes N1 respondieron mejor que los N2-3. Se evidenció una importante diferencia en la supervivencia entre el grupo con RCp y el grupo con RP.

En la Universidad de Tennessee el protocolo de tratamiento combinado incluyó cuatro inyecciones intrarteriales selectivas con 150 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino con periodicidad semanal (14). La radioterapia alcanzaba 68-74 Gy con incrementos diarios de dosis de 1,8-2 Gy. Trataron 62 pacientes en estadios III-IV. La tasa de RC en el tumor primario fue excepcionalmente elevada (87%), obteniendo una supervivencia global a los 3 años del 60%.

#### *Monoquimioterapia (no-platino) y RT*

La mitomicina no ha gozado de popularidad en los países occidentales en regímenes combinados terapéuticos para tumores de cabeza y cuello. Sin embargo, algunos centros, han desarrollado una experiencia interesante a lo largo de los años. Así, la Universidad de Yale, ha publicado recientemente los resultados de ensayos aleatorizados consecutivos en los que mitomicina o mitomicina+dicumarol asociados a RT se compararon con la RT exclusiva (15). El seguimiento medio fue de 138 meses, con un total de 195 pacientes evaluables. Los pacientes estaban equitativamente distribuidos respecto a sexo, edad, estadio, localización del tumor primario, dosis de radiación y duración total de la RT. La toxicidad hematológica fue más frecuente y severa con tratamiento combinado. Se encontró un beneficio significativo del tratamiento concomitante en cuanto supervivencia causa-específica (excluidas las muertes intercurrentes por causa no oncológica, 74% vs. 51%), supervivencia libre de recurrencia local (85% vs. 66%) y supervivencia libre de recurrencia loco-regional (76% vs. 54%). Las diferencias en supervivencia global no fueron significativas (48% vs. 42%). Un nuevo agente bioreductor, porfiromicina, al parecer con mayor actividad citotóxica sobre células hipóxicas, está siendo explorado en la actualidad en un ensayo clínico similar a los descritos.

Datos experimentales sugieren que la adición de 1,0 a 10 nmol/L de paclitaxel a la radioterapia puede provocar una importante radiosensibilización, tal vez debido a la acumulación de células en fase G2/M, fase radiosensible del ciclo celular. A éstas concentraciones, relativa-

mente bajas, las exposiciones más prolongadas al fármaco aumentan el efecto radiosensibilizador. Con este fundamento se investiga la infusión continua de taxol durante la radioterapia en estudios fase I, comenzando con dosis de 4,0 mg/m<sup>2</sup>/día (16). También se están desarrollando estudios fase I para determinar la dosis máxima tolerable de taxol asociado a RT y administrado en infusiones semanales de 1h de duración. En datos preliminares, la dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> parece tolerable (17).

#### *Poliquimioterapia y RT*

##### Estudios Fase I

El programa de tratamiento del cáncer de cabeza y cuello de la Universidad de Chicago ha proporcionado resultados interesantes con el régimen de 5-fluorouracilo (5FU), hidroxiaurea (HU) y RT (régimen FHX). Actualmente, el propósito de ese grupo es añadir paclitaxel (20mg/kg/d), en infusión continua, al régimen FHX. La razón es que el régimen previo, a pesar de una elevada tasa de respuestas, no consigue evitar un 25% de recurrencia locoregional (18). La tasa de RC en pacientes previamente no tratados es del 70%. Las toxicidades limitantes de dosis han sido mielosupresión, mucositis, dermatitis y diarrea (19,20).

##### Estudios Fase II-III (Tabla II)

Wanebo y cols., con el objetivo de incrementar la tasa de RC en una estrategia de tratamiento combinado concomitante preoperatorio, han asociado paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> semanal y CBDCA en dosis dependiente del flujo glomerular renal con modificaciones individuales según toxicidad junto con 45 Gy en fracciones diarias de 1,8 Gy (21,22). De 44 pacientes que entraron en el estudio, 35 pacientes fueron evaluables. La tasa de RCp en el tumor primario fue del 68%. Los pacientes con RCp recibieron 3 semanas más de quimioradioterapia hasta una dosis total de radiación de 69-72 Gy. La supervivencia global y libre de enfermedad a 1 año fueron, respectivamente, 83% y 71%. La toxicidad de éste régimen fue alta: en 28/35 pacientes se observó una toxicidad aguda preoperatoria grado 3-4, necesitando prácticamente todos los pacientes gastrostomía y siendo frecuentes las interrupciones temporales del tratamiento. Los autores proponen un compromiso con reducción en la dosis de taxol para disminuir la toxicidad.

En otros centros, la combinación de taxol semanal (45 mg/m<sup>2</sup>) con CBDCA semanal (100 mg/m<sup>2</sup>) y RT convencional ha resultado excesivamente tóxica, debiendo reducir la dosis de taxol a 40 mg/m<sup>2</sup> (23). Por otra parte, la evaluación preliminar de la eficacia de éste régimen, no ha comunicado resultados muy brillantes: 2/11 RC.

En estudios metodológicamente menos rigurosos, con CBDCA y 5FU, la tasa de respuesta completa alcanzada se ha descrito en torno al 45%, con tasas de supervivencia aceptables, especialmente en estadio III (24).

TABLA II  
POLIQUIMIORADIOTERAPIA CONCOMITANTE EN CARCINOMAS AVANZADOS DE CABEZA Y CUELLO: ESTUDIOS FASE II

| Autor                   | N. pac. | TRATAMIENTO*            |   | RC+        | SLE      | Superv.  | Comentarios  |
|-------------------------|---------|-------------------------|---|------------|----------|----------|--|
|                         |         | RT D(dxn)**             | QT  | (RCp)<br>% | 5 Años % | 5 años % |  |
| Wanebo y colbs.(21,22)  | 35      | 45(1,8x25)              | Taxol 60mg/m <sup>2</sup><br>CBDCA semanal  | (68)       | 71       | 83       | Supervivencia 1 año                                      |
| Conley B y colbs. (23)  | 13      | 66(2x33)                | Taxol<br>40mg/m <sup>2</sup> /sem.<br>CBDCA<br>100mg/m <sup>2</sup> /sem.               | 18         | —        | —        |  |
| Kirita T y colbs. (24)  | 34      | 40                      | P o CBDCA<br>5FU o<br>Peplomicina   | 61<br>(45) |          | 81,5     | Superv. II 100%<br>III 88,6%<br>IV 76,4%                 |
| Bensadoun y colbs. (25) | 54      | 80,4(1,2x67)BID         | P 100mg/m <sup>2</sup><br>d.1,22,43<br>5FU 750mg/m <sup>2</sup> /d<br>x 5d (d. 2,23,44) | 66,7       | 62       | 45,3     | Fase II multicéntrico<br>Control local a 6 m 68,5%       |
| Wibault y colbs. (26)   | 57      | 70(2x35)                | P 80mg/m <sup>2</sup><br>d.5,26,47<br>5FU 300mg/m <sup>2</sup><br>x47d                  | 42         |          | 27       | Superviv. 2 años<br>Pacientes irresecables<br>estadio IV |
| Taylor IV y colbs. (27) | 78      | 70(2x35)<br>(10Gy/2sem) | P 60mg/m <sup>2</sup><br>5FU 800mg/m <sup>2</sup><br>d1-5/2 semanas                     | 63         |          | 27       | En el 69%, control<br>loco-regional largo plazo          |

\*En el tratamiento con radiaciones se especifica la dosis total (D), la dosis por fracción (d) y el número de fracciones (n).

+ La tasa de RC se refiere al tumor primario. P: cisplatino. CBDCA: carboplatino.

BID: dos veces al día. (el resto de abreviaturas pueden encontrarse en el texto)

En un estudio fase II multicéntrico francés, 54 pacientes con tumores irresecables fueron sometidos a radioterapia hiperfraccionada (2 fracciones diarias de 1,2 Gy hasta una dosis de 75,6-80,4Gy). Se administraron 3 ciclos de QT concomitante comenzando los días 1, 22 y 43. El esquema de poliquimioterapia fue cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> y 5FU 750 mg/m<sup>2</sup>/d, en infusión continua de cinco días, comenzando el día siguiente del cisplatino. La tasa de RC fue del 67% y el control locorregional a 6 meses del 68%. La supervivencia actuarial global y libre de enfermedad a 53 meses fue del 45,3% y 62% respectivamente. Los pacientes tuvieron que estar hospitalizados durante todo el tratamiento y todos necesitaron soporte nutricional con sonda nasogástrica o gastrostomía (25).

En el Instituto Gustave Roussy, 57 pacientes en estadio IV, recibieron RT (70 Gy, en 5 fracciones/semana de 2 Gy durante 47 días), cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> en los días 5, 26 y 47, y 5FU 300 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua durante 47 días. La toxicidad limitante fue la mucositis, alcanzando grado III-IV en el 79% de los pacientes. El tiempo medio de resolución de la mucositis fue de 8 semanas. Se produjeron 4 fallecimientos en relación con el tratamiento. La tasa de RC fue del 42%. La supervi-

vencia actuarial a 1 y 2 años es del 55% y 27% respectivamente. La causa más frecuente de recurrencia fue el fallo loco-regional. Todos los pacientes permanecieron ingresados durante el tratamiento y necesitaron de medidas activas para mantener una adecuada nutrición e hidratación. A pesar de la agresividad del tratamiento empleado, los resultados no se consideraron satisfactorios. Los autores propugnan una mejor selección de pacientes en base a criterios biológicos y radiológicos (26).

Especialmente interesante es el análisis con seguimiento de 8 años del Rush-Prebisterian Medical College de Chicago, que incluye pacientes de un estudio piloto inicial y de un ensayo randomizado (27). La QT se administró siempre de modo concomitante con la RT, en 7 ciclos en semanas alternas consistiendo en cisplatino 60 mg/m<sup>2</sup> y 5FU 800 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua durante cinco días. La RT se administró en fracciones de 2 Gy hasta una dosis total de 70 Gy. Siguiendo éste protocolo se trataron 78 pacientes, 71 tumores primarios y 7 tumores recurrentes. 6 pacientes fallecieron durante el tratamiento. El principal problema agudo fue la deshidratación, por la combinación de mucositis y toxicidad tubular renal del cisplatino. La tasa de respuestas completas fue



del 63%. Sólo el 36% de los pacientes con RP experimentaron una progresión tumoral loco-regional. La supervivencia libre de progresión tumoral a los 5 años fue del 60% y la supervivencia global del 43%. Los resultados en estadio III fueron especialmente satisfactorios, no detectándose recurrencias. Las localizaciones con mejor evolución fueron la laringe glótica y la lengua.

Un ensayo clínico randomizado recientemente publicado de la Cleveland Clinic con resultado positivo añade una evidencia más al valor de la quimioradioterapia concomitante frente a la RT exclusiva (28). 100 pacientes con tumores resecables en estadio III-IV fueron randomizados a RT (68-72 Gy en fracciones diarias de 1,8-2,0 Gy) o a idéntica RT junto con 5FU (1000 mg/m<sup>2</sup>/d) y cisplatino (20 mg/m<sup>2</sup>/d) en infusión continua durante 4 días en la 1ª y 4ª semanas de tratamiento. Tras 50-55 Gy, los pacientes fueron evaluados, completando el programa de RT aquellos con RP o RC. La mielosupresión, dermatitis y mucositis fueron más severas en el tratamiento experimental, aunque no se produjeron muertes tóxicas. Con un seguimiento medio de 36 meses, la supervivencia actuarial libre de enfermedad a 3 años fue de 52% vs. 67% (p=0,03) y la probabilidad de desarrollar metástasis a distancia fue del 21% vs. 10% (p=0,04). La supervivencia global no fue significativamente diferente. Evitaron la cirugía radical una proporción de pacientes mayor en el grupo de quimioradioterapia (57% vs. 35%; p=0,02).

En la Clínica Universitaria de Navarra 35 pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello (7 estadio III, 24 IV y 4 recidivas) fueron tratados con radioterapia hiperfraccionada (120 cGy x 2/día 66 Gy) y quimioterapia simultánea (carboplatino 55 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 y 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> iv 24 horas días 1-4 y 25-29) entre agosto 1988 y agosto 1991. Las tasas de remisión clínica completa fueron del 86% estadio III, 96% IV, 75% recidivas, 100% N<sub>1,2</sub> y 75% N<sub>3</sub>. La mediana de duración de la respuesta completa fue de 9 meses (límites 3 a 30 meses). El estudio actuarial proyectado a 36 meses mostró una supervivencia libre de enfermedad del 31% (libre de enfermedad local 40%). Los patrones de progresión identificaron 16 recidivas (45%): 5 metástasis a distancia y 11 loco-regionales (5 locales y 6 ganglionares). Se trataron con cirugía de rescate 2 recidivas locales y 2 ganglionares con un único paciente controlado aparentemente a los 11 meses de seguimiento. El programa terapéutico fue tolerado con dificultad: toxicidades locales grado III-IV en el 70%, 11 pacientes con necesidad de sonda nasogástrica para hidratación-nutrición y 5 interrupciones no programadas de tratamiento (35).

#### *Quimioterapia basada en cisplatino y RT en nasofaringe y senos paranasales*

En estadios avanzados de carcinoma nasofaríngeo y senos paranasales, los resultados de la RT exclusiva son subóptimos. Al-Sarraf y cols. en ASCO-98 actualizaron los resultados preliminares de un ensayo clínico randomizado en el que 97 pacientes fueron tratados con qui-

mioradioterapia concomitante: cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> y 5FU 100 mg/m<sup>2</sup> en los días 1-4 cada 3 semanas por 3 ciclos durante la RT (70 Gy en 35 fracciones durante 7 semanas) (29). 96 pacientes recibieron RT solamente. La distribución de pacientes respecto a sexo, edad, raza y características tumorales fueron similares. No se observaron toxicidades fatales. En el grupo de quimioradioterapia fueron más frecuentes la mielosupresión, náuseas y vómitos, mientras que la toxicidad aguda local fue similar en ambos grupos. La supervivencia actuarial libre de enfermedad a 3 años fue significativamente diferente (65% vs. 24%, p<0,0001), así como la supervivencia global (76% vs. 45%, p=0,0007). Las tasas de fallo local, regional y a distancia en el grupo de quimioradioterapia (9%, 9% y 14% respectivamente) fueron inferiores respecto al grupo de radioterapia sola (32%, 15% y 35%). Los autores concluyen que la quimioradioterapia concomitante es superior a la radioterapia sola en los carcinomas nasofaríngeos avanzados.

Diversos esquemas de QT basada en cisplatino se han empleado en regímenes concomitantes con RT hiperfraccionada en pacientes con tumores avanzados de nasofaringe, con resultados esperanzadores: supervivencia libre de enfermedad a 3 años en torno al 65% y tasa de control loco-regional del 90% (30,31).

#### ACTITUD TERAPEUTICA EN LA ENFERMEDAD CERVICAL CON ESQUEMAS DE TRATAMIENTO COMBINADO

En pacientes tratados con radioterapia radical se recomienda la realización de un vaciamiento cervical en estadios N2-3. El control regional es más efectivo con RT + Cirugía que con RT exclusiva y la morbilidad de una dosis moderada de radiación junto con cirugía es probablemente menor que la de una dosis radical (66-70Gy) de radiación sobre el cuello. La recomendación se funda también en que la detección precoz de una recurrencia regional en un cuello irradiado es dificultosa y la eficacia de la cirugía de rescate es limitada. Es cuestionable la indicación de vaciamiento ganglionar tras RT con quimioterapia concomitante.

En la serie de la Cleveland Clinic comentada en párrafos anteriores, se hace un análisis detallado de la evolución de la enfermedad en el cuello tras RT + QT (cisplatino + 5FU). Todos los pacientes N0-1 tuvieron una RC en el cuello. En este subgrupo se observaron 2/24 recurrencias regionales, con progresión de la enfermedad a pesar de cirugía de rescate. En 17/26 pacientes N2-3 se observaron RC clínicas. Entre esos 17 pacientes con RC se produjeron 3 recurrencias regionales, todas en pacientes sin disección ganglionar. Entre los pacientes sometidos a disección ganglionar, en aproximadamente la tercera parte se detectó enfermedad activa (22% tras RC y 46% tras <RC), pero sólo 1 paciente sufrió una recurrencia regional. La supervivencia de los pacientes con disección cervical y tumor activo fue significativamente inferior que en aquellos con anatomía patológica negativa para tumor. La recomendación de los autores es realizar vaciamiento ganglionar en todos los pacientes N2-3 y en los N1 sin RC (32).

En la serie de Glicksman y cols. (10), 50 pacientes tenían ganglios patológicos en el cuello, 35 de los cuales fueron sometidos a disección ganglionar por existir residuo tumoral clínico en la lesión primaria o en el cuello tras 46,8 Gy + cisplatino. En el 54% se encontró tumor viable histológicamente (8).

La respuesta ganglionar rápida no parece ser un factor pronóstico discriminativo. Denys y cols. han estudiado el valor predictivo sobre la supervivencia de la velocidad de regresión a nivel del tumor primario y de las metástasis ganglionares tras un esquema combinado de cisplatino intra-arterial y RT (14). Aquellos pacientes con una reducción lenta del volumen ganglionar tuvieron una supervivencia más favorable que los pacientes con una dramática respuesta ganglionar.

#### POLIQUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL TUMOR RECURRENTE IRRESECABLE

La recurrencia loco-regional irreseccable en pacientes irradiados es un acontecimiento de pésimo pronóstico con una evolución casi uniformemente fatal, excepto tal vez en los carcinomas nasofaríngeos. En la Universidad de Chicago se han tratado 45 pacientes en ésta situación con esquemas agresivos de quimiorradioterapia concomitante (5FU + HU (cisplatino junto con RT). La supervivencia global, libre de progresión y el control loco-regional fueron de 14,6%, 13,5% y 20% respectivamente. Se observaron complicaciones fatales en 5 pacientes, en 2 de ellos secundarias a RT. La supervivencia tuvo una correlación significativa con la dosis de radiación: la supervivencia a 2 años fue del 35% tras dosis >58Gy y del 8% en los pacientes que recibieron dosis inferiores. En este contexto se sugiere que la re-irradiación agresiva concomitante con QT podría proporcionar un tratamiento de rescate efectivo, sin una toxicidad inaceptables en un grupo selecto de pacientes (33).

#### EVIDENCIAS Y PRESUNCIONES

¿Por qué la QT de inducción se ha convertido en la práctica habitual de tratamiento de los carcinomas avanzados de cabeza y cuello?

En una reciente encuesta a oncólogos estadounidenses se indagó sobre la estrategia de tratamiento más frecuentemente empleada en pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello en estadio avanzado (34). Más del 60% de los encuestados respondió que la QT de inducción sería su tratamiento de elección. Paradójica-

mente, de los ensayos randomizados realizados hasta el momento y de los meta-análisis publicados, no se deduce la evidencia de un beneficio terapéutico claro de dicha estrategia. Los objetivos perseguidos por aquellos que recomendaron la estrategia de tratamiento secuencial fueron, básicamente, mejorar el control loco-regional y la supervivencia de sus pacientes. Precisamente, esos objetivos no han sido alcanzados en los estudios clínicos con QT de inducción. El autor que publica la encuesta se pregunta qué otros motivos pueden haber condicionado las decisiones clínicas separándolas de ésta práctica médica que viene denominándose "medicina-basada-en-la-evidencia", y elabora una lista de posibles argumentaciones:

- Los tumores avanzados necesitan tratamientos agresivos;
- Alta tasa de respuestas completas;
- Los pacientes con respuesta completa evolucionan satisfactoriamente;
- Deseo de tratar las micrometástasis;
- Estrategia conservadora de órganos;
- El tratamiento multidisciplinar es más atractivo;
- Interpretación sesgada de los resultados clínicos publicados.

Lamentablemente, la presunción de que mayor agresividad y mejores respuestas irían seguidas de mejor supervivencia no se ha confirmado. Pudiera suceder que el cambio de estrategia hacia el tratamiento concomitante se interpretara frívolamente como "un cambio de moda" en los hábitos clínicos y que fuera adoptado con la misma ausencia de espíritu crítico como lo fue el tratamiento secuencial. La mejor salvaguarda para evitarlo es considerar el tratamiento concomitante en tumores avanzados de cabeza y cuello un tratamiento experimental (a pesar de las sólidas evidencias disponibles de su eficacia) y, por tanto, obligarnos a continuar desarrollando esta estrategia con el rigor propio de los ensayos clínicos en oncología contemporánea.

En el momento de concluir esta revisión se comunica un nuevo estudio prospectivo aleatorizado favorable a la combinación de radioterapia hiperfraccionada (125 x 2/día, 70 Gy) con cisplatino (12 mg/m<sup>2</sup> días 1-5 y 25-30) y 5-FU (600 mg/m<sup>2</sup>/día infusión continua días 1-5 y 25-30) respecto a radioterapia exclusiva hiperfraccionada (75 Gy). El 50% de los pacientes en ambos grupos tenían enfermedad irreseccable. Los resultados en análisis actuarial a 3 años muestra una diferencia estadísticamente significativa favorable al tratamiento concomitante en supervivencia global (55% vs 34%), supervivencia libre de recidiva (61% vs 41%) y control tumoral loco-regional (70% vs 40%) (36).

#### BIBLIOGRAFIA

1. Pérez LA, Calvo FA. Introducción a la radio-quimioterapia concomitante en el tratamiento de tumores sólidos: fundamentos biológicos y experiencias clínicas. Rev Cancer 1998;12:3-35.
2. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PS, et al. Superiority of chemo-radiotherapy compared to radiotherapy alone for patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: preliminary results of Intergroup 0099 (SWOG 8892, RTOG8817, ECOG 2388) randomized study. Proc Am Soc Clin Oncol 1996; 15:313.
3. Adelstein DJ, Sharon VM, Earle AS, et al. Simultaneous versus sequential combined technique therapy for squamous cell head and neck cancer. Cancer 1990; 65: 1685-91.
4. Merlano M, Benasso M, Corvò R, et al., Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy

- compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst*, 1996; 88(9): 583-9.
5. Taylor SG IV, Murthy AK, Vannetzel J-M, et al., Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 1994; 12: 385-95.
  6. Munro, AJ., An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer*, 1995; 71: 83-91.
  7. El-Sayed S, Nelson N., Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: a meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol*, 1996; 14(3): 838-47.
  8. Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumour clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988;27:131-146.
  9. Peters LJ, Withers HR. Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancer - The time factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:831-836.
  10. Glicksman AS, Wanebo HJ, Slotman G, et al. Concurrent platinum-based chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy with late intensification in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997;39:721-729.
  11. Koness J, Glicksman A, Liu L, et al. Recurrence patterns with concurrent platinum-based chemotherapy and accelerated hyperfractionated radiotherapy in stage III and IV head and neck cancer patients. *Am J Surg* 1997; 174: 532-535.
  12. Glicksman AS, Slotman G, Doolittle C, Clark J, Koness J, Coachman N, Posner M, DeRosa E, Wanebo H., Concurrent cis-platinum and radiation with or without surgery for advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 30: 1043-50.
  13. Goodman MD, Tarnof M, Kain M, et al. Interactions between outcomes and tumor response to preoperative cisplatin-sensitized radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Am J Surg* 1997; 174: 527-531.
  14. Denys D, Kumar P, Wong FS, et al. The predictive value of tumor regression rates during chemoradiation therapy in patients with advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Am J Surg* 1997; 174: 561-564.
  15. Haffty BG, Son YH, Papac R, et al. Chemotherapy as an adjunct to radiation in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck: results of the Yale Mitomycin randomized trials. *J Clin Oncol* 1997; 15: 268-76.
  16. Rosenthal DI, Okani O, Truelson JM, et al. Intensive radiation therapy concurrent with up to 7-week continuous-infusion paclitaxel for locally advanced solid tumors: phase I studies. *Semin Oncol* 1997;24(suppl2):S2-81-S2-84.
  17. Hoffmann W, Rosemann H-P, Belka C, et al. Paclitaxel in simultaneous radiochemotherapy of head and neck cancer: Pre-clinical and clinical results. *Semin Oncol* 1997;S2:S2-72 - S2-77.
  18. Vokes EE, Kies M, Haraf DJ, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer: Impact on the natural history of the disease. *J Clin Oncol* 1995; 13: 876-883.
  19. Brockstein B, Haraf DJ, Stenson K, et al. Phase I study of concomitant chemoradiotherapy with paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea with granulocyte colony-stimulating factor support for patients with poor-prognosis cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 1998; 16: 735-744.
  20. Haraf DJ, Stenson K, List M, et al. Continuous infusion paclitaxel, 5-fluorouracil, and hydroxyurea with concomitant radiotherapy in patients with advanced or recurrent head and neck cancer. *Semin Oncol* 1997;24S2: 68-71.
  21. Wanebo HJ, Chougule P, Akerley WL, et al. Preoperative chemoradiation coupled with aggressive resection as needed ensures near total control in advanced head and neck cancer. *Am J Surg* 1997;174:518-522.
  22. Chougule P, Wanebo H, Akerley W, et al. Concurrent paclitaxel, carboplatin, and radiotherapy in advanced head and neck cancers: a phase II study—preliminary results. *Semin Oncol* 1997; 24 suppl 19: S19-57 - S19-61.
  23. Conley B, Jacobs M, Suntharalingam M, et al. A pilot trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiotherapy for unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Semin Oncol* 1997;24suppl 2:S2-78 -S2-80.
  24. Kiritani T, Ohgi K, Tsuyuki M, et al. Preoperative simultaneous cisplatin- or carboplatin-based chemotherapy and radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Surg Oncol* 1996;63:240-8.
  25. Bensadoun RJ, Dassonville O, Scheneider M, et al. Concurrent twice-a-day continuous radiotherapy and cisplatin-5fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in locally advanced unresectable pharyngeal squamous-cell carcinoma. Final results of a french multicentric phase II study. Proceedings of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 39th Annual Meeting. Orlando, Florida. P190.
  26. Wibault P, Bansmaïne M-A, Forni M, et al. Intensive concomitant chemoradiotherapy in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II study of radiotherapy with cisplatin and 7-week continuous infusional fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996;14:1192-1200.
  27. Taylor IV SG, Murthy AK, Griem KL, et al. Concomitant cisplatin/5FU infusion and radiotherapy in advanced head and neck cancer: 8-year analysis of results. *Head & Neck* 1997;19:684-691.
  28. Adelstein DJ, Saxton JP, Lavert P, et al. A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results. *Head & Neck* 1997;19:567-575.
  29. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PGS, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1310-1317.
  30. Lin J-C, Chen KY, Jan J-S et al. Partially hyperfractionated accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:1127-1136.
  31. Choi KN, Rotman M, Aziz H, et al. Concomitant infusion cisplatin and hyperfractionated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal and paranasal sinus tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:823-9.
  32. Lavert P, Adelstein DJ, Saxton JP, et al. Management of the neck in a randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer. *Head & Neck* 1997; 19:559-566.
  33. Haraf DJ, Weichselbaum RR, Vokes EE. Re-irradiation with concomitant chemotherapy of unresectable recurrent head and neck cancer: a potentially curable disease. *Inn Oncol* 1996;7:913-8.
  34. Harari PM. Why has induction chemotherapy for advanced head and neck cancer become a United States community standard of practice. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2050-2055.
  35. Echeverría ME. Hiperfraccionamiento y quimioterapia combinada en el tratamiento de tumores avanzados de cabeza y cuello. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra 1993.
  36. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR et al. Hiperfraccionada irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338: 1798-1804.

## Tratamiento multimodal del carcinoma de esófago no metastásico

J. SASTRE, E. DIAZ-RUBIO, I. GARCIA CARBONERO

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario San Carlos. Madrid*

El carcinoma de esófago es una neoplasia cuya incidencia difiere notablemente de unas áreas geográficas a otras. Las tasas de incidencia más altas se encuentran en Asia, Sudáfrica y Puerto Rico, así como en determinadas áreas de Francia y Suiza. La incidencia es más baja en EE.UU. y la mayoría de los países occidentales. La incidencia es igualmente superior en la raza negra comparada con la blanca.

Aunque históricamente la mayoría de los carcinomas de esófago eran carcinomas epidermoides, la incidencia de adenocarcinomas de esófago y de la unión gastroesofágica se ha incrementado notablemente en los últimos 20 años (1). No obstante, ello no ha supuesto una substancial modificación pronóstica, ya que, los datos actuales muestran una similar respuesta al tratamiento y supervivencia en ambos subtipos histológicos (2).

