

Quimioradioterapia Neoadyuvante basada en Capecitabina en Cáncer de Recto Resecable

LJ López¹; J Medina ¹; D Palomares²; S Alonso¹; B Martínez¹; JI Chacón¹; L Díaz¹; N Cordero¹; MA Cruz¹; F Molina²

SEOM

¹Dept. Oncología Médica; ²Dept. De Cirugía; Hospital Virgen de la Salud, Toledo

Abst P-336

ANTECEDENTES

- La quimio-radioterapia (QRT) preoperatoria basada en fluorouracilo (5FU) ha demostrado mejorar la tasa de respuesta patológica completa y el control del tumor local en cáncer de recto resecable.
- Capecitabina (CAP) es una fluoropirimidina oral que se convierte en 5FU mediante la timidina fosforilasa (TF) en células tumorales. TF está sobre-expresada tras la radiación dando lugar a un efecto supra-aditivo de CAP sobre la radioterapia (de Bruin, 2008).
- CAP se ha mostrado tan efectivo como 5FU intravenoso, además de bien tolerado, en cáncer de colon metastático (Velenik, 2010). La administración oral de CAP podría simplificar la QRT y evitar inconvenientes y riesgos, tales como la trombosis venosa, la infección y la migración de la vía intravenosa (Ngan 2004).
- Los resultados de estudios de fase I-II/III han demostrado que CAP es bien tolerada con un perfil de toxicidad y respuesta favorables en pacientes con cáncer rectal (Velenik, 2010; Elwanis, 2009; Glynne-Jones, 2006).
- La quimioterapia basada en CAP que se administra simultáneamente con radiación preoperatoria ha demostrado resultados no-inferiores a la quimioterapia basada en 5FU en dos estudios que examinarán protocolos de tratamiento neoadyuvante para cáncer rectal (Roh et al, 2011; Hofheinz et al, 2011). Además, los pacientes reportaron menor toxicidad.

OBJETIVO

- Evaluar la eficacia y la seguridad de QRT neoadyuvante basada en CAP en pacientes con cáncer rectal resecable tratados en nuestro centro (Hospital Virgen de la Salud, Toledo).

MÉTODOS

- Este estudio retrospectivo analiza datos de 69 pacientes con cáncer rectal resecable que recibieron QRT entre febrero 2004 y mayo 2010.
- Los principales criterios de inclusión fueron: edad \geq 18 años; estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) \leq 2; función hematológica, renal y hepática adecuadas.
- QRT neoadyuvante: CAP oral (825 mg/m²) dos veces al día durante 5 días a la semana más radioterapia (RT: 50,4 Gy), durante una mediana de 6 semanas.
- La cirugía se hizo una mediana de 6 semanas tras RT.
- Las curvas de supervivencia se estimaron por el método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra las características de los 69 pacientes tratados e incluidos en este análisis. La mayoría presentó tumores bien-moderadamente diferenciados en basal y sin metástasis a distancia.

Después de recibir el tratamiento neoadyuvante los pacientes fueron intervenidos, la mayoría con amputación abdominoperineal (Tabla 2).

La evaluación anatomopatológica y el estadiaje de los tumores operados se muestra en la Tabla 3.

Cuarenta y dos pacientes (61%) de los 69 incluidos, recibieron posteriormente tratamiento adyuvante; 40 de ellos (95%) fueron tratados con CAP.

Tabla 1. Características basales de los pacientes y sus tumores

Sexo (n=63)	n (%)
Mujer	19 (30)
Hombre	44 (70)
Edad (n= 69)	mediana (rango)
Años	67 (45-82)
ECOG (n=67)	n (%)
0	47 (70)
1	20 (30)
Histología del tumor (n=69)	n (%)
Adenocarcinoma	69 (100)
Grado de diferenciación histológica (n=67)	n (%)
G1: Bien diferenciado	21 (31)
G2: Moderadamente diferenciado	42 (63)
G3: Pobremente diferenciado	2 (3)
Gx: No evaluable	2 (3)
Estadaje del tumor (n=69)	n (%)
uT3Nx+	51 (74)
uT4N+	12 (17)
Other	6 (8)
Nivel de antígeno carcinoembrionario, CEA (n=64)	n (%)
CEA elevado (\geq 5 ng/ml)	28 (44)
CEA no elevado (< 5 ng/ml)	36 (56)

