

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 examinaron 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 estadije 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)
Estadije 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)
Estadije 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

- 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

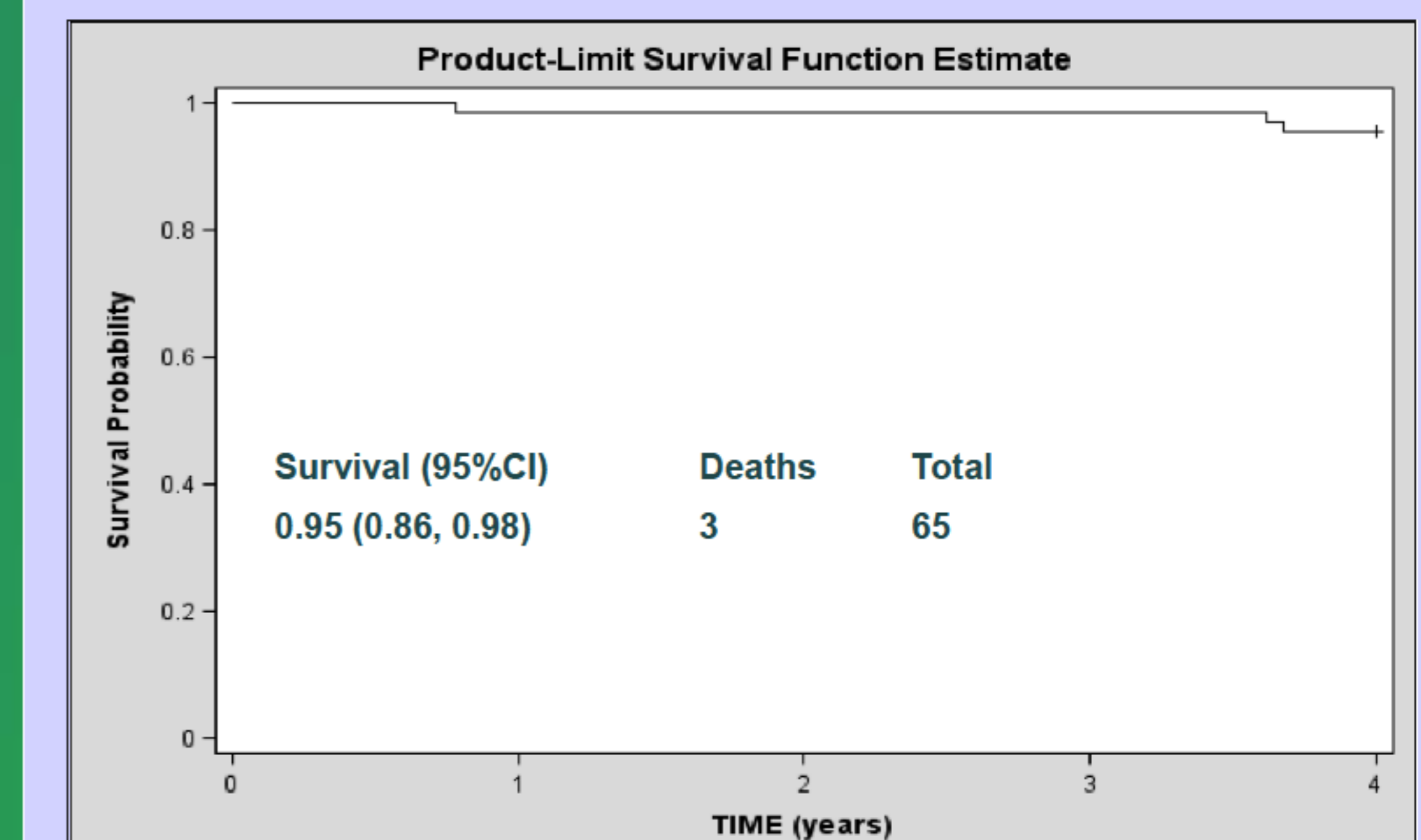
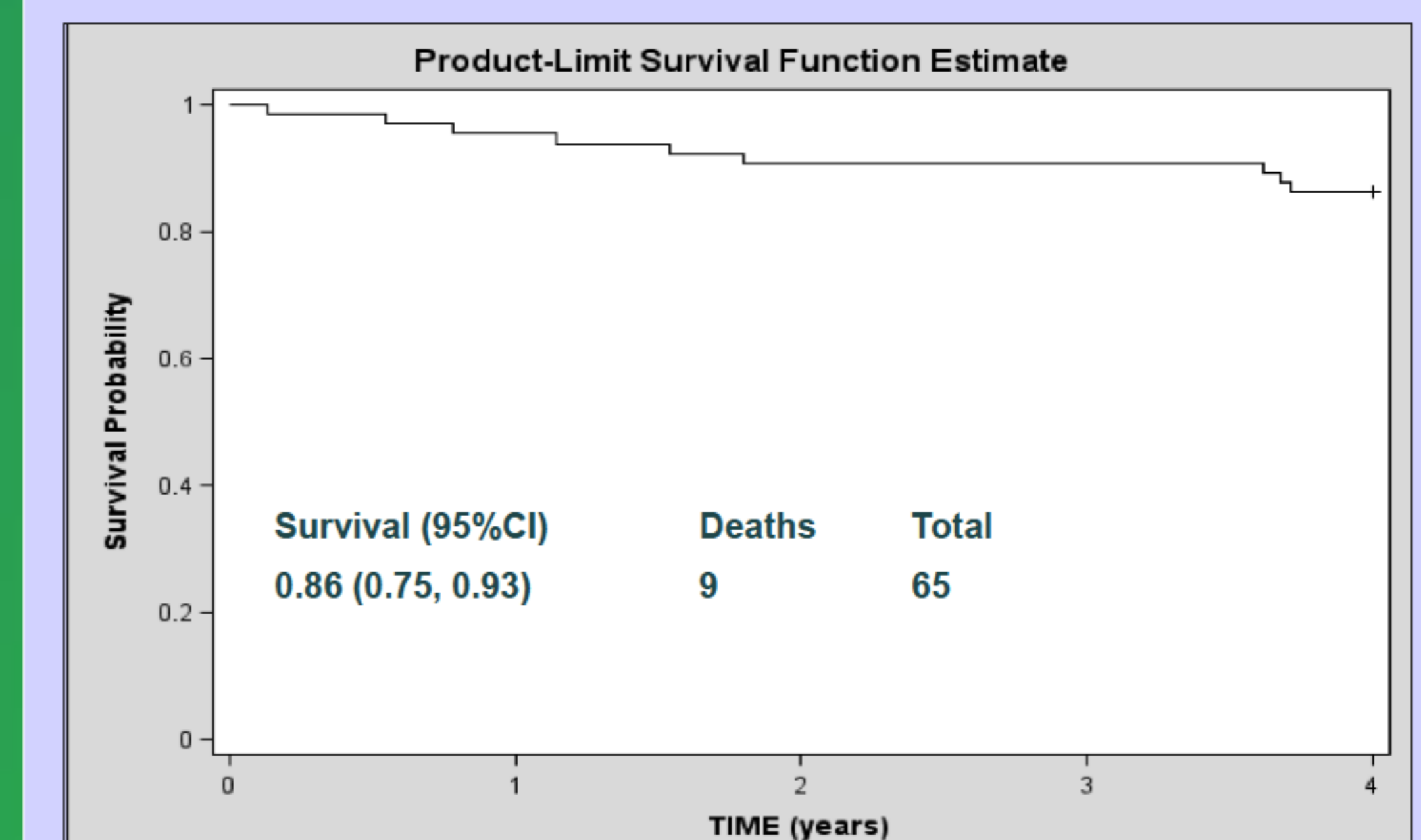


Figure 2. Supervivencia global a 4 años



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.