El tratamiento quirúrgico ha permanecido durante muchos años como terapia estándar del carcinoma de esófago. A pesar de los avances en las técnicas diagnósticas y métodos de selección de los pacientes, así como de las técnicas de resección y reconstrucción y de las notables mejoras en el manejo perioperatorio de los enfermos, la supervivencia a largo plazo de los pacientes con cáncer de esófago apenas se ha modificado, manteniéndose supervivencias globales de alrededor del 20% (3,4). Un reciente estudio de factores pronóstico de Siewert y cols. pone de manifiesto que solo una resección completa, macro y microscópica (resección R-0) de la enfermedad, podría incrementar la supervivencia en estos pacientes (5). En esta serie de 249 pacientes, más del 40% de los pacientes con resección R-0 permanecían vivos a 5 años. Sin embargo, la resección R-0 solo es posible en una minoría de los pacientes con carcinoma de esófago por varias razones diferentes: 1) El 75% de los pacientes se presentan al diagnóstico con enfermedad localmente avanzada (T3-T4); 2) El cáncer de esófago metastatiza precozmente, en la historia evolutiva de la enfermedad, hecho constatado en varias

series de autopsias; 3) La estrecha relación entre el esófago y el árbol traqueo-bronquial impide una resección en bloque en aquellos tumores localizados por encima o en la bifurcación traqueal (6).

En pacientes con enfermedad locorregional avanzada, la radioterapia ha sido tradicionalmente la alternativa a la cirugía. El carcinoma de esófago es un tumor altamente sensible a la radiación, con respuestas en el 50-60% de los casos y beneficio paliativo para el paciente hasta en el 80% de los mismos. No obstante, la radioterapia aislada consigue supervivencias del 10-15% a los 2 años y del 5% a los 5 años (7,8). En este subgrupo de enfermos, aunque no existen ensayos randomizados comparando cirugía frente a radioterapia, las diferencias entre ambas modalidades terapéuticas son mínimas, teniendo en cuenta, además, que los enfermos sometidos a cirugía son un subgrupo seleccionado, generalmente de menor edad y sin enfermedades sistémicas importantes asociadas. De hecho, estudios con radioterapia sola en pacientes en estadios más precoces han demostrado supervivencias a 5 años similares a las obtenidas en series quirúrgicas (9).

El desarrollo de la quimioterapia en el carcinoma de esófago y la posibilidad de realización de una modalidad de tratamiento combinado con dos o incluso las tres modalidades terapéuticas en diferentes secuencias o de forma simultánea (quimiorradioterapia), ha llevado a la realización en los últimos años de múltiples ensayos terapéuticos con objeto de incrementar los pobres resultados obtenidos hasta el momento actual con las terapias aisladas, bien sea cirugía o radioterapia.

### RADIOTERAPIA PREOPERATORIA

La principal ventaja teórica del uso de radioterapia preoperatoria es la reducción del tamaño tumoral incre-

mentando la tasa de reseabilidad. Ello daría lugar a un mejor control local y a una mayor supervivencia a largo plazo. Estudios iniciales no controlados, mostraron una tasa de reseabilidad del 30-55%, con una mortalidad entre el 12-30% (10-14). Tres estudios randomizados han testado el beneficio potencial de la radioterapia preoperatoria frente a la cirugía como única terapia. El primero de ellos, realizado por Launois y cols. entre 1973 y 1976 randomizó 124 pacientes a recibir 4.000 cGy seguido de esofagectomía en los 8 primeros días tras la radioterapia frente a esofagectomía sola (15). No se encontraron diferencias significativas ni en la mediana de supervivencia ni en la supervivencia global a 5 años. La mediana de supervivencia para el grupo de radioterapia preoperatoria fue de 4,5 meses, frente a 8,2 meses en la de cirugía sola, diferencia no significativa. Las críticas más importantes realizadas a este estudio fueron la alta intensidad de dosis de radioterapia en un corto intervalo de tiempo de 8-12 días, lo que condicionó una alta mortalidad operatoria y el corto intervalo entre la radioterapia y la cirugía. La resección quirúrgica se realizó cuando aún no había comenzado la reducción tumoral por efecto de la radioterapia, de forma que la tasa de reseabilidad prácticamente no se alteró. El segundo de los estudios, conducido por la EORTC, comparó de forma randomizada, 3.300 cGy preoperatorio frente a cirugía sola (16). Nuevamente, no se constató diferencias en favor de la radioterapia preoperatoria ni en el porcentaje de reseabilidad ni en la supervivencia a 5 años (10% en ambos grupos). Además, una vez realizada la cirugía en ambos grupos, no se encontraron diferencias en el número de ganglios linfáticos afectados ni en la profundidad de invasión de la pared esofágica. Un hecho significativo a constatar en este estudio, es el diferente patrón de recidivas entre ambos grupos. En el grupo de terapia combinada, la recaída fue fundamentalmente a distancia, objetivándose una reducción significativa ( $p < 0,05$ ) en la tasa de recurrencias locales y en el tiempo a la recurrencia local, especialmente para el subgrupo de largos supervivientes. De forma similar al estudio de Launois, el intervalo de tiempo entre la radioterapia y la cirugía fue muy corto, lo cual pudo influenciar en el hecho de la no migración del estadio de la enfermedad a una etapa más precoz, tras la radioterapia. Finalmente, un tercer estudio publicado por Huang y cols. randomizó 360 pacientes a recibir 4000 cGy en 4 semanas, seguido de cirugía tras un intervalo de descanso de 2-3 semanas, frente a cirugía sola (17). La supervivencia a 5 años fue de 37 y 33% respectivamente, sin diferencias significativas. Los altos índices de supervivencia en ambos grupos son explicados por el alto porcentaje de pacientes en estadios muy precoces, N negativos.

Además de estos estudios comparativos de radioterapia preoperatoria frente a cirugía sola, en 1990 Kelsen y cols. publicaron los datos de un estudio comparativo entre radioterapia y quimioterapia preoperatoria. Noventa y seis pacientes con carcinoma de esófago operable fueron randomizados a recibir 2 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con cisplatino + vindesina + bleomicina o 55 Gy de radiación (18). Las tasas de operabilidad y reseabilidad

fueron similares y la mediana de supervivencia para todo el grupo fue de 11 meses, con un 20% de pacientes vivos con una mediana de seguimiento de 34 meses, similar a la mayoría de controles históricos con tratamiento quirúrgico solo para este grupo de pacientes. En 1992, Nygaard y cols. realizaron un estudio randomizado con 4 ramas, incluyendo cirugía sola, radioterapia preoperatoria, quimioterapia preoperatoria y quimioterapia seguido de radioterapia preoperatorias (19). Concluyeron que la radioterapia preoperatoria prolonga la supervivencia en cáncer de esófago operable, en base a los datos comparativos de los grupos de radioterapia preoperatoria, valorados conjuntamente, frente a los grupos sin radioterapia valorados igualmente de forma conjunta. Analizando las curvas de supervivencia por separado, para cada rama del estudio, ni el grupo de radioterapia preoperatoria ni el de quimioterapia seguido de radioterapia preoperatoria obtuvieron una diferencia significativa en la supervivencia con respecto a la cirugía sola. La revisión de los factores pronósticos de los grupos tratados, en cada uno de los grupos, pone de manifiesto un desbalance en favor de aquellos que recibieron radiación preoperatoria, de forma que existía una mayor proporción de pacientes con tumores T1 y de sexo femenino, que demostró en este estudio valor pronóstico. La tasa de reseabilidad con intención curativa fue inferior en los grupos que no recibieron radioterapia, lo que indica un poblamiento con tumores más avanzados. Estas diferencias de homogeneidad pronóstica entre los grupos puede explicar la pequeña diferencia en la supervivencia encontrada en favor de la radioterapia preoperatoria.

En resumen, la radioterapia preoperatoria no supone un beneficio para el paciente, en términos de tiempo a la progresión o supervivencia global, y por tanto no debe considerarse como un tratamiento estándar para pacientes con carcinoma de esófago reseable.

#### QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA

La introducción de la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de esófago se ha sustentado en dos hechos fundamentales: escaso número de largos supervivientes y el conocimiento mediante series de autopsia de que la diseminación a distancia es un hecho muy frecuente e incluso precoz en esta neoplasia (20,21). Teóricamente la quimioterapia neoadyuvante ofrece ventajas como el tratamiento de las micrometástasis, facilitar la reseabilidad quirúrgica y aumentar el control local. Permite además conocer la sensibilidad del tumor a la combinación de citostáticos. Por contra, las desventajas de un tratamiento quimioterápico neoadyuvante estriban en un retraso del tratamiento local, dificultad en establecer con precisión la extensión de la cirugía a realizar, riesgo de progresión de la enfermedad durante el período de tratamiento quimioterápico y selección de clones resistentes a la quimioterapia.

Los resultados de varios estudios fase II con quimioterapia neoadyuvante se exponen en la tabla I. Se pueden resumir en que el tratamiento neoadyuvante consigue una tasa de respuestas globales del 40-60%, con

TABLA I  
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE. ESTUDIOS FASE II

| Investigación          | Quimioterapia  | N.º de pacientes | % de respuestas | Supervivencia (meses) |
|------------------------|----------------|------------------|-----------------|-----------------------|
| Kelsen (1983) (22)     | CDDP-VDS-BLEO  | 45               | 63              | 16                    |
| Schlag (1988) (23)     | CDDP-VDS-BLEO  | 42               | 45              | 16                    |
| Forastiere (1987) (24) | CDDP-VDS-MGAG  | 29               | 41              | 14                    |
| Carey (1986) (25)      | CDDP-5FU       | 59               | 64              | 20                    |
| Kies (1987) (26)       | CDDP-5FU       | 26               | 42              | 17                    |
| Ajani (1990) (27)      | CDDP-5FU-VP16  | 35               | 49              | 23                    |
| Ajani (1991) (28)      | CDDP-VP16-adr  | 27               | 52              | 10                    |
| Ajani (1995) (29)      | CDDP-TAXOL-5FU | 46               | 44              | NA                    |

muy escasas respuestas completas histológicas, una mediana de supervivencia de 10-20 meses y aproximadamente una supervivencia global a dos años del 30%.

Cuatro estudios randomizados han testado el valor de la quimioterapia preoperatoria (Tabla II). Roth y cols., en 1988, publicaron los datos de un estudio comparativo en 39 pacientes, randomizados a recibir 2 ciclos de quimioterapia con cisplatino, vindesina y bleomicina seguido de cirugía frente a cirugía sola (30). Se objetivó una tasa de respuestas del 47%, con tan solo una respuesta completa histológica, y una supervivencia media similar en ambos grupos de 9 meses. No obstante, los pacientes con respuesta a la quimioterapia presentaron una mediana de supervivencia superior a los 20 meses, significativamente superior a los pacientes que no respondieron al tratamiento neoadyuvante (6,2 meses), y a aquellos tratados únicamente con cirugía (8,6 meses). La supervivencia a 2 años para el grupo tratado con quimioterapia fue del 27% frente al 14% del grupo control con cirugía sola. El principal factor pronóstico en esta serie fue la pérdida de peso < 10% previamente a la ran-

TABLA II  
QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA. ESTUDIOS RANDOMIZADOS

| Autores             | N.º de pacientes | Brazo de tratamiento | Supervivencia mediana (meses) |
|---------------------|------------------|----------------------|-------------------------------|
| Roth (1988) (30)    | 30               | CDDP-VDS-BLEO        | 9                             |
|                     |                  | Cirugía              | 9                             |
| Kelsen (1990) (18)  | 96               | CDDP-VDS-BLEO        | 10                            |
|                     |                  | RT 55GY              | 12                            |
| Schlag (1992) (31)  | 46               | CDDP-5FU             | 10                            |
|                     |                  | Cirugía              | 10                            |
| Nygaard (1992) (19) | 186              | CDDP-BLEO            | 7,5                           |
|                     |                  | Cirugía              | 7,5                           |
|                     |                  | RT 35GY              | 9                             |
|                     |                  | CDDP-BLEO-RT 35 GY   | 10                            |

domización. El subgrupo de pacientes tratados con cirugía sola con pérdidas de peso < 10% presentaba una mediana de supervivencia de 15 meses, en el límite de la significación estadística con respecto a los respondedores a quimioterapia preoperatoria. El escaso número de pacientes en el estudio impide obtener conclusiones definitivas en cuanto a la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante. En 1990, Kelsen y cols. en su estudio comparativo de quimioterapia preoperatoria frente a radioterapia preoperatoria, observaron una similar tasa de respuestas y reseabilidad, con una supervivencia mediana de 11 meses (18). No fue posible en este estudio comparar las supervivencias globales en función de cada modalidad terapéutica, debido al cruzamiento de los tratamientos tras la cirugía, de forma que la mayoría de los pacientes recibieron las tres modalidades terapéuticas. En 1992, Schlag realizó un ensayo randomizado con 46 pacientes, recibiendo quimioterapia con 2 ciclos de cisplatino + fluorouracilo por 5 días o cirugía sola no hallando diferencias significativas ni en la tasa de reseabilidad ni en la supervivencia global, con una mediana de supervivencia idéntica para los dos grupos (10 meses), y el estudio se cerró prematuramente por la alta tasa de complicaciones postoperatorias sépticas y respiratorias (31.) Por último, Nygaard y cols. en su estudio con 4 ramas de randomización entre las cuales estaban un a rama control con cirugía y una rama con quimioterapia neoadyuvante con cisplatino + bleomicina, no observaron diferencias significativas entre estos dos grupos ni en la tasa de reseabilidad ni en la supervivencia global (19).

#### QUIMIORRADIOTERAPIA CONCOMITANTE PREOPERATORIA

La base racional para el uso concomitante de quimioterapia más radioterapia estriba en la capacidad radiosensibilizante de algunos citostáticos, lo podría ayudar a un mejor control local de la enfermedad, y a la posibilidad de tratar simultáneamente la enfermedad local y la posible enfermedad a distancia.

La revisión de los estudios fase II de quimiorradioterapia preoperatoria (Tabla III), muestra tasas de remisiones completas entre 20-40%, adquiridos a expensas de una mayor mortalidad postoperatoria, que en algún estudio llegó hasta el 26% (33). No obstante la mediana de supervivencia de los pacientes se mantiene entre los 10-20 meses, y la supervivencia global a 2 años alrededor del 20-30%, similar a la obtenida mediante otras modalidades terapéuticas. Mención especial merece el estudio de Forastiere y cols. (39), en el cual con quimiorradioterapia neoadyuvante obtuvieron una mediana de supervivencia de 29 meses y el 34% de los pacientes estaban vivos y libres de enfermedad a los 5 años. Para el subgrupo de pacientes con respuesta completa histológica tras el tratamiento neoadyuvante (24%), la mediana de supervivencia fue de 70 meses, con un 60% de pacientes vivos a los 5 años. Con respecto a otros estudios, hay notables diferencias en el tratamiento neoadyuvante. En primer lugar la intensidad del mismo,

TABLA III  
RESULTADOS DE LA QUIMIORRADIOTERAPIA SEGUIDA DE CIRUGIA

| <i>Autores</i>  | <i>Fármacos</i> | <i>Dosis de radioterapia (Gy)</i> | <i>% de respuestas completas (meses)</i> | <i>Supervivencia mediana</i> |
|-----------------|-----------------|-----------------------------------|--|------------------------------|
| Franklin (32)   | 5FU-MMC         | 50                                | NA                                       | 11                           |
| Leichmann (33)  | CDDP-5FU        | 30                                | 26,3                                     | 18                           |
| Campbell (34)   | CDDP-5FU        | 30                                | 20                                       | NA                           |
| Poplin (35)     | CDDP-5FU        | 30                                | 25,4                                     | 12                           |
| Richmond (36)   | CDDP-5FU        | 30                                | 26,7                                     | 13 (resecados)               |
| Seydel (37)     | CDDP-5FU        | 30                                | 29,6                                     | 13                           |
| Lackey (38)     | CDDP-5FU        | 30                                | 42,1                                     | 32 (resecados)               |
| Forastiere (39) | CDDP-5FU-VBL    | 37-45                             | 24                                       | 29                           |
| De Pree (40)    | CDDP-MMC-VDS    | 42                                | 10                                       | 11                           |
| Coia (41)       | 5FU-MMC         | 60                                | 20                                       | 17                           |

administrándose en 21 días 2 ciclos de cisplatino a dosis de  $100 \text{ mg/m}^2$  + vinblastina  $4 \text{ mg/m}^2$  + 5-Fluorouracilo en infusión continua durante los 21 días, a dosis de  $300 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ . En segundo lugar, la forma de administración del 5-Fluorouracilo y el cisplatino en infusión continua, lo que podría incrementar su potencial citotóxico (42-44). Por último, la dosis total de radiación (37-45 Gy), es superior a la utilizada en la mayoría de los estudios previos (30 Gy), y en más de la mitad de los pacientes se realizó hiperfraccionamiento con 2 dosis diarias de 150 cGy.

Tres estudios randomizados han comparado la quimiorradioterapia preoperatoria frente a un grupo control con cirugía sola (Tabla IV). En 1994, Le Prise y cols. publicaron un estudio comparando secuencial quimio-radioterapia frente a cirugía sola (45). Ochenta y seis pacientes fueron randomizados a recibir cisplatino y 5-Fluorouracilo seguido de 20 Gy preoperatorios o cirugía. La supervivencia a 1 año fue 47% en ambas ramas, con una supervivencia a 3 años del 19,2% y 13,8% para la rama de quimio-radioterapia preoperatoria y la de ciru-

gía respectivamente, diferencias no significativas. La administración no concomitante de la quimioterapia y radioterapia y las bajas dosis de radiación, pudieron influir en la baja tasa de respuestas completas histológicas (10%), en este estudio, contribuyendo a los resultados negativos del mismo. En 1995, el University of Michigan Medical Center, publicó los resultados preliminares de la comparación entre su esquema de quimiorradioterapia (Forastiere y cols), que había demostrado resultados muy esperanzadores en el fase II, frente a cirugía. Con una mediana de seguimiento de 21 meses, la supervivencia mediana para ambos grupos fue de 18 meses, y la supervivencia estimada a 2 años del 41 y 36% respectivamente, diferencias no significativas (46). Los resultados de este estudio son aún preliminares siendo preciso un mayor seguimiento para determinar si hay o no diferencias entre ambas ramas. Por último, un reciente estudio irlandés con 113 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de esófago, ha mostrado una mayor supervivencia de los pacientes que recibieron tratamiento multimodal (47). Los pacientes fueron randomizados para recibir quimiorradioterapia preoperatoria con cisplatino y 5-fluorouracilo + 40 Gy o cirugía. El 25% de los pacientes en la rama multimodal adquirieron respuesta completa histológica. La supervivencia a 3 años fue del 32% para el tratamiento multimodal y del 6% para la rama control con cirugía ( $p=0,01$ ). La mediana de supervivencia fue de 16 y 11 meses respectivamente, diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,01$ ). Llama la atención en este estudio, la ausencia de los datos referentes a la estadificación clínica pretratamiento, principal factor pronóstico en el cáncer de esófago. Por tanto, las diferencias en supervivencia entre ambos grupos podrían ser atribuibles a una selección de la muestra y no a la eficacia del tratamiento. De hecho, en la rama de cirugía sola, un 82% de los pacientes eran estadios III o IV.

#### QUIMIORRADIOTERAPIA SIMULTANEA SIN CIRUGIA

Los datos derivados de dos análisis retrospectivos comparando radioterapia sola frente a quimiorradioterapia

TABLA IV  
QUIMIORRADIOTERAPIA PREOPERATORIA. ESTUDIOS RANDOMIZADOS

| <i>Autores</i> | <i>N.º de pacientes</i> | <i>Brazo de tratamiento</i> | <i>Supervivencia libre de enfermedad (meses)</i> | <i>Cirugía 1 año</i> | <i>Cirugía 2 años</i> | <i>Cirugía 3 años</i> |
|----------------|-------------------------|-----------------------------|--|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Le Prise (45)  | 86                      | CDDP-5FU+20GY               | 7,6  | 46,6%                | NA                    | 19,2%                 |
|                |                         | Cirugía                     | 5  | 46,7%                | NA                    | 13,8%                 |
| Urba (46)      | 100                     | CDDP-5FU+VBL                | 8  | NA                   | 41%                   | NA                    |
|                |                         | +45GY<br>Cirugía            | 9,5%   | NA                   | 36%                   | NA                    |
| Walsh (47)     | 113                     | CDDP-5FU+45GY               | NA   | 52%                  | 37%                   | 32%                   |
|                |                         | Cirugía                     | NA   | 44%                  | 26%                   | 6%                    |

pia, sugieren la posibilidad de un mayor beneficio terapéutico para la modalidad combinada. En el primero de ellos, 65 pacientes fueron tratados con radioterapia, 5600-6100 cGy en 6-7 semanas, o radiación (4140-5040 cGy) más quimioterapia con 5-Fluorouracilo, Mitomicina C y Cisplatino, y posteriormente un régimen de mantenimiento con Metotrexate y 5-Fluorouracilo. El porcentaje de respuestas completas patológicas (77% vs 30%), y la supervivencia a 2 años (29% vs 13%) fue superior en la rama combinada, con una aceptable toxicidad (48). En el segundo estudio, 77 pacientes fueron analizados, de los cuales 35 habían recibido quimiorradioterapia con cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> + 5-Fluorouracilo 1000 mg/m<sup>2</sup> durante 4 días en infusión continua junto con 40-60 Gy, mientras que 42 pacientes recibieron radioterapia sola con dosis de 60-70 Gy. Tanto el control local de la enfermedad como la supervivencia a 2 años, fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento combinado. La mediana de supervivencia fue de 14 meses en el grupo de quimiorradioterapia frente a 7,5 meses en el de radioterapia sola (49).

En 1992, Herskovic y cols. publicaron los resultados de un estudio randomizado, comparando cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> + 5-Fluorouracilo 1000 mg/m<sup>2</sup>/día durante 4 días junto con radioterapia 5000 cGy, frente a radioterapia con una dosis total de 6400 cGy. El estudio se interrumpió con la inclusión de 121 enfermos, al demostrarse diferencias en la supervivencia para el grupo de quimiorradioterapia. La mediana de supervivencia fue de 8,9 meses para la rama de radioterapia frente a 12,5 meses para el tratamiento combinado (p < 0,001). La supervivencia estimada a 2 años fue del 10 y 33% respectivamente (p = 0,001). El porcentaje de pacientes que desarrollaron metástasis durante el primer año fue del 38% en la rama de radioterapia sola y 22% en la terapia combinada. La tasa de recurrencias locales fue igualmente inferior en el tratamiento combinado. Los autores concluyen, que la quimiorradioterapia simultánea con cisplatino y 5-Fluorouracilo es superior a radiación sola, aunque a costa de un incremento en la toxicidad, derivada del tratamiento combinado.

#### BIBLIOGRAFIA

- Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265: 1287-1289.
- Mathisen DJ, Grillo HC, Wilkins EW, Jr et al. Transthoracic esophagectomy: A safe approach to carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 137-143.
- Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: A critical review of surgery. *Br J Surg* 1980; 67: 381-390.
- Muller JM, Erasmi H, Stelzner M et al. Surgical therapy of esophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77: 845-857.
- Siewert RJ, Fink U, Beckurts KTE & Roder JD. Surgery of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Oncol* 1994; 5: 1-7.
- Fink U, Stein J, Bochtler H et al. Neoadjuvant therapy for squamous cell esophageal carcinoma. *Ann Oncol* 1994; 5(suppl 3): 17-26.
- Petrovich Z, Langholz B, Formenti S et al. Management of the carcinoma of the esophagus: The role of the radiotherapy. *Am J Clin Oncol (CCT)* 1991; 14: 80-86.
- Okawa T, Kita M; Tanka M et al. Results of the radiotherapy for inoperable locally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 49-54.
- Earlam R, Johnson L. 101 oesophageal cancers: A surgeon uses radiotherapy. *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72: 32-40.
- Goodner JT. Surgical and radiation treatment of cancer of the thoracic esophagus. *Am J Rad* 1969; 105: 523.
- Doggett RLS, Guernsey JM, Bagshaw A. Combined radiation and surgical treatment of carcinoma of the thoracic esophagus. *Front Radiat Ther Oncol* 1970; 5: 147.
- Parker EF, Gregorie HB. Carcinoma of the esophagus. Long term results. *JAMA* 1976; 235: 1018.
- Marks RM, Scruggs HJ, Wallace KM. Preoperative radiation therapy for carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1976; 38: 84.
- Kelsen DP, Ahuja R, Hopfan S et al. Combined modality therapy of esophageal carcinoma. *Cancer* 1981; 48: 31-37.
- Launois B, Delarue D, Campion JP et al. Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153: 690-692.
- Gignoux M, Roussel A, Paillet B et al. The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: Results of a study of the E.O.R.T.C. *World J Surg* 1987; 11: 426-432.
- Huang GJ, Gu XZ. Experience with combined preoperative irradiation and surgery for squamous cell carcinoma of the esophagus. In Wagner G, Zhang YH (eds): *Cancer of the liver, esophagus and nasopharynx*. New York Springer-Verlag 1987; p.134.
- Kelsen DP, Minsky B, Smith M et al. Preoperative therapy for esophageal cancer: A randomized comparison of chemotherapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1352-1361.
- Nygaard K, Steinar H, Hansen HS et al. Pre-Operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: A randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992; 16: 1104-1110.
- Mandard AM, Chasle J, Marnay J et al. Autopsy findings in 111 cases of esophageal cancer. *Cancer* 1981; 48: 329.
- Aisner JA, Forastiere M, Aroney R. Patterns of recurrence for cancer of the lung and esophagus. *Cancer Treat Symposia* 1983; 2: 87.
- Kelsen DP, Hilaris B, Coonley C et al. Cisplatin, vindesine and bleomycin combination chemotherapy of local-regional and advanced esophageal carcinoma. *Am J Med* 1983; 75: 645.
- Schlag P, Herrmann R, Raeth V et al. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy in squamous cell cancer of the esophagus. *Recent Results Cancer Res* 1988; 10: 14.
- Forastiere A, Gennis MK, Orringer M et al. Cisplatin, vinblastine and mitoguazone chemotherapy for epidermoid and adenocarcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1987; 15: 1143.
- Carey RW, Hilgenberg AD, Wilkins EW et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery with possible postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus; Evaluation of the chemotherapy component. *J Clin Oncol* 1986; 4: 697.
- Kies MS, Rosen ST, Tsang TK et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in the primary management of squamous esophageal cancer. *Cancer* 1987; 60: 2156-2160.
- Ajani JA, Roth JA, Ryan B et al. Evaluation of pre and postoperative chemotherapy for resectable adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1231.
- Ajani JA, Roth JA, Ryan B et al. High-dose chemotherapy and GM-CSF for resectable adenocarcinoma of the esophagus. *Pro*



- Am Soc Clin Oncol (Abstract 472)1991; 10: 151.
29. Ajani JA, Ilson DH and Kelsen DP. The activity of paclitaxel in gastrointestinal tumors. *Sem Oncol* 1995; 22(5 suppl 12):46-50.
  30. Roth JA, Pass HI, Flanagan MM et al. Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine and bleomycin for carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 242-248.
  31. Schlag PM. Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. *Arch Surg* 1992; 127: 1446-1450.
  32. Franklin R, Steiger J, Vaishampayan G et al. Combined modality therapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 1983; 51: 1062-1071.
  33. Leichmann L, Steiger Z, Seydel L et al. Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus. A potentially curative approach. *J Clin Oncol* 1984; 2: 120-124.
  34. Campbell WR, Taylor SA, Pierce GE et al. Therapeutic alternatives in patients with esophageal cancer. *Am J Surg* 1985; 150: 665-668.
  35. Poplin E, Fleming T, Leichmann L et al. Combined therapies for squamous cell carcinoma of the esophagus. A Southwest Oncology Group Study (SWOG-8037). *J Clin Oncol* 1987; 5: 522-528.
  36. Richmond J, Seydel HG, Bae Y et al. Comparison of the three treatment strategies of esophageal cancer with a single institution. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1617-1620.
  37. Seydel HG, Leichmann L, Byhardt R et al. Preoperative radiation and chemotherapy for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. A RTOG study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1988; 14: 33-35.
  38. Lackey L, Reagan T, Smith A et al. Neoadjuvant therapy in squamous cell carcinoma of the esophagus: Role of resection and benefits in partial responders. *Ann Thor Surg* 1989; 48: 218-221.
  39. Forastiere AA, Orringer MB, Pérez-Tamayo C et al. Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: Final report. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1118-1123.
  40. De Pree C, Aapro MS, Spiliopoulos A et al. Combined chemotherapy and radiotherapy, followed or not by surgery, in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Oncol* 1995; 6: 551-557.
  41. Coia LR, Keller S, Ryan L et al. Chemoradiation followed by esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: Results of a phase II study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Proc Am Rad Soc* 1995; 33.
  42. Lokich J, Ahlgren J, Gullo J et al. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: A Mid Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* 1989; 7: 425-432.
  43. Lockich J. Phase I study of cis-diamminedichloroplatinum (II) administered as a constant 5-day infusion. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 905-908.
  44. Drewinko B, Brown BW and Gottlieb JA. The effect of cis-diamminedichloroplatinum (II) on cultured human lymphoma cells and its therapeutic implications. *Cancer Res* 1973; 33: 3091-3095.
  45. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 73: 1779-1784.
  46. Urba S, Orringer M, Turrisi A et al. A randomized trial comparing transhiatal esophagectomy (THE) to preoperative concurrent chemoradiation (CT/XRT) followed by esophagectomy in locoregional esophageal carcinoma (CA). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 199.
  47. Walsh TN, Noonan M, Hoollywood D et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 462-467.
  48. John MJ, Flam MS, Mowry PA et al. Radiotherapy alone and chemoradiation for nonmetastatic esophageal carcinoma. A critical review of chemoradiation. *Cancer* 1989; 63: 2397-2403.
  49. Reddy SP, Lad T, Mullane M et al. Radiotherapy alone compared with radiotherapy and chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 376-381.
  50. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326: 1593-1598.