Tabla 2. Cirugía tras tratamiento neoadyuvante

Tipo de cirugía (n=64)	n (%)
Amputación abdominoperineal	46 (72)
Resección anterior baja	17 (27)
Colostomía	1 (2)
Escisión mesorrectal completa (n=66)	n (%)
Sí	43 (65)
No	3 (5)
No determinada	20 (30)
Conservación esfinteriana (n=66)	n (%)
Sí	13 (20)
No	26 (39)
No determinada	27 (41)
Ileostomía (n=65)	n (%)
Sí	15 (23)
No	23 (35)
No determinada	27 (42)

Tabla 3. Características post-operatorias del tumor

Grado de diferenciación histológica (n=57)	n (%)
G1: Bien diferenciado	13 (23)
G2: Moderadamente diferenciado	42 (74)
G3: Pobremente diferenciado	2 (4)
Estadaje patológico del tumor (n=56)	n (%)
pT3N0	16 (29)
pT2N0	13 (23)
pT0N0	10 (18)
pT2N1	8 (14)
pT3N1-2	3 (5)
pT1N0	3 (5)
pT3Nx	2 (4)
pTisN0	1 (2)
Grado de regresión tumoral, TRG (n=68)	n (%)
TRG1	3 (4)
TRG2	10 (15)
TRG3	24 (35)
TRG4	9 (13)
No determinado	22 (32)

T0: sin indicios de tumor primario; T1: invasión de submucosa; T2: invasión de muscular propia; T3: invasión de subserosa o tejidos pericólicos o perirectales no peritonizados; T4: invasión de órganos o estructuras vecinas y/o perforación del peritoneo visceral; Nx: no puede evaluarse; N0: no hay metástasis ganglionares regionales; N1: metástasis de 1 a 3 ganglios regionales; N2: metástasis a \geq 4 ganglios regionales. TGR-1: restos viables en mucosa; TGR-2: restos viables en muscular; TGR-3: restos viables en subserosa; TGR-4: restos viables trans-parietal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Velenik et al. Radiat Oncol. 2010 Sep 29;5:88; 2. De Bruin et al. Neth J Med. 2008 Feb;66(2):71-6; 3. Ngan et al. Br J Cancer. 2004 Sep 13;91(6):1019-24; 4. Elwanis et al. World J Surg Oncol. 2009 Jun 9;7:52; 5. Glynne-Jones et al. Ann Oncol. 2006 Mar;17(3):361-71; 6. Roh et al. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 3503); 7. Hofheinz et al. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 3504).

Agradecimientos: LIDSECC S.A. por sus servicios de diseño y edición.

Como se ve en la Tabla 4, la mayoría de los pacientes evaluados (n=58; 84%) no tuvieron acontecimientos adversos (AA) graves, mientras que una minoría (n=11) reportó un total de 15 eventos de grado 3-4. En 4 pacientes (6%) se ajustó o interrumpió la dosis de CAP (un caso de diarrea, uno de diarrea y anemia, uno de toxicidad dermatológica y uno de mucositis grave y aplasia medular). Además, otro paciente (2%) con diarrea grado 4 discontinuó CAP y RT.

Tabla 4. Tasa de acontecimientos adversos de grado 3-4 y su relación con el tratamiento

AA relacionados con el tratamiento (n=69)	n (%)
Diarrea	5 (7)
Anemia	2 (3)
Toxicidad dermatológica	2 (3)
Pancytopenia*	1 (2)
Astenia	1 (2)
Epitelitis	1 (2)
Mucositis*	1 (2)
Neutropenia	1 (2)
Tenesmo	1 (2)
AA no relacionados con el tratamiento (n=69)	n (%)
Rectorragia	1 (2)

* Un paciente con pancitopenia con déficit de DPD confirmado a posteriori.

A los 4 años de seguimientos desde diagnóstico se establecieron unas tasas de supervivencia hasta progresión del 94.5% y hasta muerte del 85.4%.