# Indicaciones y resultados de la radioquimioterapia para el cáncer de recto

L. L. GUNDERSON, J. A. MARTENSON, M. HADDOCK

*Escuela de Medicina y Clínica Mayo. Rochester, Minnesota, EEUU*

## INTRODUCCION

La radioquimioterapia se utiliza cada vez más como un componente del tratamiento combinado con resección en pacientes con cáncer de recto resecable o localmente avanzado. En pacientes con cáncer de recto resecado quirúrgicamente pero de elevado riesgo, la radioquimioterapia postoperatoria ha demostrado mejorar el control de la enfermedad (local y distante) y la supervivencia (libre de enfermedad y total) y ha sido recomendada como tratamiento adyuvante convencional en la Conferencia de Consenso del National Institute of Health (NIH) en 1990 sobre el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de recto y colon. En la actualidad se están realizando estudios multicéntricos para ayudar a definir las combinaciones óptimas de radioquimioterapia postoperatoria en pacientes con cáncer de recto resecado de alto riesgo y estudiar cuestiones de secuenciación relacionadas con la radioquimioterapia preoperatoria frente a la postoperatoria.

Con los cánceres colorectales primarios localmente avanzados que no pueden resecarse con fines curativos o para eliminar lesiones localmente recurrentes, el tratamiento convencional con cirugía, radiación de haz externo (*external beam irradiation, EBRT*) y quimioterapia fracasa con frecuencia. Cuando la radiación intraoperatoria de electrones (*intraoperative electron irradiation, IOERT*) se combina con el tratamiento convencional, el control local y la supervivencia parecen mejorar, según indican los resultados obtenidos por separado en la Clínica Mayo y el Hospital General de Massachusetts. Con todo, debe hacerse un uso más rutinario de la terapia sistémica como componente del tratamiento combinado, habida cuenta de las elevadas tasas de fracaso sistémico que se obtienen pese a unos planes de tratamiento localmente agresivos.

## PRESENTACION Y EVALUACION

En los cánceres de recto localmente avanzados, el oncólogo radioterápico sabe generalmente que el paciente tiene que pasar por la consulta de distintos especialistas antes de intentar la resección y puede participar debidamente en la evaluación del paciente, la determinación de la extensión del tumor y la secuenciación de las modalidades de tratamiento. Si las lesiones en la parte inferior o media del recto son inmóviles o fijas, la tomografía computerizada (TAC) de la pelvis sirve para confirmar la ausencia de un espacio libre entre el tumor y una estructura que no puede ser quirúrgicamente resecada (p. ej., presacro, pared pélvica lateral). En tales casos, el oncólogo radioterápico debe decidir si es preferible administrar radioquimioterapia preoperatoria antes de la resección para reducir el tamaño de la lesión y alterar la capacidad de implantación de unas células que, de lo contrario, podrían haberse propagado en el momento de la resección (la dosis preoperatoria habitual en estas condiciones es de 45 a 50 Gy en fracciones de 1,8 a 2,0 Gy más quimioterapia basada en 5-FU). Si el paciente presenta hematuria o las imágenes del TAC sugieren una posible afectación de la vejiga, debe realizarse una cistoscopia previa al tratamiento.

En la mayoría de los pacientes con lesiones primarias del recto, el tumor ha sido resecado antes de la consulta. En esta situación, se debe utilizar la información de estudios preoperatorios de diagnóstico por imagen e informes quirúrgicos y patológicos para delimitar los campos de radiación, siempre que la radioterapia esté indicada.

## DETERMINACION DEL ESTADIO Y MANIFESTACIONES DE RECIDIVA

### *Determinación del estadio*

Las diferencias o errores de interpretación de los sis-

temas de determinación de los estadios (Tabla I) pueden crear dificultades cuando se intentan comparar los resultados del tratamiento en distintas series (1). Aunque tanto el sistema original de Duke (A,B,C) como el actual sistema de Tumor, Ganglio, Metástasis (TNM) (I,II,III) son útiles para predecir la supervivencia general después de la resección quirúrgica, los resultados obtenidos en distintas categorías de pacientes dentro de cada estadio presentan marcadas diferencias. Gundersen y Sosin modificaron el sistema de determinación del estadio de Astler-Coller (MAC) subdividiendo los estadios B2 y C2 de Astler-Coller en función del grado de propagación extrarectal y extracolónica del tumor y la adherencia quirúrgica o patológica a órganos o estructuras vecinas o su invasión (B3 o C3; T4b N0, T4b N1-2). Cuando el sistema MAC se utilizó para analizar la supervivencia y las manifestaciones de recidiva después de una resección con fines curativos en pacientes con cáncer de recto o colon, las tasas de supervivencia y recidiva local registraron diferencias en los subgrupos de pacientes en los estadios B y C de Dukes y las tasas sistémicas difirieron en el estadio C de Dukes.

En la declaración de la Conferencia de Consenso del NIH en 1990 se recordaba que el sistema MAC de determinación del estadio era el utilizado habitualmente en Estados Unidos, aunque se recomendaba el uso más frecuente del sistema TNM. El sistema TNM hace una definición más precisa del grado de propagación del tumor primario para lesiones confinadas a la pared intestinal y la afectación de los ganglios se define tanto por su número como por su ubicación. No obstante, el sistema TNM es confuso con respecto a los estadios T en el caso de lesiones con adherencia del tumor primario a otros órganos o estructuras, puesto que la adherencia no se define en el sistema TNM. Mientras que las lesiones adherentes deberían considerarse en el subestadio T4b, el factor más importante en los futuros artículos será definir con claridad la extensión de la enfermedad con respecto a la lesión primaria y a los ganglios. Si se define el estadio utilizando los estadios I-IV de TNM o los estadios A-C de Dukes, se pierde una valiosa información sobre la diferencia de la supervivencia y los riesgos de recidiva local en los estadios TNM II y III (B y C de Dukes) y los riesgos sistémicos en el estadio III (C de Dukes).

#### *Manifestaciones de recidiva después de la resección curativa del cáncer primario de recto*

La tasa de recidiva local después de la "resección curativa" de cánceres primarios de recto está relacionada tanto con la extensión directa del tumor más allá de la pared del recto y la afectación de los ganglios (1). En el caso de los pacientes con un único factor de alto riesgo de propagación del tumor más allá de la pared del recto o de afectación de los ganglios pero con el tumor primario confinado a la pared del recto, la tasa de recidiva local varía entre un 20 y un 40%. En el caso de lesiones con afectación de los ganglios y propagación más allá de la pared, existe un riesgo aditivo de recidiva

local que varía entre un 40% y un 65% en las series clínicas y un 70% en las series de reoperaciones. Cuando las lesiones se extienden más allá de la pared del recto, la cantidad de tejido no afectado (margen circunferencial o radial) puede ser igual o más importante que el grado de propagación fuera del recto (2).

El riesgo de metástasis sistémica parece ser significativamente mayor en pacientes con dos factores patológicos de alto riesgo (propagación más allá de la pared intestinal y ganglios positivos; C2 y C3 de MAC) que en pacientes con un único factor de riesgo (B2, B3, C1). Según los datos publicados sobre pacientes con cáncer de recto que recibieron radioterapia adyuvante en el Hospital General de Massachussetts y en la Clínica Mayo, la incidencia de recidiva sistémica fue aproximadamente del 20% en el caso de lesiones B2, B3 y C1 frente a un 40-60% en las lesiones C2 ± C3.

#### RADIACION ADYUVANTE ± QUIMIOTERAPIA

##### *Justificación*

La radioterapia como componente del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de recto se justifica por el riesgo de recidiva con cirugía como tratamiento único y por la respuesta observada en las series sometidas a radiación preoperatoria y primaria para el cáncer de recto (1). Con la radiación preoperatoria de lesiones clínicamente móviles se han obtenido unas tasas de respuesta completa patológica del 10-20% y con la radioquimioterapia preoperatoria estas tasas llegan al 30-35%. Brierly y cols. publicaron una serie del Princess Margaret Hospital (3) en la que se administró radiación primaria a pacientes con tumor fijo (n = 77), tumor parcialmente fijo (n = 37) o lesiones clínicamente móviles (n = 97) que eran médicamente inoperables o que habían rechazado la resección abdominoperineal. La dosis de radiación más frecuente fue de 45 a 50 Gy en 20 fracciones durante cuatro semanas. En 48 de los 97 pacientes con lesiones móviles se consiguió una regresión clínica completa (50%), aunque 18 sufrieron recidivas locales, lo que supone una tasa total de control local del 31% (30 de 97). La supervivencia actuarial a cinco años en los pacientes con lesiones móviles fue del 48%. La cirugía como tratamiento de rescate se intentó en 25 pacientes con lesiones inicialmente móviles que persistieron o sufrieron recidiva y tuvo éxito en 18 de ellos. Aunque estos últimos resultados no pueden competir con los tratamientos combinados que incluyen resección, sugieren el potencial curativo de la radiación como modalidad única.

Cuando tanto la cirugía como la radiación están indicadas como parte de un tratamiento adyuvante, existen diferencias de opinión con respecto a la secuencia preferible. Las posibles ventajas de la radiación preoperatoria son el efecto nocivo de unas células que pueden haberse propagado local o distalmente en el momento de la resección y la reducción de las lesiones para aumentar la posibilidad de conservar el esfínter. La principal ventaja de la radiación postoperatoria es que

TABLE I  
TRATAMIENTO RECTAL ADYUVANTE - RADIOTERAPIA PRE O POSTOPERATORIA, EFECTO EN LA SUPERVIVENCIA Y EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD\*

| Secuencia EBRT/Cirugía   | Supervivencia actuarial                  |                                 |  | Incidencia de recidiva local (%) |    |              |              |        | Incidencia de metástasis distante (%) |     |              |              |        |
|--|--|---------------------------------|--|----------------------------------|----|--------------|--------------|--------|---------------------------------------|-----|--------------|--------------|--------|
|  | Ventaja observada                        | Libre de enfermedad % (valor p) | Total % (valor p)                      | Cirugía                          | QT | EBRT         | EBRT/QT      | P      | Cirugía                               | QT  | EBRT         | EBRT/QT      | P      |
| Preoperatorio (todos los estadios)   |  |                                 |  |                                  |    |              |              |        |                                       |     |              |              |        |
| EORTC - Curativo   | EBRT preoperatorio frente a cirugía sólo | no se indica                    | 69 frente 59 (0,08)                    | 30                               | —  | 15           | —            | 0,003  | 25                                    | —   | 25           | —            | 0,87   |
| - Total  |  | 56 frente 51 (0,54)             | 52 frente 49 (0,69)                    | 35                               | —  | 20           | —            | 0,02   | —                                     | —   | —            | —            | —      |
| Rotterdam - T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub>  | EBRT preoperatorio frente a cirugía sólo | no se indica                    | 50 frente 18 (0,001)                   | 36                               | —  | 14           | —            | 0,08   | 45                                    | —   | 32           | —            | NS     |
| - T <sub>2</sub>   |  | no se indica                    | 62 frente 70 (NS)                      | 18                               | —  | 0            | —            | NS     | 26                                    | —   | 45           | —            | NS     |
| Postoperatorio (datos actuariales a cinco años y valores p simétricos salvo que se indique lo contrario) |  |                                 |  |                                  |    |              |              |        |                                       |     |              |              |        |
| GTSG 7175  | EBRT QT frente a cirugía                 | 70 frente 46 (0,009)            | 58 frente 45 (0,005, asimétrico)       | 24                               | 27 | 20           | 11           | 0,08** | 34                                    | 27+ | 30           | 26+          | —      |
|  | EBRT QT frente EBRT                      | 70 frente 52 (0,06)             | 58 frente 52 (no se indica el valor p) | —                                | —  | —            | —            | —      | —                                     | —   | —            | —            | —      |
| NCCTG/Mayo 794751  | EBRT QT frente a cirugía                 | 59 frente 37 (0,002)            | 58 frente 48 (0,025)**                 | —                                | —  | 25           | 13,5         | 0,04   | —                                     | —   | 46           | 29           | 0,01** |
| NSABP ROI  | QT frente a cirugía                      | 41 frente 30 (0,006)            | 53 frente 43                           | 25                               | 21 | 16           | —            | 0,06   | 26                                    | 24  | 31           | —            | NS     |
| GTSG 7180 (datos de 3 años)  | EBRT 5-FU± MeCCNU                        | 68 frente 54                    | 75 frente 66                           | —                                | —  | —            | 17 frente 16 | NS     | —                                     | —   | —            | 26 frente 40 | 0,05++ |
| NCCTG 864751 (datos de 4 años)   | EBRT PVI 5-FU frente EBRT bolos 5FU      | 63 frente 53                    | 70 frente 60                           | —                                | —  | —            | 8 frente 12  | 0,11   | —                                     | —   | —            | 31 frente 40 | 0,03   |
|  |  |                                 |  |                                  |    |              |              | ***    |                                       |     |              |              | ***    |
| Preoperatorio frente a postoperatorio (todos los estadios)   |  |                                 |  |                                  |    |              |              |        |                                       |     |              |              |        |
| Sueco  | Preop. frente a a postop. del grupo      | no se indica para la totalidad  | 43 frente 37                           | —                                | —  | 12 frente 21 | —            | 0,02   | —                                     | —   | 28 frente 37 | —            | 0,30   |

Terminología - EBRT = radiación de haz externo, QT = quimioterapia, IVP 5FU = infusión venosa prolongada de 5FU, MAC = Modificado Astler Coller, MD = metástasis distante

\* Todos los datos se han obtenido de ensayos aleatorios controlados multicéntricos salvo la serie TJUH.

• Postop - MAC estadios B2, B3, C1, C2, C3 (TNM Estadios II, III o T3-4 NO, Tis-4 N1,2)

\*\*Sólo la serie de Mayo indica una tasa de supervivencia total a 5 años del 70% frente al 57% de EBRT QT postop. frente a EBRT (p = 0,01) y una tasa de metástasis distante del 33% frente al 52%. (Schild y cols., referencia 16)

+Ventaja de GTSG sobre la quimioterapia frente a ninguna quimioterapia del 20% frente a 30% (sólo MD), 27% frente a 32% (alguna MD)

•• Con EBRT o sin EBRT

++Ventaja de EBRT 5FU frente a EBRT 5-FU MeCCNU

••• Ventaja de EBRT IC 5FU frente a EBRT bolos 5FU

sólo los pacientes sin metástasis y con un elevado riesgo de recidiva local determinado por los hallazgos quirúrgicos y patológicos son irradiados.

### Criterios científicos de valoración

Seguidamente se describe el diseño de los ensayos y los resultados de estudios aleatorios relacionados con los tres criterios científicos independientes de valoración identificados por la Conferencia del Consenso Colorectal del NIH en 1990 (supervivencia libre de enfermedad, supervivencia total y control local). Los beneficios terapéuticos conseguidos con tratamientos

combinados adyuvantes pueden ser contrarrestados por un aumento innecesario de las complicaciones a no ser que los médicos seleccionen cuidadosamente a los pacientes que presentan claras indicaciones para el tratamiento y trabajen en equipo para optimizar la administración de tratamientos combinados.

### Radiación preoperatoria

La radiación preoperatoria a dosis bajas (20 Gy en fracciones de 1,8 a 2,0 Gy) no ha tenido ningún impacto significativo en el control del tumor (local o distante) ni en la supervivencia (libre de enfermedad, total). Aun-

que la radiación preoperatoria a dosis moderadas consiguió un mejor control local en dos ensayos aleatorios europeos, sólo en los análisis de subgrupos se pudo identificar un aumento de la supervivencia (1,4,5). En ambas series, la dosis administrada fue de 34,5 Gy dividida en 15 fracciones de 2,3 Gy durante 19 días (equivalente a 39,6 - 44 Gy en el fraccionamiento convencional). Los análisis de subgrupos revelaron un aumento significativo de la supervivencia en los pacientes T3 y T4 irradiados en la serie de Rotterdam ( $p = 0,001$ ) y en los pacientes sometidos a resección curativa en el ensayo EORTC (supervivencia a 5 años del 70% frente al 60%,  $p = 0,08$ ).

#### *Radiación ± Quimioterapia postoperatoria*

En la Tabla I se ofrece un resumen de los resultados de cinco ensayos aleatorios publicados de tratamientos adyuvantes en pacientes con cáncer de recto de alto riesgo resecado. Los resultados se presentan como una función del efecto del tratamiento en las manifestaciones de recidiva (local, distante) y supervivencia (libre de enfermedad, total). En cuatro de los ensayos se obtuvieron resultados positivos con respecto a la supervivencia.

El ensayo de tres brazos del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Program* (NSABP) comparó la cirugía como tratamiento único frente a la radiación y la quimioterapia postoperatorias como tratamientos adyuvantes únicos (6). Se demostró un aumento de la supervivencia libre de enfermedad con la quimioterapia adyuvante frente a la cirugía como tratamiento único ( $p = 0,006$ ), pero ni la tasa de recidiva local ni las metástasis distantes sufrieron cambios significativos con la adición de quimioterapia. En pacientes asignados aleatoriamente a radioterapia se observó una reducción significativa de la tasa de recidiva local de un 25% a un 16% comparado con la cirugía como tratamiento único ( $p = 0,06$ ), pero la supervivencia total fue igual (14% de los pacientes asignados aleatoriamente a radiación no llegaron a recibirla).

Dos ensayos aleatorios postoperatorios (*Gastrointestinal Tumor Study Group* [GTSG] y *Mayo/North Central Cancer Treatment Group* [NCCTG]) demostraron una reducción de la tasa de recidiva local y un aumento de la supervivencia libre de enfermedad y total con la radioquimioterapia postoperatoria en pacientes de alto riesgo sometidos a resección (lesiones B o C de Dukes, estadios TNM II, III). En ambos ensayos se administraron bolos de 5-FU durante tres días las semanas una y cinco de radiación y los pacientes recibieron 5-FU y MeCCNU después (GTSG) o antes y después de la radiación más 5-FU (Mayo/NCCTG).

En el ensayo GTSG 7175, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un grupo de control sometido a cirugía como tratamiento único o a grupos sometidos a radiación postoperatoria, quimioterapia postoperatoria o una combinación de ambas como tratamientos adyuvantes (7,8). Se observó un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia libre de enfermedad y total

en el grupo sometido a quimioterapia frente al grupo de control sometido a sólo cirugía ( $p = 0,009$  y  $0,005$ ). La tasa de recidiva local como manifestación inicial de recidiva se redujo significativamente en los pacientes que recibieron radiación frente a los que no la recibieron ( $p = 0,08$ ), pero el mejor resultado local se consiguió con la radioquimioterapia combinada (tasa local de recidiva del 11% frente al 20% con sólo radiación). No se observó ningún efecto en el control local de la quimioterapia como tratamiento adyuvante único (tasa de recidiva local del 27% frente al 24% con sólo cirugía).

En el ensayo inicial NCCTG de la Clínica Mayo (79-47-51) (9), la dosis mínima de radiación dentro del campo de refuerzo tanto en los grupos de radiación como de radioquimioterapia fue mayor que en el ensayo GTSG 7175 (50,4 Gy frente a 40-80 Gy). El grupo de pacientes sometidos a radioquimioterapia consiguió resultados estadísticamente mejores con respecto al control de la enfermedad y la supervivencia. La tasa de recidiva local, como manifestación inicial de fracaso, se redujo del 25% al 13,5% ( $p = 0,04$ ) y las metástasis distantes se redujeron del 46% al 29% ( $p = 0,01$ ). Tanto la supervivencia libre de enfermedad (SLE) como la supervivencia total (ST) registraron una mejoría estadísticamente significativa (SLE - 59% frente a 37% a cinco años,  $p = 0,002$ ; ST - 58% frente a 48% a cinco años,  $p = 0,025$ ). Este fue el primer ensayo aleatorio en el que se administró un ciclo de quimioterapia a dosis completas antes y después de la radioquimioterapia combinada en un intento de reducir la incidencia de metástasis distantes (una dosis de MeCCNU, dos ciclos de 5-FU).

Dos ensayos aleatorios postoperatorios realizados más adelante, GTSG 7180 (10) y el ensayo multicéntrico 86-47-51 coordinado por NCCTG (11), demostraron que el metil CCNU no producía ningún beneficio aditivo frente a la radiación más 5-FU. El ensayo multicéntrico NCCTG 86-47-51 ya finalizado comparó también la administración de 5-FU junto con radiación (bolos intermitentes de 500 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU durante 3 días las semanas 1 y 5 de EBRT frente a infusión continua de 225 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU cada 24 horas 7 días a la semana o hasta que apareciera intolerancia) con un diseño de aleatorización 2 x 2 en 664 pacientes (11). Un análisis preliminar del control de la enfermedad (manifestaciones iniciales de recidiva) y del tiempo transcurrido hasta la recidiva indicó una ventaja significativa para los pacientes que recibían infusión continua de 5-FU durante la radiación (recidiva local del 8% frente a 12%, metástasis distante 31% frente a 40%,  $p = 0,03$ ; supervivencia libre de enfermedad a cuatro años 63% frente a 53%,  $p = 0,01$ ). El análisis reveló también un aumento de la supervivencia total (a cuatro años 70% frente a 60%,  $p = 0,005$ ).

Ante la ausencia de beneficio aditivo del MeCCNU, el grupo de control en el estudio multicéntrico del tratamiento rectal adyuvante de Estados Unidos ya finalizado (INT 0114) consistió en radiación postoperatoria más bolos de 5-FU (INT 0114 comparó cuatro diferentes tratamientos sistémicos antes y después de la radiación más bolos de 5-FU ± leucovorina: 5-FU sólo, 5-FU y levamisol, 5-FU más leucovorin en pequeñas dosis y

los tres fármacos). La recogida de datos del INT 0114 se inició en 1990 y terminó a finales de 1992, antes de que se dispusiera de los resultados de 86-47-51 con respecto a la ventaja de la infusión de 5-FU frente a los bolos de 5-FU administrado como agente único durante la radiación. En 1996 se publicaron en ASCO los resultados de un análisis preliminar, sin que pudieran demostrarse ventajas estadísticamente significativas a favor de alguno de los grupos de tratamiento frente a los otros.

### Complicaciones e índice terapéutico

Para conseguir un índice terapéutico óptimo entre el control local y las complicaciones se precisa una estrecha interacción entre el cirujano y el oncoradiólogo, así como el uso de técnicas sofisticadas de radiación (12). En la serie de tratamiento adyuvante rectal postoperatorio del Hospital General de Massachusetts utilizando técnicas especiales de radiación de múltiples campos, dilatación de la vejiga, etc., la incidencia de obstrucciones del intestino delgado que exigieron intervención quirúrgica fue la misma en los pacientes que recibieron radiación adyuvante que en los que se sometieron únicamente a cirugía, con un 6% frente a un 5%, respectivamente (13). En el ensayo rectal Mayo/NCCTG 79-47-51 utilizando técnicas de radiación de múltiples campos, la incidencia de enteritis aguda fue mayor en los pacientes que recibieron radiación más 5-FU frente a los que sólo recibieron radiación, con un 20% frente a un 5% (Tabla II) (9). Este hecho no se tradujo en una

mayor intolerancia crónica, siendo la incidencia de problemas graves del intestino delgado 6% con sólo radiación adyuvante o con radioquimioterapia adyuvante.

En la serie 86-47-51 posterior, la intolerancia gastrointestinal aguda fue mayor con infusión continua (IC) de 5-FU que con bolos de 5-FU durante la radiación, con diarrea severa en el 24% frente al 14% de los pacientes ( $p < 0,01$ ) (Tabla II) (11). La intolerancia hematológica grave fue menor con IC de 5-FU que con bolos de 5-FU, con un recuento leucocitario  $< 2000$  en el 2% frente al 11% de los pacientes ( $p < 0,01$ ).

En el estudio de institución única de la función rectal después del tratamiento adyuvante, Kollmorgen y cols. (14) sugirieron que la función rectal se veía negativamente afectada por radiación  $\pm$  quimioterapia postoperatorias en pacientes con lesiones de alto riesgo comparado con sólo cirugía en pacientes con lesiones de bajo riesgo. Este hecho se manifestó principalmente por una mayor frecuencia de deposiciones, incontinencia fecal ocasional y necesidad periódica de agentes antidiarréicos. Los principales puntos débiles de este análisis fueron la selección no aleatoria del tratamiento, la comparación de pacientes con la enfermedad en sus primeros estadios frente a pacientes con la enfermedad avanzada en el grupo sometido a cirugía como tratamiento único frente a los grupos que recibieron tratamiento adyuvante, la naturaleza retrospectiva del análisis y la ausencia de carácter ciego del entrevistador con respecto al tratamiento. Sin embargo, no es sorprendente que la administración postoperatoria de radiación  $\pm$  quimioterapia afec-

TABLA II

EFFECTOS SECUNDARIOS AGUDOS, CRONICOS, GRAVES O CON POSIBLES CONSECUENCIAS FATALES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO EN LOS PROTOCOLOS NCCTG 79-47-51 Y 86-47-51 DE CLINICA MAYO PARA TRATAMIENTO RECTAL ADYUVANTE

|                                     | Incidencia (%) 79-47-51 <sup>9</sup> |        |        | Incidencia (%) 86-47-51 <sup>11</sup> |                    |         |                  |
|-------------------------------------|--------------------------------------|--------|--------|---------------------------------------|--------------------|---------|------------------|
|                                     | *QT<br>+CT                           | EBRT   | EBRT   | EBRT +<br>bolus 5-FU                  | EBRT +<br>PVI 5-FU | 5-FU    | 5-FU +<br>MeCCNU |
| <i>Intolerancia aguda (grave)</i>   | (N=101)                              | (N=96) | (N=99) | (N=314)                               | (N=297)            | (N=218) | (N=226)          |
| Náuseas                             | 10                                   | 2      | 0      | 1                                     | 1                  | 1       | 4                |
| Vómitos                             | 6                                    | 2      | 0      | 1                                     | 1                  | 0       | 3                |
| Diarrea                             | 21                                   | 20     | 5      | 14                                    | 24                 | 12      | 5                |
| Estomatitis                         | 1                                    | 1      | 0      | 0                                     | 1                  | 7       | 1                |
| Leucopenia $<2000$                  | 15                                   | 18     | 0      | 11                                    | 2                  | 30      | 14               |
| Trombocitopenia $<25,000$           | 4                                    | 0      | 0      | 1                                     | 0                  | 0       | 15               |
| Dermatitis                          | 0                                    | 5      | 0      | 3                                     | 3                  | 1       | 0                |
| <i>Intolerancia crónica (grave)</i> |                                      |        |        |                                       |                    |         |                  |
| Intestino delgado•                  | —                                    | 6      | 4      | —                                     | —                  | —       | —                |
| Perforación rectal                  | —                                    | 0      | 1      | —                                     | —                  | —       | —                |
| Obstrucción sigmoide                | —                                    | 1      | 0      | —                                     | —                  | —       | —                |
| Fibrosis pélvica                    | —                                    | 1      | 1      | —                                     | —                  | —       | —                |

\* Alopecia en el 16%, intensa en el 1%

• Total 19 pacientes - 9 obstrucción, 1 hemorragia (6 EBRT+QT, 4 EBRT)

$p < 0,01$  para la comparación con el otro grupo en esa misma categoría (p. ej., diarrea 14 frente a 24%, etc.)

Terminología: QT - Quimioterapia (antes o después de la radiación combinada más 5-Fluorouracilo, 5-FU); EBRT - radiación de haz externo; EBRT + QT - radiación de haz externo más quimioterapia concomitante con 5-FU; IVP = infusión venosa prolongada.

te negativamente al funcionamiento del reservorio fecal reconstruido y produzca algún tipo de disfunción. En la actividad social habitual, dicha disfunción puede controlarse en general con agentes antidiarréicos. La incidencia de disfunción grave relacionada con el tratamiento se estimó pequeña y ese riesgo debe situarse en la perspectiva adecuada considerando la grave morbilidad y disfunción asociadas a la recidiva pélvica. Se necesitan estudios prospectivos de la calidad de vida para determinar el nivel real de disfunción ocasionada por la radioquimioterapia adyuvante preoperatoria frente a la postoperatoria y considerar la posibilidad de modificar o prevenir los efectos relacionados con el tratamiento con agentes como la somatostatina y el sucralfato.

### *Resumen y perspectivas futuras del tratamiento adyuvante*

En la Tabla I se resumen los efectos de la radiación ± quimioterapia pre y postoperatorias en el control de la enfermedad y la supervivencia en grandes ensayos aleatorios de tratamientos adyuvantes en pacientes con cáncer de recto.

*Monoterapia adyuvante.* Ni la radiación ni la quimioterapia como tratamientos adyuvantes únicos cumplen todos los criterios recomendados de eficacia. La radiación adyuvante reduce la tasa de recidiva local en los ensayos prospectivos pre y postoperatorios, aleatorios y no aleatorios, pero esta reducción no se traduce en un aumento de la supervivencia total por la ausencia de efecto en las metástasis distantes. La quimioterapia adyuvante produjo un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad y un aumento marginal de la supervivencia total en el ensayo NSABP R-01, si bien no se ha observado ninguna mejora significativa del control local con la quimioterapia adyuvante en ningún estudio aleatorio (incidencia del 21% en NSABP R-01 y 27% en GTSG 7175 como manifestación inicial de recidiva).

En un ensayo sueco que comparó altas dosis por fracción de radiación preoperatoria frente a radiación postoperatoria como tratamientos adyuvantes únicos (15), el riesgo de recidiva local en pacientes con resección curativa fue inferior en los pacientes preoperatorios, con un 12% frente a un 21% ( $p = 0,02$ ). No se observaron diferencias significativas en las tasas de supervivencia ni en las tasas de metástasis distante.

*Tratamientos combinados adyuvantes.* Sólo el tratamiento combinado adyuvante postoperatorio ha demostrado claramente su eficacia con relación a todos los criterios científicos de valoración en dos ensayos aleatorios prospectivos (GTSG 7175 y Mayo/NCCTG 79-47-51). En ambos estudios se administraron en bolus 5-FU durante la radiación y los pacientes recibieron quimioterapia adicional después de la radiación más 5-FU (GTSG) o ambas cosas antes y después de la radiación (Mayo/NCCTG). Los ensayos aleatorios posteriores realizados por estos mismos grupos (GTSG 7180 y NCCTG 86-47-51) han demostrado que MeCCNU no produce efectos beneficios frente a bolus 5-FU como

componente sistémico de los tratamientos combinados adyuvantes rectales. Sin embargo, en el ensayo multicéntrico NCCTG 86-47-51, el uso de infusión continua de 5-FU frente a bolus 5-FU durante la radiación redujo la tasa de recidiva local y las metástasis distantes y aumentó tanto la supervivencia libre de enfermedad como la total.

A pesar de las ventajas observadas con el tratamiento combinado, tiene que mejorarse todavía más el control sistémico y local de la enfermedad. Aunque el ensayo multicéntrico NCCTG 86-47-51 sugiere una reducción de la tasa de recidiva local con la infusión continua frente a los bolus 5-FU durante la radiación (8% frente a 12% como tasa de recidiva inicial), la verdadera incidencia de recidiva local como componente del fracaso durante todo el período de seguimiento es probablemente del 10-12,5%, aunque se combine radiación y quimioterapia con infusión de 5-FU (posiblemente mayor en los pacientes C2 y C3 de mayor riesgo; T2-T4b, N1-2). Esta inferencia se basa en el análisis realizado en la Clínica Mayo por Schild y cols., quienes demostraron que el uso de los datos sobre el fracaso local para predecir los riesgos de recidiva local subestimaba el riesgo total de recidiva local en aproximadamente un 33% (16). Para conseguir un mejor control local, es posible que tengan que instituirse los mejores tratamientos adyuvantes sistémicos y locales en lugar de retrasar la radiación postoperatoria hasta administrar dos ciclos de quimioterapia. Alternativamente, la radioquimioterapia preoperatoria puede ser más eficaz que los tratamientos adyuvantes combinados postoperatorios.

Las metástasis sistémicas como manifestación inicial de fracaso se produjeron en el 26-29% de los pacientes a pesar de recibir quimioterapia combinada con radiación en los estudios GTSG 7175 y NCCTG 79-47-51. En el estudio multicéntrico NCCTG 86-47-51, la incidencia de metástasis distantes fue menor con infusión continua que con bolus 5-FU (40% frente a 31%), pero la magnitud del problema sigue siendo considerable. Tiene que evaluarse la administración de un tratamiento sistémico más eficaz durante, antes y después de la radiación para evitar retrasos de entre 2,5 y 3 meses entre las secuencias de los tratamientos sistémicos más eficaces. Al optimizarse el control sistémico de la enfermedad, es posible que las lesiones C2 y C3 (T3, T4a, N1-3; T4bN1-3) necesiten combinaciones de fármacos más agresivos que las lesiones B2 (T3N0), B3 (T4bN0) y C1 (Tis-2 N1,2) (todos los pacientes en C1 frente a aquellos con < 4 ganglios positivos).

Los futuros ensayos tendrán que seguir definiendo las combinaciones óptimas de radioquimioterapia (fármacos, vías y momentos de administración, secuencia de radiación y quimioterapia, etc.) y averiguar si algunos pacientes pueden mejorar con combinaciones de tratamientos más agresivos (p. ej., lesiones B2 y C1 limitadas). Todavía tienen que determinarse los fármacos y métodos que deben utilizarse durante la radiación para potenciar este efecto y los fármacos que son necesarios para alterar las manifestaciones sistémicas de fracaso.

Recientemente se ha realizado un estudio multicéntrico de sustitución, coordinado por SWOG (INT 0144), para encontrar combinaciones óptimas de radiación y quimioterapia postoperatorias. El grupo de control fue el grupo positivo del estudio multicéntrico 86-47-51, que recibió tratamiento sistémico consistente en dos ciclos de 5-FU bolus antes y después de la radiación más infusión continua de 5-FU (IC 5-FU). Uno de los grupos experimentales se obtuvo del ensayo multicéntrico 0114 (tratamiento sistémico con bolus 5-FU más leucovorin en pequeñas dosis antes, durante y después de la radiación). El tercer grupo recibió IC de 5-FU como tratamiento sistémico y combinado con radiación para determinar si el beneficio sistémico de la IC de 5-FU durante la radiación observado en NCCTG 86-47-51 podía aumentar administrándolo durante todos los ciclos de quimioterapia.

NSABP y RTOG realizaron ensayos aleatorios independientes para comparar la radioquimioterapia preoperatoria a dosis completas con radioquimioterapia postoperatoria en pacientes con cáncer rectal potencialmente resecable en estadios T3 y T4. Estos ensayos se diseñaron para evaluar aspectos relacionados con la calidad de vida, además del control de la enfermedad y la supervivencia. Es posible que el control de la enfermedad y la supervivencia sean equivalentes, pero el tratamiento preoperatorio puede conseguir una mejor función intestinal puesto que la zona no irradiada del intestino grueso forma la parte proximal del reservorio fecal. Estos estudios aleatorios han inestimado algunas de las conclusiones sobre la función rectal derivadas del análisis realizado en Mayo por Kollmorgen y cols. (14).

Algunos subgrupos de pacientes con cáncer de colon presentan riesgos de recidiva local similares a los del cáncer de recto cuando sólo se someten a cirugía (17,18). En vista de los resultados positivos obtenidos con el tratamiento adyuvante combinado de radioquimioterapia en pacientes con cáncer de recto, los resultados alentadores del estudio piloto con radiación postoperatoria  $\pm$  5-FU en pacientes con cáncer de colon resecable de alto riesgo en el Hospital General de Massachusetts (19, 20) y los resultados positivos de la quimioterapia adyuvante con 5-FU y levamisola en pacientes con cáncer de colon de alto riesgo, se realizó un ensayo aleatorio multicéntrico de dos brazos para comparar 5-FU y levamisol + 5-FU, levamisol y radiación en pacientes con alto riesgo de recidiva local después de la resección quirúrgica (estadios Astler-Coller modificados B3, C3 y lesiones C2 retroperitoneales; TNM T4bN0 o T4bN1,2; T3, 4aN1,2).

#### CANCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO

##### *Resultados de la radiación externa ( $\pm$ resección, quimioterapia)*

La radiación con haz externo (EBRT) se ha combinado con resección quirúrgica, quimioterapia o inmunoterapia en pacientes con cáncer localmente avanzado (21). En diferentes series del Princess Margaret Hospital (3)

y la Clínica Mayo utilizando EBRT como tratamiento único o combinado con inmunoterapia (22), la persistencia o recidiva local fue 90% en los pacientes evaluables. La tasa de recidiva local se redujo en los pacientes con lesiones localmente avanzadas combinando la radiación con resección quirúrgica  $\pm$  quimioterapia. La radiación externa se administró después de la resección subtotal de lesiones localmente avanzadas (entre 45 y 70 Gy en fracciones de 1,8 a 2,0 Gy) o antes de intentar la resección de un tumor que en principio era irresecable con fines curativos (entre 45 y 60 Gy durante 5-6,5 semanas de preoperatorio seguido por resección durante 3-5 semanas). En una minoría de pacientes se consiguió el control local y la supervivencia a largo plazo, pero el riesgo de recidiva local sigue siendo demasiado alto, situándose entre el 30 y el 70%.

##### *IOERT $\pm$ Radiación externa*

Cuando la radiación intraoperatoria de electrones (IOERT) se combina con tratamiento convencional en pacientes con cáncer colorectal primario localmente avanzado, los análisis realizados por separado en el Hospital General de Massachusetts y la Clínica Mayo sugieren una mejora del control local y la supervivencia (23-27). En una serie original del Hospital General de Massachusetts, la tasa de recidiva de la enfermedad en los campos irradiados fue de 43% frente al 0% en 17 pacientes sin IOERT frente a 16 pacientes con IOERT y la supervivencia a uno y dos años fue estadísticamente mejor con IOERT (23). Un análisis actualizado realizado en el Hospital General de Massachusetts por Willet y sus colaboradores indica una tasa actuarial de supervivencia a cinco años del 43% en 42 pacientes que recibieron IOERT (24). En una comparación realizada en la Clínica Mayo entre 17 pacientes que recibieron IOERT (25) y 56 pacientes que recibieron IOERT+EBRT como tratamiento de un cáncer de recto primario localmente avanzado, el control local fue del 24% frente al 87%, la supervivencia media fue de 18 frente a 40 meses y la supervivencia a 3 años fue del 24% frente al 55% (26,27). Los factores de pronóstico que tienen un efecto estadísticamente positivo en el control de la enfermedad y la supervivencia en pacientes que reciben IOERT son EBRT + 5-FU frente a sólo EBRT, secuencia de tratamiento preoperatorio de EBRT + 5-FU frente a tratamiento postoperatorio con EBRT + 5-FU, residuo tumoral microscópico después de la resección máxima y cáncer primario de colon frente a rectal.

En pacientes con cáncer colorectal localmente recurrente, el tratamiento convencional de EBRT, con o sin quimioterapia, produce unos excelentes resultados a corto plazo (normalmente durante menos de un año), pero rara vez se consigue la supervivencia a largo plazo (0-5% a cinco años). Con la adición de suplementos de IOERT al tratamiento convencional se han conseguido tasas de supervivencia a cinco años cercanas al 20% (27-33). En un análisis realizado en la Clínica Mayo de 106 pacientes con cáncer rectal localmente recurrente sometidos a resección paliativa y sin enfermedad extra-



pélvica, 42 recibieron IOERT (29). La supervivencia global a 3 años de los pacientes con IOERT frente a los pacientes sin IOERT fue del 43% frente al 18% y a 5 años, del 19% frente al 7% ( $p = 0,0006$ ). La diferencia en la supervivencia a 3 años a favor de la IOERT persistió también cuando se realizaron análisis de subgrupos evaluando los resultados en pacientes que presentaban dolor o enfermedad residual evidente después de la resección máxima (supervivencia total a 3 años del 43% frente al 19% y 44% frente al 15%, respectivamente; supervivencia libre de enfermedad del 25% frente al 8% y 29% frente al 6%, respectivamente).

La secuencia preferida de los tratamientos combinados con IOERT es normalmente radiación externa preoperatoria más quimioterapia, seguido por resección máxima e IOERT. Algunos análisis, entre ellos el realizado en el Hospital General de Massachusetts (Tabla III) han demostrado las ventajas de conseguir una resección total siempre que dicha resección sea segura y viable incluso cuando el IOERT es un componente del tratamiento (28, 31-33). Los análisis de IOERT realizados recientemente por la Clínica Mayo han demostrado la ventaja de la resección total con respecto al control local y la supervivencia en 56 pacientes sometidos a IOERT que presentaban lesiones primarias localmente avanzadas (27) (Tabla III), aunque sin observarse ninguna diferencia en la supervivencia con enfermedad residual microscópica frente a enfermedad residual macroscópica en los 123 pacientes sometidos a IOERT que la presentaban en el momento de la recidiva local sin EBRT previa (30) (Tabla III).

El riesgo de fracaso sistémico es 50% en los pacientes con cáncer colorectal localmente avanzado, lo que justifica la adición rutinaria de quimioterapia de mantenimiento a la radioquimioterapia concomitante y a la resección. Los estudios piloto han demostrado que la combinación de bolos de 5-FU y leucovorina puede sumarse a radiación externa con una tolerancia acepta-

ble, para iniciar así simultáneamente un tratamiento local y sistémico eficaz (34). Los análisis preliminares que combinan 5-FU y leucovorin con radiación preoperatoria en pacientes con lesiones rectales fijas sugieren un posible aumento de la resecabilidad y la tasa de respuesta patológica completa comparado con sólo radiación preoperatoria.

#### *Perspectivas futuras*

Cuando se comparan los ensayos de IOERT con tratamientos convencionales en análisis realizados por separado en el Hospital General de Massachusetts y la Clínica Mayo, se observan tendencias alentadoras hacia una mejora del control local y posiblemente también de la supervivencia en pacientes con lesiones colorectales primarias y recurrentes localmente avanzadas. Sin embargo, la incidencia de fracaso sistémico es 50% y siguen produciéndose fracasos locales en los campos de IOERT y EBRT, especialmente cuando no puede recurrirse a una resección quirúrgica total. Si lo que se pretende es mejorar el control local, parece razonable añadir siempre bolos o infusión de 5-FU  $\pm$  leucovorin u otros agentes de efecto potenciador o aditivo durante la EBRT y evaluar el uso de modificadores de la dosis junto con IOERT (sensibilizadores, hipertermia, etc.). En vista de las elevadas tasas de fracaso sistémico, los ensayos clínicos deben evaluar la administración de una quimioterapia más agresiva durante y después de la radiación externa. Puesto que los ensayos aleatorios han demostrado las ventajas obtenidas con 5-FU más leucovorina frente a sólo 5-FU en términos de supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica, esta es la modalidad que se emplea en la actualidad. Considerando los resultados obtenidos con los tratamientos adyuvantes, la infusión continua de 5-FU como tratamiento sistémico y durante la EBRT es también una alternativa

TABLA III

RESULTADOS DE LA RADIACION INTRAOPERATORIA Y EXTERNA  $\pm$  RESECCION EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA AVANZADO PRIMARIO Y RECURRENTE DE RECTO (HOSPITAL GENERAL DE MASSACHUSETTS, MGH) O COLORRECTAL (MAYO)

| <i>Extensión de la resección</i> | <i>Número de pacientes</i> | <i>Tasa actuarial a 5 años MGH (%)</i> |          |                 | <i>Tasa actuarial a 5 años Mayo* (%)</i> |           |          |                 |
|----------------------------------|----------------------------|--|----------|-----------------|--|-----------|----------|-----------------|
|                                  |                            | <i>CL</i>                              | <i>S</i> | <i>N.º ref.</i> | <i>Número</i>                            | <i>CL</i> | <i>S</i> | <i>N.º ref.</i> |
| Tumor primario*                  | 42                         | 77                                     | 43       | 24              | 56•                                      | 84        | 46       | 27              |
| Resección completa               | 20                         | 89                                     | 53       |                 | 20                                       | 94        | 68       |                 |
| Resección parcial                |                            |  |          |                 |  |           |          |                 |
| Residual microscópico            | 16                         | 69                                     | 47       |                 | 19                                       | 86        | 55       |                 |
| Residual macroscópico            | 6                          | 50                                     | 17       |                 | 16                                       | 73        | 21       |                 |
| Tumor localmente recurrente•     | 30                         | 26                                     | 19       | 28              | 123                                      | 63        | 20       | 30              |
| Resección completa               | 13                         | 42                                     | 33       |                 | 17                                       | 94        | —        |                 |
| Resección parcial                | 17                         | 11                                     | 6        |                 | —  | —         | —        |                 |
| Residual microscópico            | —                          | —                                      | —        |                 | 40                                       | 73        | 27       |                 |
| Residual macroscópico            | —                          | —                                      | —        |                 | 65                                       | 60        | 18       |                 |

\* La resección no fue posible en 1 de los 56 pacientes con enfermedad primaria ni en 1 de los 123 pacientes con enfermedad recurrente. Terminología: CL = control local, S = Supervivencia.

razonable en pacientes con enfermedad primaria o recurrente localmente avanzada.

Aunque sería interesante desde un punto de vista científico realizar un estudio aleatorio para comparar el tratamiento convencional con o sin sobreimpresión de electrones IORT o braquiterapia, estos ensayos se intentaron realizar en Estados Unidos y no pudieron completarse. Muchos pacientes son remitidos a instituciones con experiencia en IORT o braquiterapia para que reciban radiación especializada de sobreimpresión y no consienten ser asignados aleatoriamente a otros tratamientos. Los ensayos más fáciles de realizar en Estados Unidos serán aquellos en los que todos los pacientes se

sometan a cirugía, radiación externa y radiación intraoperatoria con electrones o braquiterapia y la aleatorización se utilice únicamente para determinar la quimioterapia óptima durante y después de la radiación externa y la presencia o ausencia de radiosensibilizantes o modificadores de la dosis durante la IORT.

#### Agradecimientos

El autor desea expresar su agradecimiento a Pam Speltz y al Servicio Central de Mecanografiado de Mayo por su ayuda en la preparación de este manuscrito.

#### BIBLIOGRAFIA

- Gunderson LL, Martenson JA. Postoperative adjuvant irradiation with or without chemotherapy for rectal cancer. *Semin Radiat Oncol* 1993; 1: 55-63.
- Chan KW, Boey J, Wong SKC. A method of reporting radial invasion and surgical clearance of rectal carcinoma. *Histopathology* 1983; 9: 1319-27.
- Brierly JD, Cummings BJ, Wong CS, Keane TJ, O'Sullivan BO, Catton CN, et al. Adenocarcinoma of the rectum treated by radical external radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 255-9.
- Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pene F, Kempf P, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: final results of a randomized study (EORTC). *Ann Surg* 1988; 208: 606-14.
- Wassif SB, Langenhorst BL, Hop CJ. The contribution of preoperative radiotherapy in the management of borderline operability rectal cancer. In: Salmon SE, Jones SE, editors. *Adjuvant Therapy of Cancer*. New York: Grune & Stratton, 1974: 612-26.
- Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wisherham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 21-9.
- Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically resected rectal cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 1465-72.
- Gastrointestinal Tumor Study Group. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986; 315: 1294-5.
- Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-15.
- Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. *J Clin Oncol* 1992; 10: 549-57.
- O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, MacDonald JS, Haller DG, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 502-7.
- Gunderson LL, Martenson JA. *Cancers of the colon and rectum*. In: Levitt S, Kahn F, Potish R, editors. *Technological Basis of Radiation-Therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Lea&Febiger, 1991: 342-50.
- Willett CG, Kaufman DS, Shellito PC, Eliseo R, Convery K, Wood WC. Adjuvant postoperative radiation therapy of rectal adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1992; 15: 371-5.
- Kollmorgen CF, Meagher AP, Wolff BG, Pemberton JH, Martenson JA, Ilstrup DM. The long-term effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function. *Ann Surg* 1994; 220: 676-82.
- Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. *Ann Surg* 1990; 211: 187-95.
- Schild SE, Martenson JA, Gunderson LL, Dozois R. Postoperative adjuvant therapy of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 55-62.
- Gunderson LL, Sosin H, Levitt S. Adenocarcinoma of the colon: areas of failure in a reoperation series (second or symptomatic looks). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 731-41.
- Willett CG, Tepper JE, Cohen AM, Orlow E, Welch CE. Failure patterns following curative resection of colonic carcinoma. *Ann Surg* 1984; 200: 685-90.
- Duttenhaver JR, Hoskins RB, Gunderson LL, Tepper JE. Adjuvant postoperative radiation therapy in the management of adenocarcinoma of the colon. *Cancer* 1986; 57: 955-63.
- Willett CG, Fung CY, Kaufman DS, Efrid J, Shellito PC. Postoperative radiation therapy for high-risk colonic carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1112-7.
- Gunderson LL, Dozois RR. Intraoperative irradiation for locally advanced colorectal carcinomas. *Perspectives in colon and rectal surgery*. 1992; 5: 1-23.
- O'Connell MJ, Childs DS, Moertel CG, Holbrook MA, Schutt AJ, Rubin J, et al. A prospective controlled evaluation of combined pelvic radiotherapy and methanol extraction residue of BCG (MER) for locally unresectable or recurrent rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1115-9.
- Gunderson LL, Cohen AM, Dosoretz DE, Shipley WU, Hedberg SE, Wood WC, et al. Residual, unresectable or recurrent colorectal cancer: external beam irradiation and intraoperative electron beam boost + resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 159-7-606.
- Willett CG, Shellito PC, Tepper JE, Eliseo R, Convery K, Wood WC. Intraoperative electron beam radiation therapy for primary locally advanced rectal and rectosigmoid carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 843-9.
- Schild SE, Martenson JA, Gunderson LL, Dozois RR. Long-term survival and patterns of failure after postoperative radiation therapy for subtotally resected rectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 459-63.
- Gunderson LL, Martin JK, Beart RW, Nagorney DM, Fieck JM, Wieand HS, et al. External beam and intraoperative electron irradiation for locally advanced colorectal cancer. *Ann Surg* 1988; 207: 52-60.
- Gunderson LL, Nelson H, Martenson J, Haddock M, Cha S, Fieck JM, et al. Locally advanced primary colorectal cancer, disease control, and survival with IOERT containing regimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 3-(S1): 267. Manuscript in press.
- Willett CG, Shellito PC, Tepper JE, Eliseo R, Convery K, Wood

- WC. Intraoperative electron beam radiation therapy for recurrent locally advanced rectal and rectosigmoid carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 1504-8.
29. Suzuki K, Gunderson LL, Devine RM, Weaver AL, Dozois RR, Ilstrup DM, et al. Intraoperative irradiation after palliative surgery for locally recurrent rectal cancer. *Cancer* 1995; 75: 939-52.
  30. Gunderson LL, Nelson H, Martenson J, Haddock M, Cha S, Fieck JM, et al. Locally recurrent colorectal cancer without prior EBRT - results of IOERT containing regimens. *Dis Colon Rectum* (In press) 1996
  31. Kramer T, Share R, Kiel K, Roseman D. Intraoperative radiation therapy of colorectal cancer. In: Abe M, editor. *Intraoperative Radiation Therapy*. New York: Pergamon Press Inc, 1991: 308-10.
  32. Lanciano R, Calkins A, Wolkov H, Won M, Noyes D, Sause W, et al. A phase I, II study of intraoperative radiotherapy in advanced unresectable or recurrent carcinoma of the rectum: an RTOG study. In: Abe M, editor. *Intraoperative Radiation Therapy*. New York, Pergamon Press Inc, 1991 : 31 1-3.
  33. Pamplona
  34. Moertel CG, Gunderson LL, Mailliard JA, McKenna PJ, Martenson JA, Burch PA, et al. Early evaluation of 5-FU plus leucovorin (CF) as a radiation sensitizer for locally unresectable or recurrent gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 21-7.

# Radioterapia preoperatoria con/sin quimioterapia simultánea en el abordaje del cáncer de recto

I. AZINOVIC, M. MORENO

*Oncología Radioterápica. Departamento de Oncología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona*

## INTRODUCCION

Todas las decisiones terapéuticas que disponemos en el manejo del cáncer de recto están basadas en función de factores clínico-patológicos como son la localización anatómica del tumor, tamaño, infiltración en profundidad, afectación loco-regional, diseminación ganglionar o metastásica (1). A pesar de que la cirugía sigue siendo el tratamiento locorregional estándar, sólo el abordaje multidisciplinario se ha traducido en la mejoría tanto del control local como sistémico de la enfermedad. Esta tendencia hacia la combinación de estrategias de tratamiento se viene reflejando en los estudios publicados por la Base de Datos Nacional del Cáncer Americano y que se hace patente incluso antes de la publicación de la Conferencia Consenso publicada por el Instituto Nacional de Cáncer Americano (Tabla I).

TABLA I

CASOS DE CANCER DE RECTO POR TRATAMIENTO Y AÑO DE DIAGNOSTICO (%)

| Tratamiento                        | 1985 <sup>a</sup> | 1988 <sup>b</sup> | 1990 <sup>c</sup> |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Cirugía                            | 55,9              | 52,0              | 51,4              |
| Cirugía/radioterapia               | 19,7              | 15,3              | 11,3              |
| Cirugía/quimioterapia              | 3,4               | 4,8               | 6,7               |
| Cirugía/quimioterapia/radioterapia | 5,0               | 10,7              | 17,2              |
| Radioterapia                       | 4,2               | 3,6               | 2,7               |
| Quimioterapia                      | 1,1               | 1,6               | 1,1               |
| Radioterapia/quimioterapia         | 2,9               | 4,8               | 4,4               |
| None                               | 7,8               | 7,2               | 5,2               |

<sup>a</sup>n=4.683. <sup>b</sup>n=7.357. <sup>c</sup>n=11.063. (Steele. Ann Surg Oncol, 1995).

Para conocer las diversas opciones y tendencias en el diseño terapéutico en esta patología es necesario recor-

dar los patrones de fallo de una enfermedad conocida como locorregional y diseminada. La importancia de la recurrencia local de la enfermedad es que es un situación dramática que con frecuencia (70% de los casos aproximadamente) provoca un cuadro de infección pélvica, obstrucción intestinal y dolor de difícil control causando la muerte en 9-12 meses (2).

El fallo local después de cirugía radical en cáncer de recto depende de la afectación tanto de la extensión transmural del tumor primario como de la afectación ganglionar. Así, en estadios T1-2 N0 es <15%; en estadios T3-4 N0 y T1-2 N1 M0 está entre el 15-40%, mientras que en estadios T3-4 N1-2 M0 está entre el 45-65% (3-5) (Tabla II).

TABLA II

FALLO LOCAL Y SUPERVIVENCIA EN CARCINOMA DE RECTO TRATADO CON CIRUGIA

| Estadio | TNM       | Astler-Coller | Fallo local | SV-5a. |
|---------|-----------|---------------|-------------|--------|
| I       | T1N0      | A             | 0-14        | 80-100 |
|         | T2N0      | B1            | 8-15        | 61-100 |
| II      | T3N0      | B2            | 23-35       | 43-71  |
|         | T4N0      | B3            | 11-53       | 29-67  |
| III     | T2, N1-N3 | C1            | 10-50       | 33-90  |
|         | T3, N1-N3 | C2            | 24-63       | 17-39  |
|         | T4, N1-N3 | C3            | 22-67       | 0-17   |

Adaptado de Coia & Hanks. Sem Oncol 1991; 18: 571-584.

Existen dos secuencias bien definidas de tratamiento en el carcinoma de recto: radioterapia preoperatoria o postoperatoria (con o sin quimioterapia simultánea). En

la siguiente discusión nos centraremos fundamentalmente en tumores de recto potencialmente resecables.

RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Considerado como tratamiento estándar en el cáncer de recto avanzado en estadios II o III. Tiene una ventaja fundamental frente a la irradiación preoperatoria, que es la del conocer el estadio patológico tumoral del paciente pudiéndose excluir de tratamiento todos los estadios precoces y metastásicos no diagnosticados en los estudios de extensión, evitando de esta manera pacientes que serían tratados incorrectamente. Asimismo permite definir un lecho tumoral mediante la colocación de clips durante el acto quirúrgico, lo que ayuda a diseñar la sobrepresión del campo radioterápico con una mayor exactitud.

Sin embargo, las complicaciones intestinales están incrementadas debido a que una mayor cantidad de intestino delgado queda incluido en el campo de radiación. Por otra parte, el lecho postquirúrgico favorece la hipoxia tisular provocando una disminución de la radiosensibilidad. Además, en caso de practicarse una amputación abdominoperineal la cicatriz perineal debe quedar incluida dentro del volumen de tratamiento como zona de riesgo de recidiva local, pudiendo aportar una mayor toxicidad al paciente.

En la experiencia del Massachusetts General Hospital (6) en un estudio retrospectivo administrando radioterapia adyuvante (45-50,4 Gy), los resultados en control local son del 87% en T3 N0 M0, 83% en T4 N0 M0, 76% en T1-2 N1-2, 77% en T3 N1-2 y 23% en T4 N1-2 (7). El M.D. Anderson Hospital en su análisis retrospectivo con dosis similares de radioterapia postoperatoria (45-55 Gy) consigue resultados muy parecidos (8).