Figura 1. Supervivencia libre de progresión a 4 años

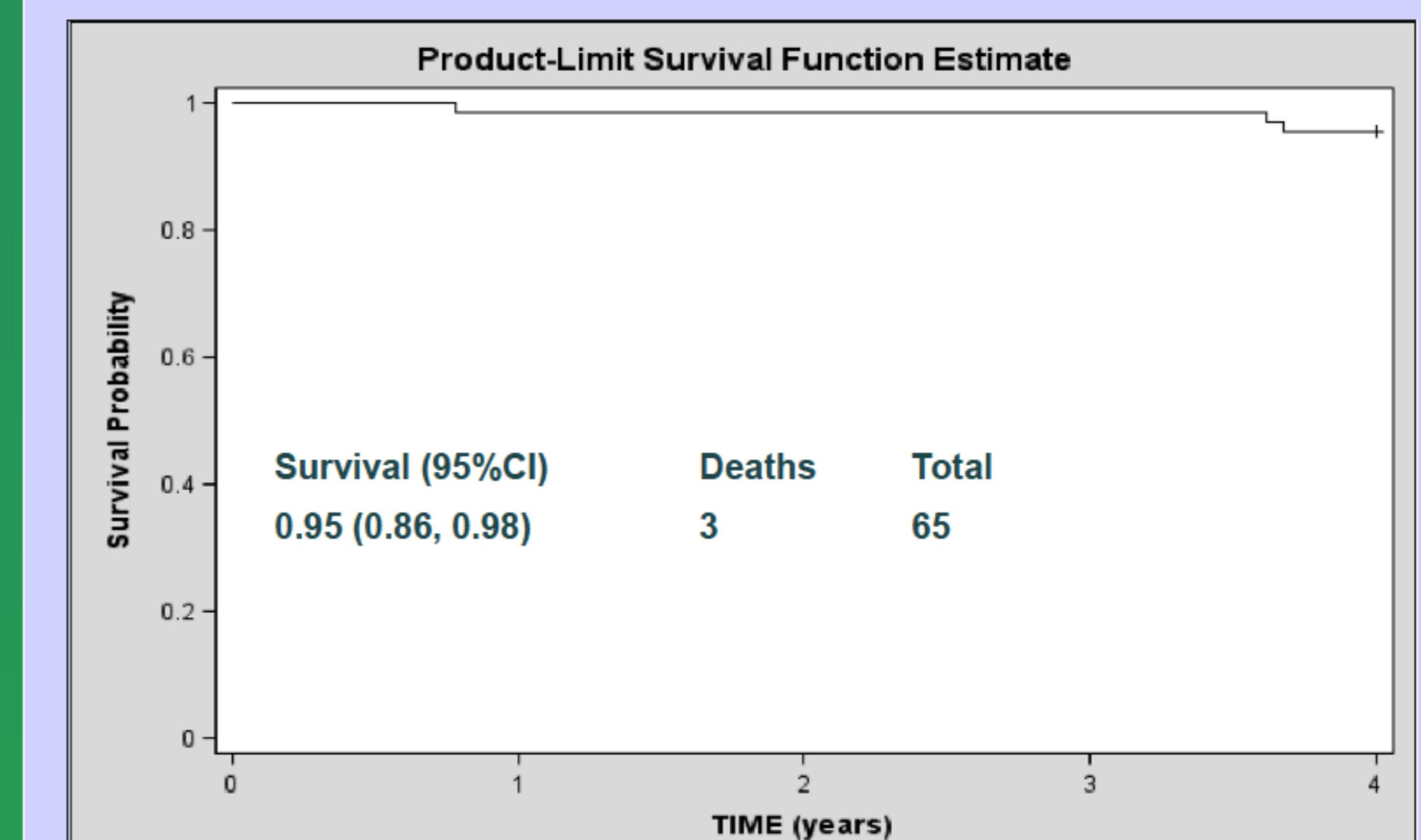
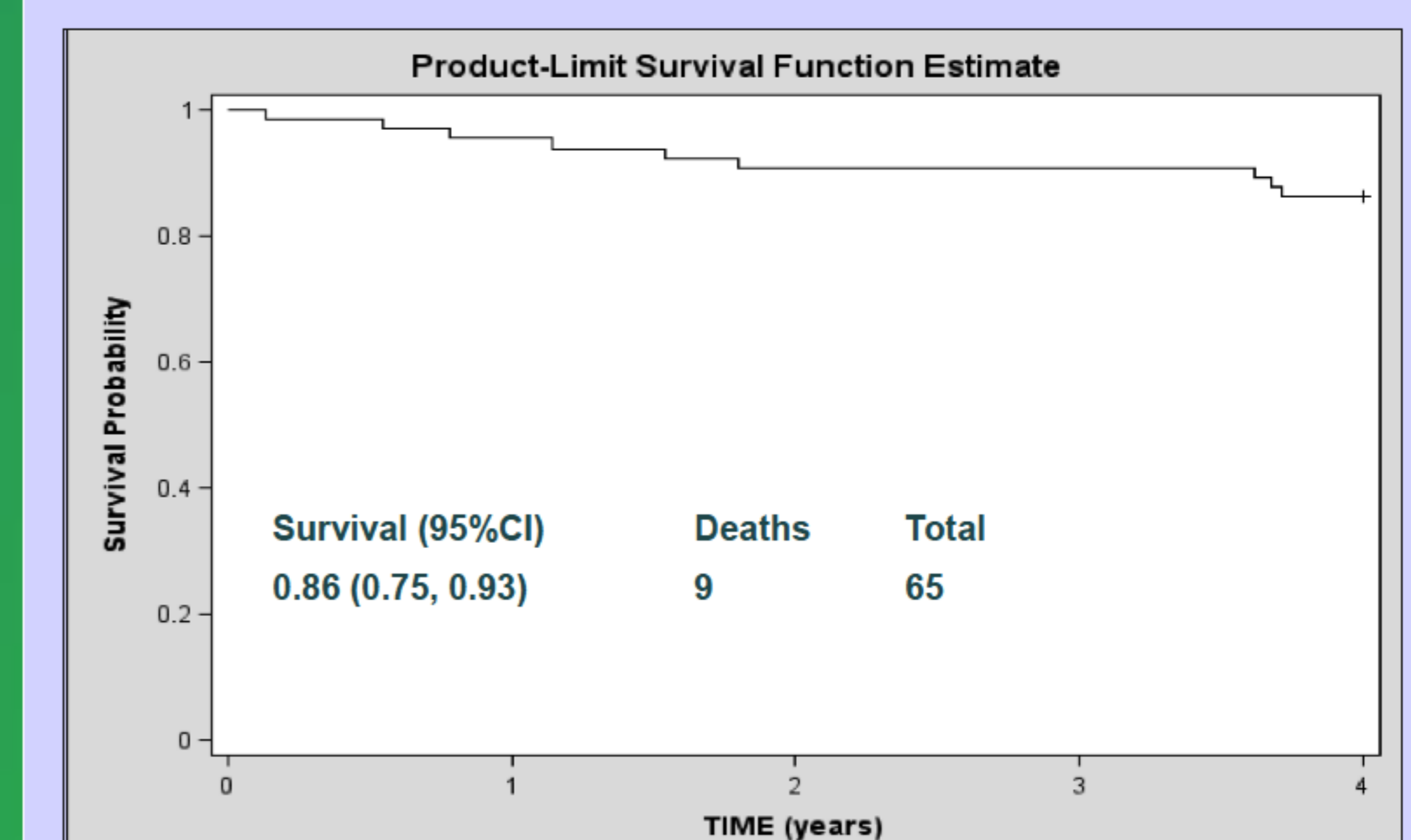


Figure 2. Supervivencia global a 4 años



CONCLUSIONES

- La eficacia y tolerancia de la quimioradioterapia neoadyuvante basada en CAP en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado y bien-moderadamente diferenciado, es similar al esquema RT+5-FU, como se ha observado en estudios previos.
- El seguimiento a largo plazo de los pacientes ha demostrado altas tasas de supervivencia desde el diagnóstico, con escasas progresiones de la enfermedad.