Un resumen de los estudios randomizados de radioterapia postoperatoria con (9-12)/sin quimioterapia (13-16) están resumidos en la Tabla III. En el realizado por la Universidad de Odense (14) con 250 pacientes tratados con cirugía frente a 244 pacientes tratados con radioterapia adyuvante (45-50 Gy) no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en control local.

Sólo en el estudio del MRC británico donde se empleó radioterapia postoperatoria (40 Gy) en tumores móviles, se evidencia una reducción significativa de las recidivas locales. La recidiva local del grupo control fue del 34% vs. 21% en el grupo que recibió radioterapia postoperatoria (p=0,001). El NASBP R-01 (10) presenta un randomizado con 184 pacientes en el brazo de la cirugía y 184 pacientes en el brazo tratado con radioterapia postoperatoria para estadios T1-3, N1-2 M0. Administrando una dosis de 46-47 Gy se evidenció un fallo local del 25% en el grupo de la cirugía y del 16% en el de radioterapia siendo una diferencia en el límite de la significación estadística (p=0,06). Este es el segundo estudio randomizado que confirma el dato retrospectivo que sugiere que la radioterapia postoperatoria disminuye el fallo local.

Sólo cuando se asocia la quimioterapia a la radioterapia postoperatoria cambian los patrones de fallo habituales experimentándose no solamente un beneficio significativo en el control local sino también en la tasa de curaciones. Hay 5 estudios que comparan la cirugía radical vs. quimioterapia adyuvante vs. quimio-radioterapia: GITSG 7175 (9), NCCTG 79-47-51 (11), NSABP R01 (10), GITSG 7189 (17), NCCTG 86-47-51 (18).

Los dos primeros estudios concluyen que la combinación de quimioterapia y radioterapia es superior que la cirugía sola en términos de patrones de fallo y supervivencia. Y ningún tratamiento adyuvante de manera aislada produce un beneficio en curación.

El NCCTG 86-47-51 demuestra que la administración de 5-Fu en infusión continua es superior al bolus tanto en términos de recidiva local como para la supervivencia (18). Este beneficio pudiera estar relacionado con el aumento intensidad de la dosis de 5-Fu que se puede administrar con la radioterapia. En dicho estudio, la media de dosis de 5-Fu para la infusión continua fue de 6.546 mg y de 2.499 mg cuando se administró en forma de bolus. Por último, los dos últimos estudios (GITSG 7189 y NCCTG 86-47-51) confirman la exclusión del metil-CCNU como parte del tratamiento adyuvante.

En resumen, se puede concluir en función de los datos disponibles, que los pacientes con estadios T3-T4

TABLA III

EFEECTO DE LA RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL CONTROL LOCAL DE LOS CARCINOMAS DE RECTO EN ESTUDIOS RANDOMIZADOS PROSPECTIVOS

|            | Gy    | Cir (%) | Cir/RT (%) | Cir/RT/QT (%) | Cir/QT (%) | p     |
|------------|-------|---------|------------|---------------|------------|-------|
| Odense     | 50    | 23      | 19         | —             | —          | ns    |
| MRC        | 40    | 34      | 21         | —             | —          | 0,001 |
| EORTC      | 46    | 34      | 30         | —             | —          | ns    |
| Rotterdam  | 50    | 33      | 24         | —             | —          | ns    |
| NSABP      | 46,5  | 25      | 16         | —             | 21         | ns    |
| GITSG 7175 | 40-48 | 24      | 20         | 11            | 27         | —     |
| Norway     | 45    | 30      | —          | 12            | —          | 0,01  |
| NCCTG      | 45    | —       | 25         | 14            | —          | 0,04  |
| Media (%)  |       | 25      | 22         | 12            | 24         |       |

y afectación ganglionar (N1-2) se benefician del tratamiento combinado empleando cirugía/radioterapia/quimioterapia admitiéndose actualmente como el tratamiento estándar en el carcinoma de recto potencialmente resecable (estadios II y III) y por el momento la combinación de dos modalidades terapéuticas (cirugía-radioterapia, cirugía-quimioterapia) no aportan beneficio alguno en curaciones.

#### RADIOTERAPIA PREOPERATORIA

En la última década existe un resurgimiento de aquellas modalidades de tratamiento con intención preoperatoria. La administración de radioterapia preoperatoria no solamente permite un mejor control local de la enfermedad sino que también se ha traducido en mejor supervivencia final (19). Las ventajas teóricas que ofrece la radioterapia preoperatoria con respecto a otras modalidades de tratamiento adyuvante son: a) la prevención de la diseminación tumoral durante la cirugía, b) mejoría de los márgenes quirúrgicos laterales, c) permitir una remisión tumoral y por lo tanto facilitar las resecciones curativas con preservación del esfínter anal en tumores distales donde la amputación abdomino-perineal sería mandatoria o realizar cirugías radicales en tumores inicialmente irreseables.

#### RADIOTERAPIA PREOPERATORIA VS. CIRUGIA

Existen al menos 11 estudios que analizan el efecto de la radioterapia preoperatoria en los patrones de fallo

y supervivencia. El resultado de los más interesantes están resumidos en la Tabla IV (19-28). El estudio "Stockholm I" (21) realizado entre 1980 y 1987 que incluye 424 pacientes tratados con 25.5 Gy en 5-7 días y 425 pacientes tratados con cirugía exclusivamente. La técnica irradiación empleó campos AP-PA. El fallo local en el primer grupo es del 14% y en el segundo del 28% ( $p < 0,05$ ), si bien no se observaron diferencias en cuanto a supervivencia.

En el estudio "Stockholm II" (20) realizado entre 1987 y 1993 se incluyeron pacientes con una edad inferior a 80 años a diferencia del estudio I, y están incluidos 274 pacientes tratados con el mismo fraccionamiento y dosis de radioterapia preoperatoria pero empleando 4 campos en lugar de la técnica de los 2 campos (AP/PA) del estudio I; y 285 pacientes tratados con cirugía exclusivamente. Este estudio demuestra una pequeña mejoría en cuanto a la supervivencia a 5 años, estadísticamente significativa. El fallo local es del 10% en el grupo que recibe radioterapia preoperatoria frente a un 21% del grupo quirúrgico.

La EORTC publica en marzo de 1988 los resultados finales de un estudio randomizado realizado entre 1976 y 1981 con dos brazos: 175 pacientes tratados sólo con cirugía como grupo control y 166 pacientes en el grupo de tratamiento combinado (22).

La dosis de radioterapia administrada es de 34,5 Gy en 15 fracciones de 2,3 Gy cada una mediante 2 campos (AP/PA) limitados inferiormente por el agujero obturador y por el límite superior de la 2ª vértebra lumbar superiormente. Obtiene una recurrencia local a 5 años del 30% en el grupo control y del 15% en el grupo que recibió radioterapia ( $p=0,003$ ), con una toxicidad acep-

TABLA IV

CONTROL LOCAL Y SUPERVIVENCIA EN ESTUDIOS PROSPECTIVOS RANDOMIZADOS EMPLEANDO RADIOTERAPIA PREOPERATORIA CON O SIN QUIMOTERAPIA SIMULTANEA

| Institución/grupo                       | #     | Dosis/fr. | Fallo local (%) |         |        |        | Supervivencia (%) |        |       |
|---|-------|-----------|-----------------|---------|--------|--------|-------------------|--------|-------|
|   |       |           | Cir             | RT post | RT pre | p      | Cir               | RT pre | p     |
| <b>PREOPERATORIA</b>                    |       |           |                 |         |        |        |                   |        |       |
| Stockholm I (1995)                      | 849   | 25/5      | 28              | —       | 14     | <0.01  | —                 | —      | ns    |
| Stockholm II                            | 559   | 25/5      | 21              | —       | 10     |        |                   |        |       |
| EORTC (1985)                            | 466   | 34,5/2,3  | 30              | —       | 15     | 0,003  | 69                | 59     | ns    |
| Rectal Cancer Group                     | 468   | 15/5      | 24              | —       | 17     | ns     | 40                | 39     | ns    |
| Curativa                                | 258   |           | 16              | —       | 9      | ns     | 56                | 52     | ns    |
| NRRCG (1994)                            | 284   | 20/5      | 37              | —       | 13     | 0,0001 | 30                | 19     | ns    |
| Swedish (1997)                          | 1.168 | 25/5      | 27              | —       | 11     | <0,001 | 48                | 58     | 0,004 |
| Reis Neto (1988)                        | 68    | 40/2      | 47              | —       | 15     | —      | 34                | 80     | —     |
| MRC III (1996)                          | 279   | 40/2      | 46              | —       | 36     | 0,04   | 20                | 25     | ns    |
| <b>PREOPERATORIA+/-QUIMIOTERAPIA</b>    |       |           |                 |         |        |        |                   |        |       |
| EORTC                                   | 247   |           |                 |         |        |        |                   |        |       |
| Preoperatoria                           |       | 34,5/2,3  | —               | —       | 15     |        | —                 | 59     |       |
| Más Quimio.                             |       | 34,5/2,3  | —               | —       | 15     | ns     | —                 | 46     | 0,06  |
| <b>PREOPERATORIA VS. POSTOPERATORIA</b> |       |           |                 |         |        |        |                   |        |       |
| Swedish                                 | 471   |           |                 |         |        |        |                   |        |       |
| Preoperatoria vs.                       |       | 25,5/5,1  | —               | —       | 12     |        |                   |        |       |
| Postoperatoria                          |       | 60/2      | 21              | —       | —      | 0,02   |                   |        | ns    |

table y tolerable y sin incrementar la morbilidad postoperatoria, si bien, hay un incremento en el número de amputaciones, aunque no parece poder explicarse por la radioterapia. La diferencia en la supervivencia a 5 años es estadísticamente significativa (49% frente a 51% en el grupo control).

Quizás el que más impacto ha tenido de los hasta ahora publicados aparece en Abril de 1997, donde el Swedish Rectal Cancer Trial (19) publica un estudio randomizado donde se compara el mismo esquema terapéutico, cirugía frente a radioterapia preoperatoria. Entre 1987 y 1990, 1168 pacientes con edad inferior a 80 años de edad diagnosticados de cáncer de recto reseccable, fueron randomizados a recibir 25 Gy en 5 a 7 sesiones de radioterapia preoperatoria o cirugía exclusivamente. Con un seguimiento de 5 años, la recurrencia local en el grupo control es del 27% frente al 11% en el grupo que recibió la radioterapia, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ), y sin aumentar la mortalidad postquirúrgica. Esa mejoría en el control local ya había sido publicada en 1996 con tan solo 2 años de seguimiento por el mismo grupo de trabajo (29).

Este es el único estudio randomizado que ha demostrado claramente que la radioterapia preoperatoria mejora la supervivencia entre los pacientes con enfermedad reseccable pasando de un 48% en el grupo control a un 58% en el grupo que recibe radioterapia ( $p = 0,004$ ). Este beneficio del 21% en supervivencia es de la misma magnitud que la encontrada en los estudios Norteamericanos con quimioterapia (10) o quimio-radioterapia adyuvante (11). La diferencia en el control local ha sido encontrada en todos los subgrupos definidos según el estadio de Dukes, si bien, en el grupo de radioterapia preoperatoria había incluidos más pacientes con estadio A que con estadio C. A pesar de ello, cuando se analiza la supervivencia separando entre los diferentes estadios, hay una mejoría en todos los grupos, si bien, el efecto es estadísticamente significativo solo en estadio C, persistiendo ese beneficio en el análisis multifactorial. Este efecto de la radioterapia preoperatoria tanto en la mejoría del control local como en supervivencia fue descrita por Reis Neto en 1989 (23). El mayor defecto de este estudio es su nulo análisis estadístico. Ya un metanálisis que incluía todos los estudios controlados publicados hasta 1986, encontraba un pequeño efecto positivo sobre la supervivencia en relación con la radioterapia (30).

#### RADIOTERAPIA PREOPERATORIA VS. POSTOPERATORIA

Sólo existe un estudio que compara ambas secuencias terapéuticas. De nuevo la radioterapia preoperatoria se aleja de los esquemas más convencionales que se emplearían en la actualidad (25).

Pahlman y asociados comparan en 471 pacientes con cáncer primario de recto empleando un curso corto de radiación preoperatoria (25,5 Gy en 5 fracciones en 5-7 días) contra un segundo grupo en que fueron tratados con radiación postoperatoria (60 Gy con descanso pro-

gramado de 10-14 días después de administrar 20 Gy). El tratamiento adyuvante de radiación solamente fue administrado a aquellos pacientes con estadio patológico B2, C1 y C2. Después de 6 años de seguimiento, el fallo local fue significativamente menor después de radiación preoperatoria (12% vs. 21%,  $p = 0,02$ ). De nuevo la supervivencia no se vio afectada por el tratamiento elegido, principalmente porque la incidencia de metástasis no se vio alterada.

Para analizar el efecto biológico de un tratamiento de radioterapia que nos permita comparar los diversos esquemas y fraccionamientos de radioterapia, Glimelius y colaboradores emplearon la fórmula del modelo lineal cuadrático (LQ) (31,32), asumiendo un  $\alpha = 10$  Gy para el tumor y un factor de corrección para el tiempo de 0,6 Gy/día. En una revisión de la literatura de los estudios randomizados que comparan radiación preoperatoria o postoperatoria con cirugía, las dosis biológicas de los estudios que emplean radioterapia preoperatoria eran inferiores (22,5-37,5 Gy) a las que se emplean en los estudios con radioterapia postoperatoria (35,4-43,8 Gy). A pesar de ello, el control local demostraba ser estadísticamente significativo mejor en más estudios que emplearon la radioterapia preoperatoria. Los resultados del único estudio que ha comparado radioterapia preoperatoria vs. postoperatoria muestran una recurrencia local de 12% a y 21% ( $p < 0,02$ ) y una dosis biológica para ambos grupos de 38 Gy y 46,9 Gy respectivamente, confirmando la hipótesis de que la radioterapia preoperatoria tiene un mayor índice terapéutico.

#### ESTUDIOS INSTITUCIONALES NO RANDOMIZADOS:

De la información obtenida de seleccionados estudios no randomizados también se puede también deducir que la radioterapia preoperatoria reduce la tasa de recidivas locales. En 74 pacientes tratados en la Universidad de Florida con tres protocolos diferentes de irradiación (35 Gy en 20 fracciones, 40-50 Gy o 30 Gy en 10 fracciones) comparados con un grupo control histórico de 135 pacientes tratados exclusivamente con cirugía. La radioterapia preoperatoria consigue una disminución del fallo local (8% frente a 29%,  $p = 0,0015$ ), disminución en los ganglios pélvicos (70% frente a 38%) y mayor supervivencia a 5 años, 70% frente a 38%,  $p = 0,001$  (33).

#### QUIMIORADIOTERAPIA PREOPERATORIA

El papel de la quimioterapia simultánea con la irradiación preoperatoria queda por definir. Entre las hipotéticas ventajas que posee, sería la de aumentar el índice terapéutico establecido por la radiación preoperatoria. El único estudio prospectivo randomizado existente hasta la fecha es el realizado por la EORTC que incluye pacientes que reciben radioterapia preoperatoria (34,5 Gy en 15 fracciones de 2,3 Gy) con o sin un ciclo de 5-

Fluorouracilo (375 mg/m<sup>2</sup> días 1 al 4 de la radioterapia) como agente radiosensibilizador. Los resultados demuestran tan solo una pequeña ventaja en la supervivencia en favor del grupo tratado con radioterapia preoperatoria exclusivamente (59% vs. 46%), con una significación estadística en el límite (p=0,06) sin afectar las recidivas locales de ambos grupos (24).

Este efecto que pudiera obtenerse de la quimiorradioterapia podría ser más notorio si se realizaran protocolos con dosis totales de radiación externa superiores o pautas de quimioterapia que mejorasen los mecanismos de interacción de la quimioterapia con la irradiación.

Uno de los aspectos que pudiera tener cierta relevancia, tanto para valoración pronóstica como en el manejo de tumores potencialmente resecables, es la descripción en la mayoría de los trabajos publicados del descenso de estadificación después de tratamiento neoadyuvante y en algunos casos, la ausencia de tumor viable en las piezas de anatomía patológica, pT0. Este hallazgo que tie-

ne relevancia pronóstica en otros tumores del tubo digestivo no está tan definido en tumores de recto (34). En nuestra experiencia en tumores esofágicos tratados con quimio-radioterapia preoperatoria existe una clara ventaja de supervivencia del 40% para los pT0 contra un 10% para aquellos con respuesta parcial (35).

La tasa de pT0 (Tabla V), después de la radioterapia preoperatoria exclusivamente es aproximadamente entre un 5-10% (24,36-46). Sólo en tres estudios se consigue alcanzar cifras superiores o iguales al 15%. Es el caso donde se administran dosis de radioterapia preoperatoria superiores a las habituales (45), estadios precoces (T2) o como los descritos por Papillon empleando un fraccionamiento acelerado (30 Gy en 10 sesiones) (37). Si a esta estrategia añadimos quimioterapia simultánea la tasa de pT0 aumenta al 10-30% en tumores resecables, siendo más frecuente encontrar cifras cercanas al 20-30% (47-52) o del 10-20% en caso de tumores localmente avanzados o irresecables (41,53-57). Este

TABLA V

RESPUESTA PATOLOGICA DESPUES DE RADIOTERAPIA PREOPERATORIA CON O SIN QUIMITERAPIA SIMULTANEA

| Centro                       | Dosis RT<br>Gy | n   | Estadio patológico Dukes |    |          | Tipo tumor |                 |
|------------------------------|----------------|-----|--------------------------|----|----------|------------|-----------------|
|                              |                |     | pT0                      | A  | B<br>(%) |            |                 |
| <i>No quimioterapia</i>      |                |     |                          |    |          |            |                 |
| Papillon (Lyon 1987)         | 30             | 82  | 17                       | 33 | —        | 27         | T2-3            |
| Horn (Norway 1990)           | 31,5           | 138 | 4                        | —  | —        | 18         | Móviles         |
| EORTC (1985)                 | 34,5           | 152 | 3                        | 11 | 53       | 34         | T2, T3, T4-NxM0 |
| Kodner (Wash. U 1989)        | 20             | 22  | —                        | 18 | 36       | 36         |                 |
| .                            | 45             | 90  | —                        | 28 | 36       | 22         |                 |
| Minsky (MSKCC 1992)          | 50,4           | 21  | 10                       | —  | —        | 48         | Resecables      |
| Kerman (Florida 1992)        | 45-50          | 95  | 4                        | 42 | 25       | 28         |                 |
| Mendelhall (Florida 1992)    | 35; 40-50; 30  | 132 | 10                       | 41 | 32       | 17         | Resecables      |
| Mohiuddin (T Jefferson 1993) | 40-60          | 147 | 8                        | 25 | 34       | 33         | Anast. coloanal |
| Myerson (Wash. U 1995)       | 40-50          | 208 | 6                        | —  | —        | —          | Resecables      |
| Ahmad (T Jefferson 1997)     | 45             | 44  | 2                        | —  | —        | 34         | T3              |
| .                            | 45             | 30  | 7                        | —  | —        | 30         | T4              |
| Berger (Tours 1997)          | 44             | 167 | 5                        | 6  | 62       | 27         | T2-T4           |
| .                            | 44             | 70  | 19                       | —  | —        | —          | T2              |
| Rouanet (Montpellier 1995)   | 60             | 27  | 15                       | 56 | 7        | 22         | T2-3            |
| <i>Con quimioterapia</i>     |                |     |                          |    |          |            |                 |
| <i>Resecables</i>            |                |     |                          |    |          |            |                 |
| Valentini (Roma 1997)        | 37,8+FuMMC     | 83  | 9                        | 35 | 28       | 27         | T3              |
| Rich TA (MDACC 1995)         | 45+Fu IC       | 77  | 29                       | 35 | 25       | 11         | T3              |
| Grann (MSKCC 1997)           | 50+Fu LV       | 32  | 9                        | 47 | 38       | 6          | T3              |
| NSABP R-03 (1997)            | 50+FuLV        | 59  | 8                        | —  | —        | —          | T3              |
| Chari (Duke 1995)            | 45+CPFu        | 43  | 27                       | —  | —        | —          | T2-3            |
| CUN (Pamplona 1995)          | 45+CBFu        | 37  | 21                       | 8  | 40       | 29         | T3              |
| <i>Localmente avanzados</i>  |                |     |                          |    |          |            |                 |
| Chan (Calgary 1993)          | 40+FuMMC       | 46  | 4                        | 39 | 39       | 15         | Fijos           |
| Chan (Calgary 1997)          | 40+FuMMCLV     | 27  | 15                       | 11 | 48       | 18         | Fijos           |
| Weinstein (MDACC 1995)       | 45+Fu IC       | 38  | 5                        | 30 | 65       | 27         | T3-4            |
| Chen (Jefferson 1994)        | 45-60+Fu IC    | 31  | 10                       | —  | —        | 23         | T3-4            |
| Minsky (MSKCC 1992)          | 50,4+FuLV      | 20  | —                        | —  | —        | —          |                 |
| Marsh (Florida 1996)         | 45-55+Crono    | 18  | 28                       | —  | —        | —          | Irresecables    |



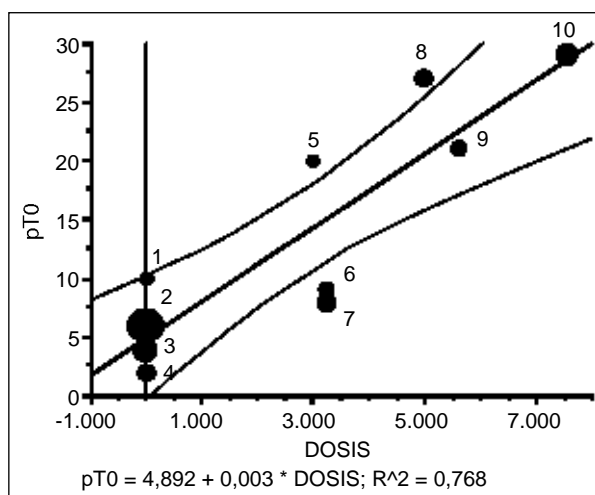
efecto en el descenso de estadificación pudiera tener importantes consecuencias no solo de cara al control local sino también en conseguir bordes quirúrgicos más amplios que permitan realizar un mayor número de cirugías conservadoras sin comprometer el control local. De nuevo su importancia como factor pronóstico determinante de supervivencia es desconocido.

Hasta la fecha los resultados más interesantes publicados en tumores resecables, corresponden a Rich y colaboradores (48). En un estudio retrospectivo de 77 pacientes tratados con radioterapia preoperatoria (45 Gy) e infusión continua de Fluorouracilo 300 mg/m<sup>2</sup>, reportan un 29% de pT0. En esta serie el control local es del 96% y permitió realizar resecciones termino-terminales en el 68% de los pacientes. Con una mediana de seguimiento de 27 meses, la supervivencia es del 83% a 3 años. No se encontraron diferencias significativas entre los respondedores o aquellos con enfermedad ganglionar. Una de las posibles explicaciones a estos excelentes resultados pudieran estar relacionados con la intensidad de dosis de Fluorouracilo administrada concomitantemente con la irradiación, siendo la dosis total acumulada de 13,6 g (límites: 6,5-20,5 g). Un resultado muy similar ha sido descrito por O'Connell y colaboradores que demostraron un beneficio en tiempo a recidiva y supervivencia cuando se empleó una infusión continua de Fluorouracilo en vez de bolus en el tratamiento postoperatorio del carcinoma de recto (18).

Unos hallazgos muy similares han sido descritos por Chari et al en 43 pacientes usando un protocolo con radioterapia preoperatoria 45 Gy y Cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup>-Fluorouracilo 500 mg/m<sup>2</sup> por 5 días durante la primera y última semana de la radioterapia. El tratamiento realizado mostró un 27% de pT0 y 10% de enfermedad ganglionar. Los patrones de fallo demostraron 5% de fallos locales, y solamente 1 de los 11 pT0 sufrió un fallo mixto. La supervivencia actuarial, periodo libre de enfermedad y recidiva pélvicas fueron estadísticamente significativas con un grupo histórico de 56 pacientes en el que estaban incluidos tumores con estadios T2-3 (51).

A pesar de resultados muy similares en cuanto a respuestas patológicas las dosis de Fluorouracilo son superiores en el estudio de Rich (Dosis total prescrita: 7,5 g/m<sup>2</sup>) que en el de Chari (5 g/m<sup>2</sup>). Tanto la supervivencia y patrones de fallo de ambas series son muy similares.

El efecto de la intensidad de dosis de la quimioterapia está apoyado por la reciente aparición de un meta-análisis que concluye que la infusión continua de Fluorouracilo es más eficaz que la administración en bolus (58). Si analizamos los estudios de la figura 1 donde están recogidos aquellos estudios que emplean dosis de radioterapia preoperatoria similares (45-50 Gy) con pautas de quimioterapia basadas en Fluorouracilo, calculando la dosis total prescrita inicialmente de Fluorouracilo (mg/m<sup>2</sup>), para la misma dosis de irradiación existe una relación entre dosis prescrita y la tasa de pT0. Esta curva probablemente siga una curva sigmoidea de dosis-respuesta, aunque la escasez de información no permite establecerla.



| Autor      | Quimioterapia/días | Dosis                   | Dosis total |
|------------|--------------------|-------------------------|-------------|
| 1) Minsky  | —                  | —                       | —           |
| 2) Myerson | —                  | —                       | —           |
| 3) Kerman  | —                  | —                       | —           |
| 4) Ahmad   | —                  | —                       | —           |
| 5) Landry  | Fu/6               | 500 mg/m <sup>2</sup>   | 3.000       |
| 6) Grann   | FuLV/10            | 3.250 mg/m <sup>2</sup> | 3.250       |
| 7) NSABP   | FuLV/10            | 325 mg/m <sup>2</sup>   | 3.250       |
| 8) Chari   | CP/Fu              | —                       | 5.000       |
| 9) CUN     | CB/Fu              | 800 mg/m <sup>2</sup>   | 5.600       |
| 10) Rich   | Fu IC/28           | 300 mg/m <sup>2</sup>   | 7.500       |

Fig. 1. Relación dosis total prescrita de Fluorouracilo (mg/m<sup>2</sup>) y tasa de pT0 en series homogéneas de carcinoma de recto (T3) administrando dosis de 45-50 Gy. (El diámetro del círculo es proporcional al número de pacientes incluidos en el estudio).

Conclusiones muy similares en tumores fijos de recto han sido descritos por Chan y colaboradores donde modificando exclusivamente la pauta de quimioterapia logran aumentar la tasa de pT0. En un estudio de 27 pacientes tratados con quimio-radioterapia en “sandwich”, añadiendo a la dosis de radioterapia preoperatoria (40 Gy con fraccionamiento estándar), un segundo ciclo de Fluorouracilo-leucovorin antes de la intervención, se consiguió pasar de un 4% de pT0 en el estudio inicial, a un 15% de respuestas patológicas completas y una mejor supervivencia en el grupo que empleó “radioterapia en sandwich” (37% vs. 64% a los 4 años). Su posible impacto en los patrones de fallo no se puede valorar ya que el segundo estudio recibe una dosis adicional de radioterapia (18 Gy) después de la intervención (56).

Los patrones de fallo de las series que emplean radioterapia preoperatoria con esquemas más convencionales (40-50 Gy, fraccionamiento estándar), son excelentes (36,39,40,46-49,51,55-57,59,60) (Tabla VI). En tumores potencialmente resecables, T2-3, normalmente son inferiores o iguales al 10%, y parece que no existen diferencias aparentes por el hecho de añadir quimioterapia. Estas cifras son casi siempre inferiores a las ofrecidas por los estudios randomizados, que se encuentran entorno al 10-20% descritos en la Tabla IV.

TABLA VI

## PATRONES DE FALLO LOCAL Y SUPERVIVENCIA EN ESTUDIOS INSTITUCIONALES CON RADIOTERAPIA PREOPERATORIA

| Autor                                      | #   | Dosis/fracción | QT | Fallo local (%) |     | Supervivencia (%) |     | Comentario                |
|--|-----|----------------|----|-----------------|-----|-------------------|-----|---------------------------|
|  |     |                |    | RT              | Cir | RT                | Cir |                           |
| <b>RESECABLES</b>                          |     |                |    |                 |     |                   |     |                           |
| <i>SIN QUIMIOTERAPIA</i>                   |     |                |    |                 |     |                   |     |                           |
| Reed                                       | 149 | 40-45/1,7-2    | no | 9               | 31  | 68                | 58  | p=0,05                    |
| Mendenhall                                 | 132 | 30-50/1,8-3    | no | 8               | 29  | 66                | 40  |                           |
| Mohiuddin                                  | 220 | 45-70/1,8      | no | 15              | —   | 72                | —   |                           |
| Kodner                                     | 22  | 20/4           | no | 0               | —   | 81                | —   |                           |
|  | 90  | 45/1,8         | no | 2               | —   | 73                | —   |                           |
| Kerman                                     | 112 | 45-50/1,8-2    | no | 4               | —   | 66                | —   | Resección anterior        |
| <i>CON QUIMIOTERAPIA</i>                   |     |                |    |                 |     |                   |     |                           |
| Rich                                       | 77  | 45/1,8         | sí | 4               | —   | 88                | —   | T3, @ 3 años              |
| Grann                                      | 32  | 50,4/1,8       | sí | 0               | —   | 100               | —   | T3, @ 3 años              |
| Chari                                      | 43  | 45/1,8         | sí | 5               | 23  | 93                | 68  | p=0,031                   |
| Valentini                                  | 83  | 37,8/1,8       | sí | 10              | —   | 72                | —   | T3                        |
| <b>LOCALMENTE AVANZADOS (IRRESECABLES)</b> |     |                |    |                 |     |                   |     |                           |
| <i>SIN QUIMIOTERAPIA</i>                   |     |                |    |                 |     |                   |     |                           |
| Tobin                                      | 134 | 45/1,8         | no | 16              | —   | —                 | —   | Fijos                     |
| <i>CON QUIMIOTERAPIA</i>                   |     |                |    |                 |     |                   |     |                           |
| Weinstein                                  | 37  | 45/1,8         | sí | 3               | —   | 82                | —   | T3 fijos-T4               |
| Minsky                                     | 36  | 50,4/1,8       | sí | 14              | —   | 70                | —   | Recidivas incluidas       |
| Chan                                       | 46  | 40/2           | sí | 20              | —   | 49                | —   | Fijos, parcialmente fijos |
| Chan                                       | 27  | 40/2           | sí | 0               | —   | 64                | —   | Fijos, parcialmente fijos |

El efecto de la quimiorradioterapia preoperatoria parece ser más relevante en tumores localmente avanzados. Weinstein y colaboradores (57) empleando quimioterapia infusional con radioterapia preoperatoria, en tumores T3 fijos o T4, comparan sus resultados con una serie histórica que empleó radioterapia preoperatoria exclusivamente. El fallo local fue del 3% en grupo con tratamiento combinado frente a un 33% del grupo histórico tratado con radioterapia preoperatoria. A parte del beneficio en control local, también se produjo una mejor supervivencia entre los dos grupos, 82% frente a un 62% a los 3 años. La escasez de información que poseemos hace necesario la incorporación de más estudios para confirmar el papel de la quimioterapia en tumores avanzados.

En resumen, la quimioterapia como tratamiento simultáneo con la radioterapia preoperatoria tiene un importante papel en intensificar la estrategia locorreccional produciéndose un descenso de estadiaje mayor que la radioterapia exclusivamente a la vez que pudiera beneficiar en esterilizar enfermedad micrometastásica. Este mayor número de respuestas patológicas completas, puede servir para ser la base de futuros estudios que pretendan realizar cirugías conservadoras o mejorar la tasa de resecciones curativas en tumores irresecables. Su papel en supervivencia es difícil de predecir ya que un tumor radiosensible no está obligadamente rela-

cionado con un menor potencial metastásico (61). Probablemente dos ciclos de quimioterapia como es habitual en la mayoría de los protocolos existentes serán incapaces de controlar enfermedad metastásica microscópica.

## CONSERVACION DEL ESFINTER ANAL

No hay información concluyente sobre cuántos pacientes con estadio T3 que hubieran sido candidatos a una amputación abdominoperineal se pudo realizar una excisión local después de una radioterapia preoperatoria. El factor de selección más importante para la excisión local después de radioterapia para la enfermedad localmente avanzada parece ser el descenso del estadio hasta tumores que clínicamente son T2 o menores.

A pesar de los avances en técnicas diagnósticas y biológicas no hay un método para poder predecir la respuesta a la radioterapia o qué pacientes pudieran ser candidatos a resecciones con anastomosis termino-terminales. La ecografía endo-rectal no permite obtener información suficiente (62), si bien, otros autores Kahn et al (63) consiguen, mediante la combinación de tacto rectal, tomografía axial computarizada y ecografía endo-rectal, estadificar pacientes tras la radioterapia de forma acertada sin poder predecir el pT0.

En el momento actual existen tres estudios randomizados fase III comparando radioterapia preoperatoria frente a la postoperatoria: RTOG 94-01, NSABP R-03 y el alemán CAO/ARO/AIO94. Todos emplean dosis y técnicas convencionales de radioterapia junto con quimioterapia basada en 5-Fluorouracilo.

El único estudio randomizado publicado que pretenden evaluar las diferencias existentes entre la quimiorradioterapia preoperatoria y postoperatoria pertenecen al NSABP R-03 (50). Un resultado preliminar de dicho estudio ha sido publicado recientemente. De los 900 pacientes esperables han sido analizados los primeros 116. Las mismas dosis de radioterapia (50,4 Gy) y 7 ciclos de fluorouracilo/leucovorin, se randomizaron con diferente secuencia. En el grupo de radioterapia preoperatoria recibieron tres ciclos de quimioterapia y la radioterapia antes de la cirugía. En el grupo postoperatorio, recibieron todo el tratamiento después de la cirugía. Antes de la randomización, se consultó con los cirujanos para determinar el tipo de cirugía a realizar. En ambos grupos en un 30% de las cirugías se pretendió realizar una cirugía conservadora. Después de analizar los datos un 50% de los tratados con radioterapia preoperatoria y en 33% de los tratados con radioterapia postoperatoria pudieron finalmente tener una cirugía conservadora.

Existen otros estudios prospectivos no randomizados que pretenden evaluar la contribución de la radioterapia preoperatoria con/sin quimioterapia simultánea en convertir tumores candidatos a una amputación a la conservación del esfínter anal. Empleando radioterapia preoperatoria exclusivamente, Minsky et al describen un 83% de anastomosis coloanales en 30 pacientes que recibieron 50,4 Gy sin quimioterapia (64). Similar experiencia es descrita por Rouanet et al, que administrando dosis superiores de radioterapia preoperatoria (40 Gy más un "boost" de 20 Gy) en pacientes con tumores resecables, T2-T3, pueden realizar una cirugía no mutilante en un 78% (45). La adición de quimioterapia no ha supuesto hasta la fecha una clara mejoría en la conversión de tumores candidatos a una amputación abdominoperineal. Minsky et al en un estudio posterior con 30 pacientes en el que añadió quimioterapia con 5-Fluorouracilo en tumores T3 de recto se pudo realizar una cirugía conservadora en el 85% de los pacientes (49). Cifras inferiores son reportadas por Hyams et al (NSABP R-03) donde sólo un 23% de los candidatos a una amputación son convertidos a resecciones conservadoras (50). En la actualidad es necesario la inclusión de más pacientes y estudios para conocer el verdadero impacto que tendría la quimioterapia en la conservación del esfínter anal en tumores distales candidatos a amputación abdominoperineal.

Existe una gran experiencia en cirugía conservadora después de radioterapia preoperatoria proveniente del Hospital Thomas Jefferson. El mayor inconveniente de esta serie es el que no se especifica cuantos pacientes que serían candidatos a una amputación abdominoperineal se realiza una técnica conservadora con esta técnica (65). A pesar de ello se describen resecciones conservadoras en 110 pacientes con tumores distales, 58

pacientes con tumores entre los 0-3 cm y 52 pacientes entre los 4-6 cm. En estos pacientes difícilmente se podría realizar una cirugía conservadora con técnicas quirúrgicas convencionales. La tasa de fallo local en estos subgrupos es de 13% y 18%, respectivamente.

Estos datos preliminares sugieren que la radioterapia preoperatoria seguida de una resección anterior con anastomosis coloanal aportan resultados razonables sobre el control local, la supervivencia, funcionalidad y la preservación del esfínter.

Con la información disponible, se recomienda la radioterapia preoperatoria para estadios T2 N0 M0 sin necesidad de amputación abdominal. Cuando el mesorrecto o los ganglios son positivos, serán necesarios 6 meses de quimioterapia adyuvante tras la cirugía. Para estadios T3 se recomienda quimio-radioterapia seguido de cirugía y quimioterapia postquirúrgica basada en 5-Fu, estando aún en estudio si la quimio-radioterapia preoperatoria es más efectiva que la radioterapia preoperatoria (66).

#### ANALISIS DE TOXICIDAD

##### RADIOTERAPIA PREOPERATORIA

Existe un estudio que analiza la toxicidad de los dos estudios randomizados de Estocolmo agrupando 1.027 pacientes. Con un seguimiento importante para los dos estudios, 140 meses para el "Stockholm I" y 62 meses para el "Stockholm II" es lo suficiente como para evaluar con precisión toxicidad a largo plazo. La radioterapia preoperatoria produce un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos venosos (3,6% frente a 7,5% en el grupo de la radioterapia) que es peor en los 4 primeros meses, si bien a los 5 años las diferencias entre ambos grupos no son significativas. Durante los 3 primeros años, hay 5,3% de fracturas de cuello femoral y pelvis frente a un 2,4% en el grupo control, si bien la diferencia a los 5 años tampoco es significativa. En cuanto a la obstrucción intestinal, el riesgo es significativamente más alto en pacientes tratados con radiación (13,3% frente a 8,5%) sobre todo a partir del segundo año después de la radioterapia. Asimismo hay también un incremento de las fístulas postquirúrgicas estadísticamente significativo (4,8% frente a 1,9%). No se encuentran diferencias en cuanto a enfermedades arteriales, ni en las alteraciones genitourinarias que sean significativas entre ambos grupos. Es decir, existe un aumento a largo plazo en la morbilidad postquirúrgica de los pacientes que han recibido radioterapia preoperatoria.

Analizando la toxicidad del único estudio randomizado que compara la secuencia preoperatoria y postoperatoria (25), se describe una mayor incidencia de obstrucción de intestino delgado en el grupo de pacientes que reciben radioterapia postoperatoria (11% frente a 5%,  $p=0,001$ ) debido a que éste queda incluido dentro del volumen de tratamiento. En el grupo de radioterapia preoperatoria hay una mayor incidencia de infección de la herida perineal (33% frente a 18%,  $p<0,001$ ). Concluyendo final-

mente que la toxicidad a largo plazo es menor con la radioterapia preoperatoria que con la postquirúrgica.

Sin embargo, son varias las críticas realizadas en Norteamérica a los esquemas de radioterapia preoperatoria más cortos y rápidos empleados en Europa. No se comparten esquemas de fraccionamiento de 25 Gy en 5 días con campos amplios en lugar de un tratamiento más convencional de 40-45 Gy en 5 semanas. Es considerado inadecuado el tiempo desde la finalización de la radioterapia hasta la cirugía -1 semana- no llegando a esperar las 4-6 semanas durante las cuales se conseguiría un mayor efecto de la radioterapia para disminuir el tamaño tumoral. Y finalmente la técnica de radioterapia es discutida. La utilización de campos de radioterapia como un AP/PA en lugar de cuatro más conformados e incluyendo en alguna ocasión como límite superior la parte superior de la vértebra lumbar L2 en lugar de llegar hasta L5-S1.

#### QUIMIORRADIOTERAPIA PREOPERATORIA

El efecto en toxicidad de la combinación de quimiorradioterapia preoperatoria o postoperatoria fue inicialmente descrito por Minsky (67) en un análisis retrospectivo de dos estudios fase I con radioterapia (preoperatoria o postoperatoria), Fu y leucovorin. Aunque los pacientes tratados con la secuencia preoperatoria recibieron dosis superiores de Fluorouracilo (75% vs. 32%;  $p=0,02$ ) de la dosis programada, la toxicidad grado 3-4 fue menor (13% vs. 48%;  $p=0,045$ ). Este hecho descrito inicialmente a favor de la quimiorradioterapia preoperatoria no ha sido claramente corroborado en el NSABP R-03 (50). En dicho estudio en número de complicaciones tanto durante el tratamiento de radioterapia como postquirúrgicas fue muy similar en ambos grupos. Los episodios de diarrea fueron más frecuentes en la secuencia preoperatoria. Dentro de las complicaciones postquirúrgicas fueron más frecuentes a nivel de la anastomosis en secuencia preoperatoria y complicaciones perineales en la secuencia postoperatoria. Todo ello estaría más relacionado con el tipo de cirugía predominante realizado en cada secuencia.

#### CANCER LOCALMENTE AVANZADO E IRRESECCABLE

En la práctica asistencial es aceptado como tratamiento estándar la radioterapia preoperatoria. La mayoría de las series que emplean este esquema de tratamiento recogen entre un 48-64% de tumores que se convierten reseccables después de la radioterapia preoperatoria. En este grupo de tumores, la consecución de una resección quirúrgica completa puede ser un factor determinante de control local. Minsky y colaboradores en tumores irreseccables, primarios o recurrentes, empleando radioterapia preoperatoria no describieron ningún fallo local cuando los márgenes fueron negativos contra un 73% cuando estos fueron positivos. La corta serie y seguimiento obligan a confirmar los resultados presentados (68).

Los resultados pueden tratar de mejorarse mediante otro tipo de aproximaciones terapéuticas entre las que

se encuentran la braquiterapia y la radioterapia intraoperatoria, cuya principal ventaja es la administración de una dosis adicional de radiación sobre la zona a riesgo respetando los tejidos sanos circundantes.

El MGH y la Clínica Mayo son pioneros en este tipo de técnica. Administran dosis de radioterapia intraoperatoria (RIO) en función del residuo tumoral después de la cirugía, 10-15 Gy con residuo microscópico y 15-20 Gy con residuo macroscópico (69).

Los resultados de los estudios retrospectivos no randomizados de estos 2 centros concluyen que la RIO tras la radioterapia preoperatoria mejora el control local (12% frente a 29% en el MGH, en el mejor grupo) teniendo mejor respuesta los pacientes sin enfermedad residual y tumores primarios frente a las recurrencias.

El tipo de complicaciones atribuibles a la RIO son neuropatías, vasculitis, necrosis oseas y alteraciones ureterales, sobre todo más frecuentes en el grupo de pacientes con enfermedad recurrente.

Otra aproximación terapéutica para mejorar los resultados en estos tumores son las modalidades de quimiorradioterapia preoperatoria y quimioterapia adyuvante que consiguen la disminución del estadio tumoral y aumentar la reseccabilidad (41). En este grupo de pacientes las tasas de pT0 son claramente inferiores que en tumores reseccables. La mayoría de los estudios incluyen esquemas y dosis de quimioterapia similares a los tumores potencialmente reseccables aunque en la mayoría de los estudios las dosis de radioterapia están ligeramente aumentadas.

Con un esquema muy similar al desarrollado en tumores más precoces donde se obtuvieron respuestas completas en el 29% de los casos, el MD Anderson (57) empleando una infusión continua de 5-FU (250 mg/m<sup>2</sup>/día) y Cisplatino (4 mg/m<sup>2</sup>/día) durante toda la radioterapia (45 Gy), consigue respuestas completas patológicas en 10% de los casos, con un fallo local del 16% y supervivencia a tres años del 68%.

#### CONCLUSIONES

En conclusión, la radioterapia preoperatoria consigue un mejor control local de la enfermedad que la cirugía exclusivamente y es equiparable, en función de la información que disponemos, a la que produce el tratamiento combinado adyuvante con quimiorradioterapia.

En tumores localmente avanzados o del tercio inferior facilita la resección quirúrgica permitiendo la resección de la enfermedad en los primeros o conservar la función del esfínter anal. En el futuro solo el incremento de la dosis de radiación preoperatoria, la combinación con nuevos agentes radiopotenciadores o pautas de administración de quimioterapia puede producir una mejoría de los resultados actuales.

#### AREAS DE INVESTIGACION EN EL FUTURO

Es fundamental incorporar nuevos factores pronósticos para identificar grupos de riesgo ya bien sea de metástasis o tumores resistentes a los tratamientos neo-

adyuvantes para identificar en estos pacientes pautas de tratamiento más eficaces (1). Uno de los factores que pudieran influir en la baja respuesta de los tumores es la fracción de células quiescentes que no son afectadas por la radioterapia o la quimioterapia basada en fluorouracilo. Willett y colaboradores (70) han empleado mediante inmunohistoquímica el índice de proliferación celular (ki67, PCNA o índice mitótico) como marcador de respuesta a la radioterapia preoperatoria con o sin 5-Fu. En dicho estudio la adición de quimioterapia basada en 5-Fu no sirvió para aumentar el índice de pT0, aunque la fracción proliferativa del tumor disminuyó significativamente por la quimioterapia, la fracción de células quiescentes se vio incrementada. Esta fracción quies-

cente sería según dichos autores una importante barrera para aumentar la tasa de respuestas con los tratamientos convencionales

Otros estudios empleando técnicas inmunohistoquímicas pretenden identificar tumores radiosensibles por medio de los oncogenes p53 y p21/WAF1 (70,71).

Están en marcha estudios en relación a la Ciclina D1 y a la Timidilato sintetasa, como factores pronósticos del cáncer de recto previo a tratamiento con radioterapia preoperatoria. Alguno de los posibles factores biológicos como DCC, p27, proteínas regulatorias del ciclo celular han sido revisados recientemente (72). En el futuro sólo estudios prospectivos nos ayudarán a conocer su verdadera utilidad clínica.

## BIBLIOGRAFIA

- Rich TA, Terry NHA, Meistrich M et al. Pathologic, anatomic, and biologic factors correlated with local recurrence of colorectal cancer. *Semin Radiat Oncol* 1993; 3: 13-19.
- Daland EM, Welch CE, Nathanson I. One hundred untreated cancers of the rectum. *N Engl J Med* 1936; 214: 451.
- Minsky BD, Mies C, Recht A et al. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. Patterns of failure and survival. *Cancer* 1988; 61: 1408-1416.
- Rich T, Gunderson LL, Lew R et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 52:1317-1329, 1983.
- Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following curative surgery for adenocarcinoma of the rectum. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer* 1974; 34: 1278-1292.
- Tepper JE, Cohen AM, Wood WC et al. Postoperative radiation therapy of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 5-10.
- Willett CG, Tepper JE, Kaufman DS et al. Adjuvant postoperative radiation therapy for rectal adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1992; 15: 371-375.
- Vigliotti A, Rich TA, Romsdahl MM et al. Postoperative adjuvant radiotherapy for adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 999-1006.
- Gastrointestinal, Group T: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985; 312: 1465-1472.
- Fisher B, Wolmark N, Rockette H et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 21-29.
- Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL et al. Effective surgical adjuvant therapy for high risk-rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-715.
- Tveit KM, Guldvog I, Hagen S et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. *Br J Cancer* 1997; 84: 1130-1135.
- Medical Research Council Rectal Cancer Working Party: Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *Lancet* 1996; 348: 1610-1614.
- Balslev I, Pedersen M, Teglbjaerg PS et al. Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized multicenter study. *Cancer* 1986; 58: 22-28.
- Arnaud JP, Nordlinger B, Bosset JF et al. Radical surgery and postoperative radiotherapy as combined treatment in rectal cancer. Final results of a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 352-357.
- Treurniet-Donker AD, van Putten WLJ, Wereldsma J CJ et al. Postoperative radiation therapy for rectal cancer. An Interim analysis of a prospective, randomized multicenter trial in the Netherlands. *Cancer* 1991; 67: 2042-2048.
- Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. *J Clin Oncol* 1992; 10: 549-557.
- O'Connell, Martenson J, Wieand H et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 502-507.
- Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987.
- Cedermark B. The Stockholm II trial on preoperative short term radiotherapy in operable rectal cancer: a prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *Proc ASCO* 1994; 13: 198.
- Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1995; 75: 2269-2275.
- Gerard A, Buyse M, Nordlinger B et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988; 208: 606-614.
- Reis Neto JA, Quilici FA, Reis Jr JA. A comparison of nonoperative vs. preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. A 10-year randomized trial. *Dis Col Rectum* 1989; 32: 702-710.
- Boulis-Wassif S, Gerard A, Loygue J et al. Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-Fluorouracil, followed by radical surgery. *Cancer* 1984; 53: 1811-1818.
- Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990; 211: 187-195.
- Marsh PJ, James RD, Schofield PF. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. Results of a prospective randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1205-1214.
- Medical Research Council. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1605-1610.
- Goldberg PA, Nicholls RJ, Porter NH et al. Long-term results of a randomised trial of short-course low-dose adjuvant pre-operative radiotherapy for rectal cancer: reduction in local treatment failure. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1602-1606.
- Swedish Rectal Cancer Trial. Local recurrence rate in a randomised multicentre trial of preoperative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma. *Eur J Surg* 1996; 162: 397-402.
- Buyse M, Zeleniuch Jacquette A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. *JAMA*

- 1988; 259: 3571-3578.
31. Glimelius B, Isacson U, Jung B, Pahlman L. Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: evidence or a dose-response effect favouring preoperative treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 281-287.
  32. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1986; 62: 679.
  33. Mendenhall WM, Million RR, Bland KI et al. Preoperative radiation therapy for clinically resectable adenocarcinoma of the rectum *Ann Surg* 1985; 202: 215-222.
  34. Forastiere A, Orringer MB, Perez-Tamayo C et al. Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1118-1123.
  35. Hernández Lizoain JL, Cienfuegos JA, Pardo F et al. Radioquimioterapia preoperatoria y esofagectomía versus cirugía en el tratamiento del cáncer epidermoide de esófago. *Rev Esp Enferm Dig* 1998; 90: 275-282.
  36. Mohiuddin M, Marks G. High dose preoperative radiation for cancer of the rectum, 1976-1988. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 37-43.
  37. Papillon J. The future of external beam irradiation as initial treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 1987; 74: 449-454.
  38. Horn A, Morild I, Dahl O. Tumor shrinkage and down staging after preoperative radiation of rectal adenocarcinomas. *Radiat Oncol* 1990; 18: 19-28.
  39. Kodner IJ, Shemesh EI, Fry RD et al. Preoperative irradiation for rectal cancer: improved local control and long-term survival. *Ann Surg* 1988; 209: 194-199.
  40. Kerman HD, Roberson SH, Bloom TS et al. Rectal carcinoma. Long-term experience with moderately high dose preoperative radiation and low anterior resection. *Cancer* 1992; 69: 2813-2819.
  41. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N et al. Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992; 10: 79-84.
  42. Myerson RJ, Michalsky JM, King ML et al. Adjuvant radiation therapy for rectal carcinoma: predictors of outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 41-50.
  43. Ahmad NR, Nagle D. Long-term results of preoperative radiation therapy alone for stage T3 and T4 rectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 1445-1448.
  44. Berger C, De Muret A, Garaud P et al. Preoperative radiotherapy (RT) for rectal cancer: predictive factors of tumor downstaging and residual tumor cell density (RTCD): prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 619-627.
  45. Rouanet P, Fabre JM, Dubois JB et al. Conservative surgery for low rectal carcinoma after high-dose radiation. Functional and oncologic results. *Ann Surg* 1995; 1: 67-73.
  46. Mendenhall WM, Bland KI, Copeland EM et al. Does preoperative radiation therapy enhance the probability of local control and survival in high risk distal rectal cancer. *Ann Surg* 1992; 215: 696-704.
  47. Valentini V, Coco C, Cellini N et al. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 1067-1075.
  48. Rich TA, Skibber JM, Ajani JA et al. Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1025-1029.
  49. Grann A, Minsky BD, Cohen AM et al. Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 515-522.
  50. Hyams DM, Mamounas EF, Petrelli N et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative modality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 131-139.
  51. Chari RS, Tyler DS, Anscher MS et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995; 6: 778-787.
  52. Azinovic I, Calvo FA, Aristu J et al. Concurrent carboplatin and 5-Fluorouracil during preoperative irradiation in primary rectal cancer. in *Progress in radio-oncology V*. Edited by Kogelnik HD. Bologna, Monduzzi Editore, 1995.
  53. Marsh RW, Chu NM, Vauthey JN et al. Preoperative treatment of patients with locally advanced unresectable rectal adenocarcinoma utilizing continuous chronobiologically shaped 5-Fluorouracil infusion and radiation therapy. *Cancer* 1996; 78: 217-225.
  54. Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H et al. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 169-175.
  55. Chan A, Wong A, Langevin J, Khoo R. Preoperative concurrent 5-fluorouracil infusion, Mitomycin C and pelvic radiation in tethered and fixed rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 791-799.
  56. Chan AK, Wong AO, Langevin JM et al. Sandwich preoperative and postoperative combined chemotherapy and radiation in tethered and fixed rectal cancer: impact on treatment intensity on local control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 629-637.
  57. Weinstein GD, Rich TA, Shumate CR et al. Preoperative infusional chemoradiation and surgery with or without an electron beam intraoperative boost for advanced primary rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 197-204.
  58. Cancer M-aGi. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 301-308.
  59. Reed WP, Garb JL, Park WC et al. Long-term results and complications of preoperative radiation in the treatment of rectal cancer. *Surgery* 1988; 103: 161-167.
  60. Tobin RL, Mohiuddin M, Marks G. Preoperative irradiation for cancer of the rectum with extrarectal fixation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1127-1132.
  61. Suit H, Allam A, Allalunis-Turner J et al. Is tumor cell radiation resistance correlated with metastatic ability?. *Cancer Res* 1994; 54: 1736-1741.
  62. Williamson PR, Hellinger MD, Larach SW. Endorectal ultrasound of T3 and T4 rectal cancers after preoperative chemoradiation. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 45-49.
  63. Kahn H, Alexander A, Rakinic J. Preoperative staging of irradiated rectal cancers using digital rectal examination, computed tomography, endorectal ultrasound, and magnetic resonance imaging does not accurately predict T0, N0 pathology. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 140-144.
  64. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Paty P. Sphincter preservation with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 553-559.
  65. Mohiuddin M, Marks G. Patterns of recurrence following high-dose preoperative radiation and sphincter-preserving surgery for cancer of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 117-126.
  66. Minsky BD. Preoperative radiation therapy followed by low anterior resection with coloanal anastomosis. *Semin Radiat Oncol* 1998; 8: 830-835.
  67. Minsky B, Cohen AM, Kemeny N. Combined modality therapy of rectal cancer: decreased acute toxicity with preoperative approach. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1218-1224.
  68. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE et al. Radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1283-1289.
  69. Gunderson LL, O'Connell MJ, Dozois RR. The role of intraoperative irradiation in locally advanced primary and recurrent rectal adenocarcinoma. *World J Surg* 1992; 16: 495-501.
  70. Willett CG, Hagan M, Daley W et al. Changes in tumor proliferation of rectal cancer induced by preoperative 5-fluorouracil and irradiation. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 62-67.
  71. Fu CG, Tominaga O, Nagawa H et al. Role of p53 and p21/WAF1 detection in patient selection for preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 68-74.
  72. Jessup JM, Loda M, Bleday R. Clinical and molecular prognostic factors in sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Semin Rad Oncol* 1998; 8: 54-69.

## Descenso de estadificación después de carboplatino y 5-Fluorouracilo simultáneo durante radioterapia preoperatoria en carcinoma primario de recto

I. AZINOVIC, J. L. HERNANDEZ\*, J. ARISTU, R. MARTINEZ MONGE, S. MARTIN ALGARRA, O. FERNANDEZ HIDALGO, F. PARDO\*, J. ALVAREZ CIENFUEGOS\*, F. A. CALVO\*\*, A. BRUGAROLAS

*Departamento de Oncología y \*Cirugía General. Clínica Universitaria de Navarra. \*\*Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*

### INTRODUCCION

El fallo local después de la cirugía radical en carcinoma de recto oscila entre un 20-70% en aquellos tumores localizados a nivel del tercio distal del recto con invasión transmural o con adenopatías pélvicas (1,2). Aunque la radioterapia adyuvante ha demostrado un beneficio en control local de la enfermedad, no ha demostrado un claro beneficio en supervivencia. Sólo la combinación de quimio-radioterapia postoperatoria en estadios II-III en carcinoma rectal ha permitido obtener no solo un mejor control local sino aumento de supervivencia. En la actualidad existe controversia sobre cual es la mejor secuencia para combinar quimioterapia, radioterapia y cirugía.

En los últimos tiempos existe un resurgimiento sobre aquellas modalidades de tratamiento con intención preoperatoria. Recientemente la administración de radioterapia preoperatoria ha permitido no solamente un mejor control de la enfermedad sino que también se ha traducido en mejor supervivencia final (3). Las ventajas teóricas que ofrece la radioterapia preoperatoria con respecto a otras modalidades de tratamiento adyuvante son: a) la prevención de la diseminación tumoral durante la cirugía, b) mejoría de los márgenes quirúrgicos laterales, c) permitir una remisión tumoral y por lo tanto facilitar las resecciones curativas con preservación del esfínter anal en tumores distales donde la amputación abdomino-perineal sería mandatoria o realizar cirugías radicales en tumores irresecables inicialmente.

El presente estudio analiza los estudios obtenidos en nuestra institución con una combinación de dos ciclos de Carboplatino y 5-Fluorouracilo en infusión continua endovenosa durante la irradiación preoperatoria.

Los datos preliminares sugieren que ésta es una modalidad efectiva produciendo un significativo descenso de estadiaje en carcinoma rectosigmoideo con una aceptable toxicidad.

### PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

En el presente estudio han sido incluidos todos aquellos pacientes con carcinoma primario de rectosigma a menos de 15 cm del margen anal en la colonoscopia. Los criterios de inclusión han sido los siguientes: Karnofsky >60%, recuento leucocitario >3000/uL, hemoglobina >10 g/l, plaquetas >10.000/uL, creatinina <2 mg/dl y pruebas de función hepática dentro de los límites normales. Pacientes con enfermedad metastásica, recidivas locales o cualquier historia previa de quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia han sido excluidos. La evaluación pretratamiento incluyó un TAC abdomino-pélvico, radiografía de tórax, colonoscopia con biopsia y marcadores tumorales (CEA y CA 19,9), opcionalmente: enema opaco, gammagrafía ósea o estudios de RMN.

Los tumores fueron clasificados en tres estadios clínico-radiológicos: tumores precoces (cT1-2), tumores clínicamente resecables (cT3) y tumores localmente avanzados con adherencia a estructuras vecinas o pelvis congeladas (cT4).

Un total de 85 pacientes consecutivos han sido tratados desde marzo de 1989 hasta septiembre de 1994. Trece pacientes fueron excluidos del presente estudio: 8 pacientes por encontrarse enfermedad a distancia en el momento de la cirugía, 4 pacientes no recibieron quimioterapia simultánea y 1 paciente de avanzada edad no fue operada debido a su pobre estado general.

Un total de 72 pacientes han sido evaluables para respuesta, 47 varones y 25 mujeres, con una media de edad de 58 años con un buen estado general (KPS>70% en el 94% de los pacientes).

El tumor estaba localizado en el tercio distal (a menos de 6 cm del margen anal) o medial (entre 6 y 10 cm) en el 85% de los casos. En 32 pacientes el tumor fue considerado fijo o parcialmente fijo en el tacto rectal y la afec-

tación circunferencial del tumor evaluada por el TAC o colonoscopia fue la siguiente: 25-50% de la circunferencia en 28 pacientes, >50% en 29 pacientes y tumores voluminosos (>7 cm) en 15 pacientes (Tabla I).

TABLA I

## CARACTERISTICAS DEL TUMOR

| Características       | #  | (%) |
|-----------------------|----|-----|
| Distancia margen anal |    |     |
| <6 cm                 | 23 | 32  |
| 6-10 cm               | 38 | 53  |
| >10 cm                | 11 | 15  |
| Tacto rectal          |    |     |
| Móvil                 | 7  | 10  |
| Fijo                  | 32 | 44  |
| Desconocido           | 33 | 46  |
| Estadio clínico       |    |     |
| T1-2                  | 3  | 4   |
| T3                    | 58 | 81  |
| T4                    | 11 | 15  |

## ESQUEMA DE TRATAMIENTO

## RADIOTERAPIA

La radioterapia se realizó mediante 2 campos paralelos y opuestos (AP-PA) o cuatro campos en cruz, empleando fracciones diarias de 1,8-2 Gy, utilizando fotones de alta energía de 15 MV, alcanzando una dosis total en la radiación preoperatoria de 40-46 Gy. Los límites laterales en el campo AP-PA se situaron a 2 cm del marco óseo de la pelvis. El límite superior fue situado en la unión de L5-S1. El límite inferior incluyó el periné en los tumores distales (<6 cm) o en aquellas situaciones en que una amputación abdomino perineal fuera considerada inicialmente. En pacientes tratados con técnica de cuatro campos, el límite lateral fue situado a 1 cm de la pared posterior del sacro con un límite anterior situado en la región posterior de la sínfisis pubiana (Tabla II).

En tumores con estadios avanzados (cT4) o tumores con extensión anterior se emplearon sistemáticamente campos AP-PA. En aquellos casos en los que el TAC mostró adenopatías aumentadas de tamaño el límite superior del campo se abrió para incluir la bifurcación de los vasos ilíacos y/o paraaórticos.

## QUIMIOTERAPIA

Simultáneamente con la irradiación y coincidiendo con el principio y final de la misma, se administró Carboplatino 55 mg/m<sup>2</sup> y 5-Fluorouracilo 1 g/m<sup>2</sup> (máxima dosis permitida: 1,5 g) en infusión endovenosa continua de 3-4 días.

TABLA II

## TECNICA Y DOSIS DE RADIOTERAPIA EN LOS PACIENTES TRATADOS CON QUIMIORRADIOTERAPIA

|                              | Total | (%) |
|------------------------------|-------|-----|
| Técnica                      |       |     |
| AP-PA                        | 39    | 54  |
| Cuatro campos                | 33    | 46  |
| Dosis (Gy)                   |       |     |
| 40                           | 13    | 18  |
| 45-46                        | 58    | 81  |
| >46                          | 1     | 1   |
| Radioterapia intraoperatoria | 57    | 79  |

Inicialmente fueron tratados con dos ciclos de tres días de infusión y debido a la buena tolerancia clínica inicial se incrementó un día adicional de infusión en cada ciclo de quimioterapia. En este subgrupo de pacientes se admitió una reducción del 25% en el segundo ciclo según tolerancia y a discreción del radio-terapeuta.

Desde enero de 1992 en 45 pacientes (63%) se administró quimioterapia adyuvante en aquellos pacientes con criterios clínicos adversos -como la fijación del tumor a estructuras vecinas, adenopatías sospechosas en el diagnóstico o tumores voluminosos- y en pacientes con enfermedad residual patológica T3 con o sin ganglios positivos.

La quimioterapia consistió en 5-Fluorouracilo 1 g/m<sup>2</sup> cada 28 días por 6 ciclos acompañados de Levamisol 50 mg 3 veces al día cada 15 días durante el tratamiento de quimioterapia.

## CIRUGIA

Cuatro a seis semanas después de finalizar la radioterapia se realizó una nueva evaluación preoperatoria con un TAC abdomino-pélvico y los pacientes fueron valorados por el Departamento de Cirugía General.

Durante la cirugía en 57 pacientes se añadió una sobreimpresión con radioterapia intraoperatoria fundamentalmente sobre el espacio presacro. Las características de los procedimientos de radioterapia intraoperatoria han sido descritas previamente. Los procedimientos quirúrgicos realizados en estos 72 pacientes han sido: 46 resecciones anteriores (64%), 22 resecciones abdominoperineales (31%), 2 procedimientos de Hartmann (2%) y 2 exenteraciones pélvicas (3%). En la Tabla III se detalla el tipo de cirugía realizado en relación con la distancia del margen anal. En tumores localmente avanzados cabe destacar que en 4 de 11 pacientes tuvieron una laparotomía previa considerando al tumor irreseccable. En 3 de estos 11 pacientes se pudo realizar una resección anterior después del tratamiento con quimio-radioterapia preoperatoria.



TABLA III

CIRUGIA REALIZADA EN FUNCION DE LA DISTANCIA DEL MARGEN A ANAL

|                      | <6 cm | 6-10 cm | >10 cm | Total | (%) |
|----------------------|-------|---------|--------|-------|-----|
| Resección anterior   | 6     | 30      | 10     | 46    | 64  |
| Abdominoperineal     | 17    | 4       | 1      | 22    | 31  |
| Hartmann             | —     | 2       | —      | 2     | 3   |
| Exenteración pélvica | —     | 2       | —      | 2     | 3   |

## ANALISIS DE RESPUESTA

Todos los pacientes fueron evaluados por el mismo equipo. Los hallazgos patológicos concernientes al espécimen resecado fueron considerados independientemente de la respuesta radiológica observada en el TAC preoperatorio.

Para facilitar la interpretación de los resultados el estadio patológico se realizó siguiendo la clasificación del American Joint Committee on Cancer.

Se consideró respuesta patológica completa (pT0) tanto si el tumor primario y los ganglios resecados estaban libres de enfermedad residual. Respuesta casi completa (pTmic) en aquellos casos en los que se observó focos microscópicos residuales tanto en el primario o en los ganglios linfáticos después del análisis realizado por el patólogo.

## VALORACION DE TOXICIDAD

El grado de toxicidad cutánea, gastrointestinal y hematológica se realizó de acuerdo con los criterios de la WHO. La toxicidad observada incluyó aquellos hallazgos relacionados con la quimioterapia y/o radiación preoperatoria. La toxicidad atribuida a la cirugía es difícil estimar ya que recibieron otros tratamientos complementarios ya bien sea con irradiación intraoperatoria o tratamiento adyuvante con quimioterapia.

## ESTUDIOS ESTADISTICOS:

El análisis de supervivencia se realizó usando el método de Kaplan-Meier (4). Las diferencias en la supervivencia o el periodo libre de enfermedad se valoró por el log-rank test en análisis univariado (5).

## RESULTADOS

## RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En los 72 pacientes analizados se pudo realizar una resección macroscópica completa. Los hallazgos patológicos mostraron una respuesta patológica completa o tumor residual microscópico en 23 pacientes (32%). En dos de estos pacientes presentaron enfermedad residual ganglionar microscópica focal además de en el tumor primario.

La tasa final de estadios patológicos favorables incluyendo pT0/microscópicos y estadios I patológicos fue del 44% (32/72). A pesar del tratamiento combinado se hallaron un 56% de estadios II/III patológicos (40/72). En el 26% (19/72) de los pacientes se hallaron metástasis linfoganglionares (Tabla IV).

TABLA IV

DESCENSO DE ESTADIAJE EN LA SERIE

| Estadio patológico (AJCC) | n  | (%) |
|---------------------------|----|-----|
| pT0/mic                   | 23 | 32  |
| estadio p-I               | 9  | 13  |
| estadio p-II              | 21 | 30  |
| estadio p-III             | 19 | 26  |

Analizando los pT0/mic y la relación con su estadio clínico se encontraron en 3/3 pacientes con tumores precoces, en 33% (19/58) de aquellos con tumores potencialmente resecables y en 9% (1/11) en tumores irresecables (p=0,02) (Tabla V).

TABLA V

RELACION ENTRE ESTADIO CLINICO Y PATOLOGICO

|        | pT0/mic | I | II | III | Total |
|--------|---------|---|----|-----|-------|
| Precoz | 3       | — | —  | —   | 3     |
| c T3   | 19      | 7 | 15 | 17  | 58    |
| c T4   | 1       | — | 7  | 3   | 11    |

La tasa de respuesta (pT0/mic) en aquellos tumores móviles al tacto rectal fue del 71% (5/7), 19%(6/32) para tumores fijos y del 36% (12/33) en aquellos pacientes con tacto rectal desconocido.

## TOXICIDAD

Todos los pacientes completaron el tratamiento de irradiación sin interrupciones no programadas. Tres pacientes no recibieron un segundo ciclo para evitar toxicidad hematológica ya que originalmente fueron prescritos una dosis inicial de 40 Gy pero esta política fue posteriormente abandonada.

La tolerancia clínica producida por la combinación de quimio-radioterapia fue aceptable, siendo dermatitis grado 3-4 la complicación más frecuente en 22 pacientes. En 5 pacientes, presentaron toxicidad hematológica y en 4 de ellos se tuvo que modificar el segundo ciclo de quimioterapia. No se apreció diarrea significativa o mucositis atribuida a la administración del 5-Fluorouracilo (Tabla VI).

Dos pacientes requirieron hospitalización debido a toxicidad aguda durante el tratamiento preoperatorio. Las complicaciones postoperatorias están descritas en la

TABLA VI

## TOXICIDAD AGUDA POR QUIMIORRADIOTERAPIA

| Tipo                     | #  | (%) |
|--------------------------|----|-----|
| Dermatitis (grado II-IV) | 22 | 31  |
| Diarrea (grade II-IV)    | 12 | 17  |
| Tenesmo                  | 12 | 17  |
| Hematologica             | 5  | 7   |
| Fiebre                   | 2  | 3   |
| Cistitis                 | 3  | 4   |
| Flebitis                 | 18 | 25  |

Tabla VII. Un paciente con un tumor localmente avanzado falleció un mes después de la cirugía después de haberse administrado un ciclo de quimioterapia en el postoperatorio.

TABLA VII

## TOXICIDAD POSTOPERATORIA Y TARDIA

| Tipo                  | #  | (%) |
|-----------------------|----|-----|
| Fiebre                | 8* | 11  |
| Absceso               | 9  | 13  |
| Retraso cicatrización | 1  | 1   |
| Dehiscencia sutura    | 3  | 4   |
| Dolor pélvico         | 8  | 11  |
| Impotencia            | 6  | 13  |
| Fallo renal           | 2  | 3   |
| Hidronefrosis         | 2  | 3   |
| Enteritis crónica     | 1  | 1   |
| Fístula               | 3  | 4   |

\*Un paciente falleció después de la cirugía por sepsis después de un ciclo de quimioterapia.

## PATRONES DE FALLO Y SUPERVIVENCIA

En el momento del presente análisis, y con una mediana de seguimiento de los pacientes a riesgo de 40 meses (límites 19/80+ meses), se han observado un fallo local (1%), 3 recurrencias combinadas (4%) y 9 progresiones a distancia (12%). Dos pacientes fueron excluidos de los patrones de fallo: 1 muerte después de un ciclo de quimioterapia postoperatorio y en un segundo paciente por suicidio a los 4 y 12 meses después de haber iniciado el tratamiento respectivamente.

De los trece pacientes con enfermedad recurrente, la pieza patológica reveló tumor microscópico en 3 pacientes; pT2-3N0, 3 pacientes; pT3N1, 7 pacientes.

El análisis de fallo local reveló dos recidivas anastomóticas (pT2N0, pT3N1) ambos con márgenes muy cercanos después del tratamiento, 1 fallo presacro (pT3 N1) y una infiltración prostática en 1 paciente con un pT0 N1.

La supervivencia actuarial para la serie completa es del 77% a los 84 meses de seguimiento máximo.

## DISCUSION

La combinación de quimioterapia y radioterapia es una práctica cada vez más frecuente en aquellos tumores epidermoides del tracto aerodigestivo superior, esófago y carcinoma anal (6-9). La combinación de estas dos modalidades produce un mayor número de respuestas que las observadas cuando se usa la radioterapia exclusivamente (6). Incluso en algunos estudios comparativos se ha demostrado un beneficio en curaciones (7). La mayoría de estos estudios que combinan quimiorradioterapia se han realizado en pacientes con tumores localmente avanzados o recidivas, razón por la cual se hace difícil cualquier evaluación de tolerancia y resultados de tratamientos en carcinoma colorrectal resecable. El 34% de pT0/mic de la presente serie o el 41% observado excluyendo aquellos tumores localmente avanzados son superiores al 10% obtenido cuando se realiza radioterapia exclusivamente (10-13). La incidencia de ganglios patológicos fue del 26%, que es muy similar a la incidencia del 16-48% encontrado en la literatura (10-13). El tratamiento consiguió que los 72 pacientes pudieran realizarse una cirugía radical incluyendo 11 pacientes en los que fueron considerados irreseables antes del tratamiento. Cuatro de estos 11 pacientes tuvieron una laparotomía exploradora previa cumpliendo todos los criterios de inoperabilidad.

Los resultados de este estudio deberían ser comparados con otras formas de administración de quimo-radioterapia. Existen resultados muy prometedores empleando infusión continua de 5-Fluorouracilo durante la radioterapia superando a la administración clásica de la infusión de bolus lo que ha impulsado a oncólogos médicos y radioterapeutas para combinarlo con radioterapia preoperatoria (14). Rich y cols. han reportado recientemente en estadios T3 de carcinoma de recto un 29% de respuestas patológicas completas y 60% de enfermedad residual microscópica después de radioterapia preoperatoria e infusión continua de 5-Fluorouracilo. Aunque el número de respuestas publicadas, son superiores a las del presente estudio, el control local y supervivencia a largo plazo son similares a los descritos. La infusión continua de 5-Fluorouracilo parece ser la forma más efectiva de combinar quimioterapia y radioterapia en carcinoma de recto. Otros aspectos tales como supervivencia o relación coste-eficacia deben ser evaluados para introducirlo como tratamiento estándar.

La cirugía realizada no parece demorarse en exceso por la radioterapia preoperatoria, siendo el tiempo medio de 35 días. La toxicidad cutánea aparecida es significativa con 22 pacientes presentando dermatitis cutánea. Esto puede ser explicado ya que en una mayoría de los pacientes fueron tratados con campos APPA o al incluir el periné dentro del campo de radiación. En general la toxicidad del protocolo presentado parece ser muy similar a otros estudios que emplean radioterapia preoperatoria e igualmente inferior a los producidos por radioterapia postoperatoria. Minsky y cols. reportan una reducción en la tasa de complicaciones del 48% al 13% cuando la quimioterapia asociada a radioterapia postoperatoria comparado con quimioterapia-radioterapia

preoperatoria (15). También el efecto de añadir quimioterapia a la radioterapia preoperatoria parece ser bastante aceptable. Shumate y cols. describen un aumento de morbilidad por el uso de quimiorradioterapia pero dentro de los límites aceptados (16). El hecho de tener un incremento de morbilidad en tratamientos multidisciplinarios es conocido. Así en el estudio comparativo del NCCTG 794751 de quimiorradioterapia postoperatoria en cáncer de recto a pesar de tener una mayor toxicidad los resultados del brazo combinado de tratamiento fueron superiores al brazo control (17).

La mejor secuencia terapéutica para las diferentes opciones de tratamiento y la selección de pacientes es un asunto de intenso debate. La radioterapia preoperatoria puede incorporarse fácilmente en tumores de recto localmente avanzados, recidivas locales o en tumores distales con el fin de intentar conservar la función esfinteriana. El hecho que la radioterapia preoperatoria produce aparentemente mejor control local (18), menor morbilidad (15) y resultados muy alentadores en combinación con irradiación ha impulsado a la EORTC ha desarrollar el protocolo 22921 en cáncer de recto. En nuestra experiencia la modalidad preoperatoria produce los mismos efectos descritos en estudios internacionales cuando se compara con tratamientos postoperatorios.

La administración de quimioterapia y radioterapia deben incluirse como parte del tratamiento estándar del

carcinoma de recto estadio II-III. La quimiorradioterapia preoperatoria debe considerarse como una opción válida ya que la intensidad de la dosis y la morbilidad que produce así lo aconsejan.

Especial atención se deberá tener en el futuro para identificar aquellos pacientes que no responderán a tratamientos preoperatorios. En nuestra serie 2 de los 4 fallos locales sucedieron en pacientes con márgenes quirúrgicos muy comprometidos. Esta misma observación ha sido descrita por Rich y cols. (19), pero en su experiencia, 2 de los tres fallos locales fueron rescatados con cirugía. En nuestro estudio en ninguno de los dos fallos locales aparecidos, se pudo realizar cirugía de recate después de una re-irradiación preoperatoria. En aquellos posibles malos respondedores, se deberían desarrollar estudios empleando una mayor dosis intensidad o identificar factores moleculares como genes involucrados en respuesta al tratamiento, reparación del DNA o muerte celular podrían ayudarnos a seleccionar pacientes para estrategias terapéuticas más intensas.

En conclusión, este régimen que combina carboplatino y 5-Fluorouracilo con radioterapia preoperatoria simultánea es bien tolerado, produciendo efectos secundarios aceptables, induce un descenso de estadiaje importante con cifras de control local muy interesantes. Es de destacar que en un 64% de los pacientes se pudo evitar una colostomía.

#### BIBLIOGRAFIA

- Gunderson LL, Martenson JA. Postoperative adjuvant irradiation with or without chemotherapy for rectal carcinoma. *Sem Rad Oncol* 1993; 3: 55-63.
- Rich T, Gunderson LL, Lew R et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983; 52: 1317-1329.
- Trial SRC. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987.
- Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
- Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Canc Chemother Rep* 1966; 50: 163-170.
- Vokes EE, Weichselbaum RR. Concomitant chemoradiotherapy: rationale and clinical experience in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8: 911-934.
- Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326: 1593-1598.
- Merlano M, Vitale V, Rosso R. Treatment of advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1992; 327: 1115-1121.
- Cummings B, Keane T, Thomas G et al. Results and toxicity of the treatment of canal anal carcinoma by radiation therapy or radiation and chemotherapy. *Cancer* 1984; 54: 2062.
- Mohiuddin M, Marks G. Patterns of recurrence following high-dose preoperative radiation and sphincter-preserving surgery for cancer of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 117-126.
- Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, E.S. Phase I/II trial of preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis in distal invasive resectable rectal cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1992; 23: 387-392.
- Mendelhall WM, Bland KI, Rout R. Clinically resectable adenocarcinoma of the rectum treated with preoperative irradiation and surgery. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 287-290.
- Stevens KR, Allen CV, Fletcher WS. Preoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the rectosigmoid. *Cancer* 1976; 37: 2886-2874.
- O'Connell, Martenson J, Rich T et al. Protracted venous infusion (PVI) 5-Fluorouracil (5Fu) as a component of effective combined modality postoperative surgical adjuvant therapy for high risk rectal cancer. *Proc ASCO* 1993; 12: 564.
- Minsky B, Cohen AM, Kemeny N. Combined modality therapy of rectal cancer: decreased acute toxicity with preoperative approach. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1218-1224.
- Shumate CR, Rich T, Skibber JM et al. Preoperative chemotherapy and radiation therapy for locally advanced primary and recurrent rectal cancer. A report of surgical morbidity. *Cancer* 1993; 71: 3690-3696.
- Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL et al. Effective surgical adjuvant therapy for high risk-rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-715.
- Trial SRC. Local recurrence rate in a randomised multicentre trial of preoperative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma. *Eur J Surg* 1996; 162: 397-402.
- Rich TA, Skibber JM, Ajani JA et al. Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1025-1029.

# Radioquimioterapia en el tratamiento radical del cáncer de cérvix uterino

M. JURADO, F.A. CALVO\*

*Departamento de Ginecología. Clínica Universidad de la Universidad de Navarra. \*Departamento de Oncología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*

## INTRODUCCION

El cáncer de cérvix uterino es habitualmente curable con radioterapia en estadios precoces. Las tasas de supervivencia a 5 años con cirugía o radioterapia en estadios Ib y IIa oscilan entre el 75 y el 90%. En estadios más avanzados, IIb a IVa, el tratamiento convencional es la radioterapia, siendo la tasa de supervivencia para el estadio IIb del 65% y disminuyendo al 40% para el estadio III y hasta un 10% para el IVa. El fallo del tratamiento puede ser debido a enfermedad metastásica en progresión fuera de la pelvis, pero la mayoría de los fracasos terapéuticos son consecuencia de enfermedad recurrente o persistente dentro de la pelvis (1,2). Así, cuanto más avanzada sea la enfermedad local, el fallo local se incrementa desde un 25% para estadios IIb hasta un 60% para estadios IVa (3,5). De esta manera el control local continúa siendo un problema dominante por el que más del 60% de las pacientes fallecen con enfermedad pélvica incontrolada (6).

La recurrencia local puede ser la consecuencia del gran tamaño del tumor central y de la extensión parametrial, como han observado algunos estudios (3,4,7,8,9). Incluso con dosis de irradiación de 85 Gy en el punto A puede haber hasta un 25-37% de fallos pélvicos, y hasta un 35-50% para estadios IIb-III (10). El problema puede relacionarse con la hipoxia tisular que existe en masas tumorales voluminosas, y que favorece la radiorresistencia de las células mal oxigenadas (11,12).

La cuestión que se podría plantear es, si mejorando el control local éste tendría algún impacto en la supervivencia a largo plazo. Algunos estudios en animales de experimentación han demostrado que el fallo para controlar el tumor primario conlleva un incremento de la tasa de metástasis a distancia (13,14). Algunos trabajos clínicos (15,16) han mostrado que la tasa de metástasis a distancia cuando hubo fallo local oscilaba entre el 30

y el 66%. Por el contrario, cuando hubo control local el fallo a distancia sólo fue del 6 al 18%. En favor de que el control local pudiera resultar en una mayor tasa de curabilidad se podría argumentar con lo que ocurre con la cirugía de rescate mediante exenteración pélvica con la que, en casos de fallo local tras radioterapia, se puede conseguir una tasa de curación del 25 al 50% (17).

En un esfuerzo por mejorar el control local y reducir las metástasis a distancia se han desarrollado una serie de estrategias que combinan la quimioterapia, radioterapia y cirugía. La radioquimioterapia ha acreditado en una serie de trabajos una gran efectividad en el control local del carcinoma de cérvix, con una toxicidad aceptable (18-23). Esta modalidad terapéutica ofrece ciertas ventajas teóricas, ya que evita el retraso en el comienzo de la radioterapia definitiva, disminuye el intervalo de tiempo para que se induzca resistencia celular tumoral cruzada, y ofrece la posibilidad de erradicar posibles metástasis subclínicas. Los mecanismos teóricos de interacción entre la quimioterapia y la radioterapia han sido revisados en detalle por diversos autores, como ampliamente se expone en un artículo de la presente serie de trabajos de ésta revista. Igualmente se revisan las diferentes drogas empleadas como agentes radiopotenciadores (24).

## EXPERIENCIAS CLINICAS

En el empeño de combinar las diferentes modalidades terapéuticas referidas se han empleado diferentes secuencias. La forma en que se combinan no parece carecer de importancia, ya que influye en la cooperación que produciría la muerte celular, tanto en el tejido normal como en el tumoral, así como en la oportunidad terapéutica final de incrementar la supervivencia. Igualmente, los efectos secundarios también estarán influidos por la estrategia de combinación concreta.

### 1. *Quimioterapia neoadyuvante a radioterapia*

Los estudios randomizados sobre quimioterapia neoadyuvante a radioterapia han sido bastante decepcionantes (25, 27), ya que no han podido demostrar una mejoría de la supervivencia ni del control local de la enfermedad en comparación con la radioterapia sola. Así, en los estadios IIb-IVa, las tasas de respuesta completa oscilaron entre un 46 y un 56% con quimioterapia neoadyuvante, y entre un 32 y un 65% con radioterapia radical. La supervivencia global fue del 23 al 48% y del 39 al 68% respectivamente, para los mismos grupos de tratamiento. La recurrencia local también se mantuvo en tasas similares, 29 a 60% para quimioterapia neoadyuvante, 19 a 50% para la radioterapia. Es de destacar que en uno de los estudios citados (26) hubo una supervivencia y control local inferior para el grupo de quimioterapia neoadyuvante.

### 2. *Quimioterapia concomitante*

La combinación de quimioterapia y radioterapia de forma simultánea o concomitante también ha sido estudiada, aunque todavía son escasos los estudios randomizados disponibles (28,29). La supervivencia global osciló entre el 62 y el 65% para el grupo de quimiorradioterapia, y entre el 56 y el 65% cuando se realizó sólo radioterapia. Las tasas de control local variaron entre el 65 y el 68%, y entre 61 y 69% para ambos grupos respectivamente. Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas, en uno de los estudios (29) había una clara tendencia ( $p=0,07$ ) a favor de la quimiorradioterapia en cuanto a supervivencia global y libre de enfermedad. A pesar de estos buenos resultados los fallos pélvicos se mantuvieron en torno al 35%, similares a los que ocurren con quimioterapia neoadyuvante a radioterapia en estadios IIb-IVa (26).

Las posibles explicaciones para esta muy modesta mejoría del control local son especulativas. Se han sugerido como posibles mecanismos implicados en este efecto terapéutico modesto la selección y repoblación acelerada de clones celulares resistentes, junto con el desarrollo de resistencia cruzada entre ciertos agentes quimioterápicos y la radioterapia. Se ha propuesto (27) añadir la exéresis quirúrgica posterior como una forma de eliminar la posible enfermedad residual central y/o lateral, y por tanto reducir el riesgo de fallo pélvico y mejorar la supervivencia.

Un problema aparte lo constituyen las situaciones de enfermedad metastásica para-aórtica. Tratadas con irradiación, la supervivencia no supera al 15-26% (30). Pero esta supervivencia está relacionada a su vez con el volumen de la enfermedad ganglionar para-aórtica y del tumor primario. En pacientes con metástasis para-aórticas microscópicas y cuya enfermedad central no se extiende a la pared pélvica, la supervivencia a 5 años mejora comparativamente hasta un 20-50% (31).

El problema se complica porque alrededor del 40% de las pacientes que reciben radioterapia para-aórtica desarrollan metástasis a distancia, fuera del campo de irradiación, y en torno a un 25% también presentan recu-

rrencia pélvica (32). Estos datos sugieren la necesidad de ensayos prospectivos para evaluar el papel de la quimiorradioterapia con el fin de mejorar el control locoregional y la potencial enfermedad subclínica a distancia.

Los resultados preliminares del protocolo 125 del GOG, estudio fase II, consistente en la irradiación pélvica externa administrando 39.6 a 48.6 Gy mas braquiterapia (30-40 Gy en punto A), dependiendo del estadio (Ib-IVa), e irradiación para-aórtica (45 Gy) igual para todos los estadios, asociado a quimioterapia concomitante con CDDP/5-FU, muestran un período libre de enfermedad y una supervivencia global a 3 años del 33% y 39% respectivamente. Si consideramos sólo los estadios precoces, la supervivencia libre de enfermedad y la global mejoran hasta un 50 y 59% respectivamente. Fue interesante que cuando el TAC era negativo en el estudio de extensión la supervivencia libre de enfermedad y la global fueron del 38 y 59% respectivamente, siendo menor, 20 y 24% cuando el TAC había sido positivo (33). Naturalmente, estos datos deben esperar a una evaluación más madura.

Otro aspecto sería la irradiación para-aórtica profiláctica en estadios localmente avanzados dentro de un programa de quimiorradioterapia concomitante. Así, Malfetano y col. (34), en un estudio piloto trataron a pacientes con estadios IIb-IIIb con quimiorradioterapia concomitante, incluyendo la irradiación para-aórtica profiláctica. Los resultados obtenidos parecen prometedores, ya que consiguieron una tasa de supervivencia del 75% a 5 años, tras un seguimiento medio de 47,5 meses. Esta cifra está entre las mejores publicadas respecto al estudio PCS más reciente por Jones y col.(35), en el que se muestra una tasa de supervivencia del 37.9 % para estadios IIb-IIIb. En el estudio de Malfetano (34) sólo hubo un 11.9% de recurrencia pélvica y un 10.4% a distancia. Es necesario esperar a un seguimiento más prolongado, así como a los resultados de estudios randomizados.

### 3. *Quimiorradioterapia concomitante seguida de cirugía*

La combinación de quimiorradioterapia y cirugía es un paso más en la idea integradora de las tres modalidades terapéuticas. Los resultados publicados en algunos estudios piloto (36-38) parecen prometedores. Así, el control local obtenido oscila entre el 75 y el 85%. Uno de estos estudios (36) mostró un control pélvico del 81% para estadios IIIIVa. Estos resultados parecen mejores que los descritos con cualesquiera de las dos modalidades anteriormente reseñadas. Es interesante la comprobación de una tasa elevada de respuestas patológicas, 46 al 65%, tras la quimiorradioterapia concomitante.

Los resultados preliminares del protocolo 123 del GOG, estudio fase III de quimiorradioterapia concomitante con CDDP semanal, seguido de histerectomía extrafascial en estadio Ib voluminoso con ganglios pélvicos y aórticos negativos por TAC y/o estadiaje quirúrgico, muestran una mejoría significativa ( $P<0,05$ ) del período libre de enfermedad (81% vs. 69%) y de la supervivencia global (89% vs. 79%) respecto al grupo

control tratado sólo con radioterapia y cirugía. La toxicidad hematológica fue mayor para el grupo de CDDP, pero aparentemente manejable. El seguimiento cuando se hizo este análisis era sólo de 24 meses y por tanto es prudente esperar a datos más maduros (39).

En cuanto a estudios de eficacia y toxicidad de citostáticos, en lo que a quimiorradioterapia concomitante se refiere, se han presentado también datos preliminares del protocolo 120 del GOG, estudio fase III, comparando HU/P/HPF en estadios localmente avanzados (IIb-IVa) con linfáticos aórticos negativos tras estadiaje quirúrgico. Estos resultados muestran una tasa de supervivencia libre de enfermedad significativamente mejor ( $p=0,004$ ) para los tratamientos que incluyen cisplatino. La toxicidad hematológica (leucopenia grado 3-4) y digestiva (grado 4), fue significativamente superior para los tratamientos que contenían hidroxiurea (40).

Los autores del presente artículo desarrollaron en 1988 un programa de tratamiento para estadios localmente avanzados (Ib2-IIa>4cm hasta IVa) que consistía en quimiorradioterapia concomitante con CDDP/5FU y dosis de irradiación pélvica externa de 45 Gy seguido de cirugía radical, con o sin radioterapia intraoperatoria (RIO) sobre las áreas de riesgo (Fig. 1). Desde febrero de 1988 hasta abril de 1997 se trataron un total de 40 pacientes, cuyas características se describen en la Tabla I. Su toxicidad, debido a la quimiorradioterapia, fue generalmente leve y reversible, aunque dos pacientes desarrollaron una aplasia grado 3-4 que precisó de ingreso hospitalario (Tabla II). Entre las complicaciones intraoperatorias sólo hubo cinco casos de hemorragia significativa y una lesión ureteral debido a dificultades de disección por la fibrosis retroperitoneal. Las complicaciones postoperatorias fueron esencialmente de tipo urinario, ocurriendo tres casos de fistula urinaria (7,5%) en relación directa con una cistectomía y ureterectomía parcial en un caso, y otras dos tras exéresis de adenopatías pélvicas, afectando al uréter.

La toxicidad a largo plazo incluyó en cinco pacientes la hidronefrosis grado 3-4 (12,5%) debido a estenosis ureteral secundaria a la fibrosis retroperitoneal. Todos los casos requirieron la colocación de catéter ureteral, mante-

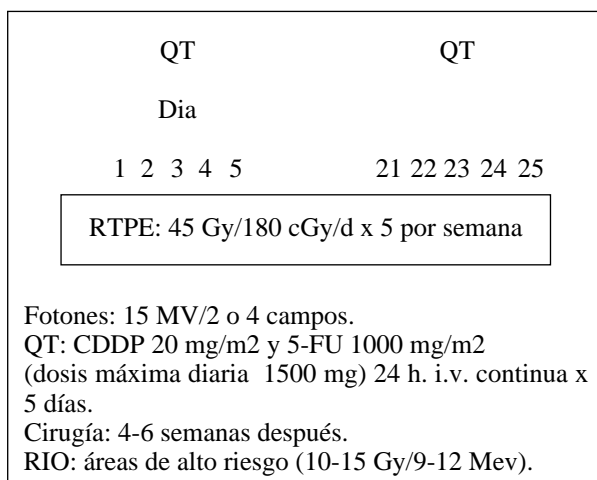


Fig. 1: Descripción del esquema terapéutico de la Clínica Universitaria de Navarra (1988-1997).

TABLA I

CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES TRATADAS CON RADIOQUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA EN LA CLINICA UNIVERSITARIA DE NAVARRA (1988-1997)

|                     |              |            |
|---------------------|--------------|------------|
| N                   | 40           |            |
| Edad (rango)        | 48,2 (26-78) |            |
| <i>Estadio FIGO</i> | <i>n</i>     | <i>(%)</i> |
| Ib2                 | 11           | (27,5)     |
| IIa(> 4 cm)         | 11           | (27,5)     |
| IIb                 | 10           | (25,0)     |
| IIIa                | 1            | (2,5)      |
| IIIb                | 6            | (15,0)     |
| IVa                 | 1            | (2,5)      |
| <i>Histología</i>   |              |            |
| Escamoso            | 32           | (80,0)     |
| Adenocarcinoma      | 6            | (15,0)     |
| Mixto               | 1            | (2,5)      |
| Células claras      | 1            | (2,5)      |

TABLA II

TOXICIDAD\* DEL SEGUIMIENTO RADIOQUIMIOTERÁPICO NEOADYUVANTE. CLINICA UNIVERSITARIA DE NAVARRA (1988-1997)

|                   | <i>n</i> | <i>%</i> |
|-------------------|----------|----------|
| Muylosupresión    | 2        | 5,0      |
| Infeción urinaria | 3        | 7,5      |
| Dermatitis        | 1        | 2,5      |
| Enteritis aguda   | 4        | 10,0     |
| Cistitis aguda    | 2        | 5,0      |
| Rectitis          | 1        | 2,5      |
| Diarrea           | 5        | 12,5     |

\*Grado III-IV de la OMS.

niéndose en una función renal dentro de los límites normales, incluso tras varios años de llevar dicho catéter. El 95% de los pacientes tuvieron respuesta clínica, y en un 55% respuesta clínica completa. La respuesta patológica fue completa en el 67% de los casos (27/40) y parcial en el 27% (11/40). Interesante fue el hallazgo de una asociación estadísticamente significativa ( $p=0,0015$ ) entre la respuesta clínica y la patológica, de tal manera que en una paciente con respuesta clínica completa la probabilidad de tener una respuesta patológica completa fue del 91% (IC 95% del 71-99), y sin embargo para una paciente con respuesta clínica parcial, esta probabilidad disminuye hasta un 43,9% (IC 95% del 20-70). (Tabla III).

La incidencia de ganglios linfáticos afectados por tumor tras la linfadenectomía fue menor (17,9%) de lo esperado para este grupo de pacientes con enfermedad localmente avanzada. En 5 de las 7 pacientes con adenopatías el tumor primario era adenocarcinoma.

TABLA III

CORRELACION DE RESPUESTA CLINICO-PATOLOGICA  
(CLINICA UNIVERSITARIA DE NAVARRA 1988-1997)

| RELACION ENTRE RESPUESTA CLINICA Y<br>PATOLOGICA |           |    |        |
|--|-----------|----|--------|
| R Patológica                                     |           |    |        |
| R Clínica  | RC (%)    | RP | (%)    |
| RC (n=22)  | 20 (91,0) | 2  | (9,0)  |
| RP (n=16)  | 7 (43,8)  | 9  | (56,3) |
| Pearson 10,01                                    | p=0,0015  |    |        |

El control local actuarial a 9 años fue del 86,4% (mediana de 57 m, IC del 95% de 9111). Sólo tres pacientes tuvieron fallo pélvico (7,5%), 1/22 en estadio Ib2-IIa y 2/10 en IIb (Tabla IV). Dos de estos tres fallos locales tenían 4 y 8 ganglios afectados en la linfadenectomía; el tercer caso fue un estadio IIb con respuesta patológica parcial, que recidivó en el ligamento vesico-central izquierdo, provocando estenosis ureteral e hidro-

TABLA IV

PATRONES DE PROGRESIÓN TUMORAL DESPUÉS DE LA  
RADIOQUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA + RIO (CLÍNICA  
UNIVERSITARIA DE NAVARRA 1988-1997)

| PATRONES DE FALLO SEGUN ESTADIO |        |               |          |
|---------------------------------|--------|---------------|----------|
|                                 | FL (%) | FL + Dist (%) | Dist (%) |
| Ib2-IIa (> 4 cm)<br>(n=22)      | 1(4,5) | 0             | 3 (13,6) |
| IIb (n=10)                      | 1(10)  | 1(10)         | 0        |
| III-IVa (n=8)                   | 0      | 0             | 2 (25)   |
| N=40                            | 2 (5)  | 1(2,5)        | 5 (12,5) |

FL: fallo local Dist: metástasis a distancia

nefrosis secundaria. Las pacientes con respuesta patológica completa tuvieron un control local del 100% (IC 95% de 82,3-100). Sin embargo, en los pacientes con respuesta patológica parcial el control local fue del 77,7% (IC95% de 70,2-83,6), siendo estadísticamente significativa la diferencia (p=0,004) entre ambos grupos de respuesta. De las dos pacientes con enfermedad estable después de la quimiorradioterapia, una continúa viva y libre de enfermedad a los 60 meses de la práctica de una exenteración pélvica total. Otra paciente falleció con enfermedad incontrolada a los 21 meses.

La tasa actuarial de supervivencia libre de metástasis a distancia a 9 años fue del 83,7% (IC95% de 68,2-93,6), no habiéndose alcanzado la mediana de supervivencia libre de metástasis. No hubo diferencias significativas por estadios. Sin embargo, las pacientes

con respuesta patológica completa presentaron una tasa del 92,5% (IC95% de 81-98) en comparación con un 60% (IC95% de 53-69) para las que tuvieron respuesta patológica parcial (p=0,0095).

La supervivencia global a 9 años fue del 84,6% (mediana no alcanzada) tras un seguimiento de 57 meses (9-111), no existiendo diferencias por grupos de estadios (Ib2IIa, IIb, III-IVa). En las pacientes con respuesta patológica completa la supervivencia global fue del 92,5% y del 79% para las de respuesta parcial (p=0,0383). La supervivencia libre de enfermedad fue del 81,8% (mediana no alcanzada), no existiendo tampoco diferencias significativas en los grupos de estadios. Igualmente hubo diferencia significativa (p=0,0029) para las pacientes con respuesta patológica completa con el 92,5%, en comparación con la supervivencia libre de enfermedad del 50% en el grupo de respuesta parcial.

Estos resultados sugieren que la administración de CDDP/5-FU preoperatoria concomitante es muy activa y habitualmente bien tolerada, induciendo una tasa elevada de respuestas clínicas y patológicas completas. Cuando se sigue de la cirugía radical, resulta también en una tasa elevada de control local, incluso en estadios muy avanzados o en pacientes con pobre respuesta. Es cuestionable si en enfermedad menos avanzada (Ib2-IIa) se beneficiaría de la cirugía radical o de sobreimpresión radioterápica con braquiterapia. Sin embargo, las pacientes con estadios más avanzados y las que hacen una respuesta parcial muestran una tasa de control local favorable, en comparación con los resultados tradicionales. La radioterapia intraoperatoria con electrones es un método factible y seguro para sobreimpresionar el margen de resección parametrial y/o áreas ganglionares pélvicas.

#### 4. Quimioterapia neoadyuvante a cirugía seguida de radioterapia

Esta es una forma de integración multimodal en la que no son los efectos biológicos de la interacción de la quimioterapia y la radioterapia los que se pretenden explorar. Más bien sería la posibilidad de tratar quirúrgicamente a un grupo de pacientes con enfermedad voluminosa tras convertirlas en operables, y posteriormente administrar radioterapia pélvica sistemática, beneficiándose así de las ventajas propias de cada uno de los tratamientos en estrategia secuencial.

La representación casi exclusiva de esta modalidad de terapéutica correspondería a los trabajos de Sardi y col. (41), que en un estudio prospectivo y randomizado en estadio Ib voluminoso (>4 cm) consiguieron una mejor supervivencia global (80%) y libre de enfermedad (85%) en el grupo tratado con quimioterapia "rápida" con VBP, seguida de histerectomía radical con linfadenectomía pélvica y posterior radioterapia pélvica externa, que en el grupo control (sin quimioterapia) cuya supervivencia global y libre de enfermedad fue del 60 y 52%, respectivamente.

Este grupo ha iniciado ya un nuevo estudio para estadios más avanzados.

### 5. Quimiorradioterapia adyuvante a cirugía

Varios estudios clinicopatológicos (42-44) han observado la asociación entre una serie de factores y el mayor riesgo de recidiva en el cáncer de cérvix precoz. Entre estos factores se encuentra la afectación ganglionar linfática, el tumor grande, la afectación parametrial, el grado pobre de diferenciación y el tipo histológico no escamoso.

Es bien conocido que la radioterapia pélvica postoperatoria se asocia con una menor incidencia de recurrencias locorregionales, pero con muy poca o ninguna influencia sobre la supervivencia (45-48). Muchas de estas pacientes con factores de riesgo probablemente ya tienen una diseminación subclínica precoz de la enfermedad, que no se modificará por la radioterapia pélvica. Por tanto, el objetivo de añadir quimioterapia a la irradiación sería conseguir una cooperación espacial de ambas modalidades terapéuticas. Sin embargo, aunque no se ha señalado claramente en la literatura, también se podría obtener un efecto beneficioso a través de la radiopotenciación, que beneficiaría el efecto sobre la enfermedad microscópica locorregional procedente de un tumor cuyo comportamiento biológico sería aparentemente más agresivo en el contexto de los factores de riesgo ya referidos.

Los estudios piloto realizados en este sentido son todavía limitados (49-51) y con resultados contradictorios. Así, en el estudio de Killackey y col. (50) no hubo recidivas entre los pacientes que recibieron quimiorradioterapia, y sólo dos recidivas extrapélvicas (15.3%) en el grupo control que recibió sólo radioterapia pélvica. Aunque ni la supervivencia libre de fallo global ni la supervivencia global eran comparables, ya que el seguimiento del grupo control era de una mediana de 78 meses y el del grupo de quimiorradioterapia de sólo 30 meses, sin embargo resultaba alentador en este último grupo un 100% de supervivencia libre de enfermedad cuando los factores de riesgo que presentaba eran sustancialmente peores. Por el contrario, Tattersall y col. (51), no pudieron demostrar ninguna diferencia en la supervivencia global o libre de enfermedad entre los pacientes que recibieron sólo radioterapia o quimioterapia y radioterapia.

Curtin y col. (52), en un estudio randomizado y multicéntrico, tampoco encontraron diferencias en la tasa global de recidivas ni en su patrón de distribución entre el grupo tratado con quimiorradioterapia postoperatoria y el tratado sólo con quimioterapia postoperatoria exclusivamente. No encontraron una explicación razonable para sus resultados y piensan que se necesitaría un número mayor de pacientes para demostrar si hay o no diferencias.

A la vista de los conocimientos actuales sobre los inconvenientes potenciales que desde el punto de vista biológico tiene la administración de quimioterapia neoadyuvante a radioterapia, es necesario insistir en que en todos estos estudios el "timing" de estas dos modalidades fue en la secuencia descrita. Así, en el estudio de Curtin y col. (52), la radioterapia se administró en torno a 10 semanas después de la cirugía, ya que fue precedi-

da de dos ciclos de quimioterapia con un intervalo de 3-4 semanas. Algo similar ocurrió en el estudio de Tattersall y col. (51), en el que la irradiación pélvica se inició unas 10 semanas tras la cirugía, después de tres ciclos de quimioterapia cada 22 días. No ocurrió así en el trabajo de Killackey y col. (50), en el que el primer ciclo se administró a la semana de la cirugía y el segundo a las 3 semanas, comenzando la radioterapia en unas 4-5 semanas tras la cirugía. Se puede especular sobre si el inicio más precoz y/o la administración de braquiterapia (30,57 Gy) en un 40% de las pacientes en el grupo de quimiorradioterapia tuvieron relación con sus mejores resultados.

### CONCLUSION

La combinación de quimioterapia y radioterapia parece lógica, y su utilización se fundamenta con los datos disponibles en la literatura que demuestran que hay un espectro de situaciones clínicas, especialmente en la enfermedad localmente avanzada y/o voluminosa, en las que la combinación de éstas modalidades ha conseguido resultados moderadamente superiores que los mejores alcanzados por cada modalidad utilizada individualmente, con un coste de toxicidad aceptable y manejable.

El papel de la cirugía en este contexto todavía está por definir. La tasa de recurrencias locales incluso con quimiorradioterapia es todavía elevada. Parecería por tanto lógico eliminar de ésta manera la posible enfermedad central y/o lateral persistente o resistente, con programas de tratamiento de quimiorradioterapia concomitante con dosis de irradiación no radicales que permitan una técnica quirúrgica segura y unos efectos tóxicos sumados aceptables. También en este campo sería interesante no olvidar aquellas estrategias que incluyan la citorreducción de enfermedad ganglionar, especialmente aórtica, previa al inicio de la quimiorradioterapia concomitante. Todo esto, naturalmente, debe ser evaluado por estudios randomizados que es preciso poner en marcha.

Otro aspecto importante es cómo disminuir el todavía elevado número de recidivas fuera del campo de irradiación, que continúa siendo la causa de muerte de muchas pacientes. En este sentido, los estudios que incluyan la quimioterapia adyuvante a un tratamiento previo de quimiorradioterapia concomitante podrían dar respuesta a este problema. Se necesitan drogas más eficaces en el carcinoma de cérvix y valorar procedimientos que permitan una mayor intensidad de dosis en el tumor, así como las estrategias que modulen la toxicidad en el tejido normal y favorezcan los fenómenos biológicos que conduzcan a la muerte celular en el tejido neoplásico.

La mejor esperanza para el futuro residiría en la habilidad para mejorar la capacidad de la radioterapia y de la quimioterapia por sí solas, para que la combinación de sus efectos resulte en un incremento significativo de la total erradicación de la enfermedad.



## BIBLIOGRAFIA

1. Petterson F. FIGOS'S. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Stockholm. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 36 (suppl.). 1991; 36: 1-315.
2. Pérez CA. Uterine cervix. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology.* (CA. Perez and LW Brady, Eds). Lippincott, Philadelphia, 1998; pp. 1733-834.
3. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer*, 1992; 69: 905-11.
4. Kim RY, Trotti A, Wu CJ, et al. Radiation alone in the treatment of cancer of the uterine cervix: Analysis of pelvic failure and dose response relationship. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1089;17: 973-78.
5. Coia L, Won M, Lanciano R et al. The Patterns of care outcome study for cancer of the uterine cervix: Results of the 2nd National Practice Survey. *Cancer*, 1990; 66: 2451-6.
6. Brady LW. Innovative techniques in Radiation Oncology. *Clinical Research programs to improve local and regional control in cancer.* *Cancer*; 1990; 65: 610-24.
7. Montana GS, Fowler WC, Varia MA et al. Carcinoma of the cervix stage III. Results of radiationtherapy. *Cancer*, 1986; 57: 148-54.
8. Burghardt W, Baltzer J, Harjanto-Tulusan A, Haas J. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer*, 1992; 70: 648-55.
9. Mendenhall WM, Thar TL, Bova FJ et al. Prognostic and treatment factors affecting pelvic control of stage Ib and stage Ila-b carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiation alone. *Cancer*, 1984; 53: 2649-54.
10. Pérez CA, Perry WG, Chao KS et al. Tumor size/extent and irradiation doses in outcome of carcinoma of uterine cervix. *Proc. 39th Ann. American Soc. Radioth. Oncol. Meet. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 39 (suppl) A 72, 1997.
11. Hall E.J. The oxygen effect and reoxygenation. In: Hall EJ (ed): *Radiobiology for the Radiobiologist.* Philadelphia, Lippincott, 1988, pp 137-160.
12. Rockwell, S. Use of hypoxia-directed drugs in the therapy of solid tumors. *Seminars in Oncology.* 1992; 19 (Suppl. 11): 29-40.
13. Todoroki T, Suit HD. Therapeutic advantage in preoperative single dose radiation combined with conservative and radical surgery in different size murine fibrosarcoma. *J. Surg. Oncol.* 1985; 29: 207-15.
14. Ramsay J, Suit HD, Sedlacek R. Experimental studies on the incidence of metastases after failure of radiation treatment and the effect of salvage surgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988; 14: 1165-8.
15. Paunier JO, Delclos L, Fletcher GH. Causes time of death and sites of failure in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Radiology*, 1967; 88: 555-62.
16. Pérez CA, Kuske RR, Camel HM, et al. Analysis of pelvic tumor control and impact on survival in carcinoma of the uterine cervix treated with radiation therapy alone. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988;14: 613-21.
17. Morley GW, Hopkins MP, Lindenauer SM, Roberts JA. Pelvic exenteration. University of Michigan: 100 patients at five years. *Obstet. Gynecol.* 1989; 74: 934-41.
18. Heaton D, Yordan E, Reddy S, et al. Treatment of 29 patients with bulky squamous cell carcinoma of the cervix with simultaneous cisplatin, 5-fluorouracil and split-course hyperfractionated radiation therapy. *Gynecol. Oncol.* 1990; 38: 323-27.
19. Thomas G, Dembo A, Fyles A, et al. Concurrent chemoradiation in advanced cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 1990; 38: 446-51.
20. Malfetano J, Keys H, Kredeurser D et al. Weekly cisplatin and radical radiation therapy for advanced recurrent and poor prognosis cervical carcinoma. *Cancer*, 1993;71:3703-6.
21. Lin JC, Ho ESC, Jan JS et al. High complete response rate of concomitant chemoradiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.* 1996; 61: 101-8.
22. John M, Flam M, Caplan R, et al. Final results of a phase II chemoradiation protocol for locally advanced cervical cancer: RTOG 85-15. *Gynecol Oncol.* 1996;61:221-6.
23. Fields AL, Anderson PS, Goldberg GL, et al. Mature results of a phase II trial of concurrent cisplatin/pelvic radiotherapy for local advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol. Oncol.* 1996; 61: 416-22.
24. Pérez LA, Calvo FA. Introducción a la radio-quimioterapia concomitante en el tratamiento de los tumores sólidos: fundamentos biológicos y experiencias clínicas. *Revisiones en cáncer.* 1998; 3:13-35.
25. Souhami L, Gil RA, Allan SE, et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIb carcinoma of the cervix. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 970-7.
26. Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. *J. Clin. Oncol.* 1995;13: 444-51.
27. Sundfor K, Trope C, Hogber T, et al. Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. A randomized multicenter study of sequential cisplatin and 5-fluorouracil and radiotherapy in advanced cervical carcinoma stage 3b and 4a. *Cancer*; 1996; 77: 2371-8.
28. Chi-Jen Tseng, Chang-Ting Chang, Chyong-Huci Lai et al. Swei Hsuch. A randomized trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy in advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.* 1997; 66: 52-8.
29. Thomas G, Dembo A, Ackerman I, et al. A Randomized Trial of Partially Hyperfractionated Radiation with or without Concurrent 5-Fluoracil in locally Advanced Cervical Cancer. *Gynecol. Oncol.* 1998; 62: 137-45.
30. Stehman FB, Bundy BN, Di Saia PJ, et al. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I.A. multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Groups. *Cancer* 1991; 67:2776-82.
31. Lovecchio JL, Averette HE, Donato D, Bell J. 5-year survival of patients with periaortic nodal metastases in clinical stage Ib and Ila cervical carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1990; 38:446-53.
32. Hacker NF. Clinical operative staging of cervical cancer. In: Burghardt E, Monaghan JM eds. *Operative Treatment of cervical cancer.* Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecology. 1988; 1023-34.
33. Varia MA, Bundy BN, Deppe G, et al. Cervical carcinoma metastatic to paraaortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-Fu/Cisplatin chemotherapy. A Gynecologic Oncology Group Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 36:A123.
34. Malfetano JH, Keys H, Cunningham MJ, et al. Extended Field Radiation and Cisplatin for stage IIB and IIIB Cervical Carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1997; 67:203-07.
35. Jones WB, Shingleton HM, Russell A, et al. Patterns of care for invasive cervical cancer. Results of a national study of 1984 and 1990. *Cancer.* 1995; 76:1934-47.
36. Resbeut M, Cowen D, Viens P, et al. Concomitant Chemoradiation prior to surgery in the treatment of advanced cervical carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1994; 54: 68-75.
37. Parham G, Hicks M. Retroperitoneal lymphadenectomy followed by concomitant chemoradiation and tailored surgical debulking: a pilot multimodality protocol for advanced cervical and vaginal cancer. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 1995; 14: A809.
38. Pras E, Willemsse PHB, Boonstra H, et al. Concurrent chemo and radiotherapy in patients with locally advanced carcinoma of the cervix. *Ann. Oncol.* 1996; 7: 51 1-6.
39. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Weekly Cisplatin Chemotherapy during irradiation improves survival and reduces relapses for patients with bulky stage Ib cervical Cancer treated with Irradiation and Adjuvant Hysterectomy: Results of a Randomized GOG Trial. *Gynecol. Oncol.* 1998; 68:100. *Soc. Gynecol. Oncol. Meet.* A-111.
40. Rose PG, Bundy BN, Thigpen T, et al. Significant Preliminary Results of a Phase III Randomized Study of Concomitant Chemoradiation with Hydroxyurea vs. Hydroxyurea, 5-FU infusion and bolus Cisplatin (HFC) vs. weekly Cisplatin in Advanced Cervical Cancer, a GOG Study. *Gynecol. Oncol.* 1998; 68:104. *Soc. Gynecol. Oncol. Meet.* A-129.
41. Sardi JÉ, Giarcoli A, Samanes C, et al. Long-Term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in

- stage Ib squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol. Oncol.* 1997;67:61-9.
42. Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, et al. Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer* 1992; 69:181-6.
  43. Fuller AF, Elliott N, Kosloff C, et al. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage Ib and Ila carcinoma of the cervix. *Gynecol. Oncol.* 1989;33:34-39.
  44. Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 1990;38:352-7.
  45. Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC, et al. Value of adjuvant whole-pelvis irradiation after Wertheim hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix with pelvic nodal metastasis: A matched-control study. *Gynecol. Oncol.* 1989; 34:258-62.
  46. Soisson AP, Soper JT, Clarke-Pearson DL, et al. Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy for patients with stage Ib and Ila cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 390-5.
  47. Larson DM, Stringer CA, Copeland LJ, et al. Stage Ib cervical carcinoma treated with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: Role of adjuvant radiotherapy. *Obstet. Gynecol.* 1987;68:378-81.
  48. Monk BJ, Cha DS, Walker JL, et al. Extent of disease as an indication for pelvic radiation following radical hysterectomy and bilateral pelvic lymph node dissection in the treatment of stage Ib and Ila cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 54:4-9.
  49. Wertheim MS, Hakes TB, Daghestani AN, et al. A pilot study of adjuvant therapy in patients with cervical cancer at high risk of recurrence after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J. Clin. Oncol.* 1985; 3:912-16.
  50. Killackey MA, Boardman L, and Carrol DS. Adjuvant chemotherapy and radiation in patients with poor prognostic stage Ib-IIa cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 1993; 49:377-9.
  51. Tattersall MHN, Ramirez C, and Coppleson M. A randomized trial of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy in stage Ib-IIa cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases. *Gynecol. Oncol.* 1992; 46:176-81.
  52. Curtin JP, Hoskins WJ, Venkatraman ES, et al. Adjuvant chemotherapy versus chemotherapy plus pelvic irradiation for high-risk Cervical Cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy (RH-PLND): A randomized phase III trial. *Gynecol. Oncol.* 1996; 61:3-10.