

Departament de Ciències Clíniques Hospital Universitari de Bellvitge Facultat de  
Medicina Universitat de Barcelona

**RADIO - QUIMIOTERÀPIA (RT-QT) PREOPERATÒRIA EN  
EL CÁNCER DE RECTE. ESTUDI PROSPECTIU AMB  
GRUP CONTROL DE RT-QT POSTOPERATORIA.**

Tesi presentada per Maria Cambray i Amenós per optar al grau de doctor en  
Medicina i Cirurgia

Febrer 2006

## Índex

Introducció	8
Anatomia del recte	9
Histologia	12
Anatomia Patològica	13
Incidència i mortalitat	16
Història natural	18
Patrons de fracàs després de la cirurgia	22
Factors pronòstic	24
Bases moleculars	26
Resultats terapèutics	31
- Estudis aleatoritzats de RT postoperatòria	33
- Estudis aleatoritzats de RT presoperatòria	34
- Estudi aleatoritzat que compara la RT administrada en el període pre o postoperatori	35
- RT postoperatòria i QT	40
- RT preoperatòria i QT	42
- Aportació de les noves tècniques quirúrgiques als resultats terapèutics en el càncer de recte	43
- Tumors irreseccables	46
Toxicitat	48
<b><u>Material i mètodes</u></b>	54
Protocol de tractament	56
- Diagnòstic i estadificació	56
- Radioteràpia	61
- Quimioteràpia	72
- Cirurgia	76
- Estadificació patològica	81
- Quimioteràpia postcirurgia	87
- Seguiment	88
Grup control amb cirurgia prèvia	89
Anàlisi estadística	95

<b>Resultats</b>	96
Descripció de la sèrie	97
Toxicitat al tractament preoperatori	99
Cirurgia	100
Resposta al tractament neoadjuvant	103
Toxicitat a la QT postcirurgia	107
Seguiment	109
Supervivència i control local	109
Malalts amb tumors irreseccables	121
Grup control amb cirurgia prèvia	122
Comparació de les dues sèries	131
<b><u>Discussió</u></b>	133
Experiència en RT-QT preoperatoria	134
La nostra experiència:	143
Estudi comparatiu de les sèries amb tractament pre i postoperatori	158
Continua sent necessària la cirurgia en el càncer de recte?	164
<b><u>Conclusions</u></b>	166
<b><u>Bibliografia</u></b>	169

## DEDICATÒRIA

El present treball està dedicat als pacients. Al llarg dels mesos que ha durat la feina de recopilar i analitzar les dades de l'estudi, se'm feien ben presents els seus rostres, on es dibuixava l'angoixa, però també les esperances de totes les persones que hi ha al darrera d'aquestes xifres. Els seus ànims eren forces que empenyien, tant a mi com als companys de treball, a tirar endavant amb la feina, creient plenament que el tractament que els oferíem era una molt bona opció terapèutica.

La dedicatòria és a tots els pacients, però amb una menció especial als que es varen quedar en el camí, als que els nostres esforços no els van ajudar gaire. Potser els seus rostres són més punyents en el record i en aquests, vull cercar més motivació per seguir endavant, indagant noves alternatives i camins. Totes aquestes persones són un revulsiu que han de donar força i direcció a noves empreses i propostes.

Aquest estudi, també està dedicat als meus companys de treball, especialment al Dr. Joan Martí Ragué, cirurgià i la Dra. Matilde Navarro García, oncòloga mèdica. El seu entusiasme, tant l'inicial com en el seguiment, va ser fonamental pel desenvolupament i extensió de tot l'estudi. Per parlar del que ha significat, tant el Dr. J Martí com la Dra. Navarro en aquest treball de RT en el càncer de recte, m'he de remuntar als orígens: era en el llunyà 1988, quan, recentment incorporada en el Servei d'Oncologia Radioteràpica de l'Hospital de Bellvitge, em van fer responsable de tot el que tingués relació amb els tumors digestius i em vaig presentar al Dr. Joan Martí Ragué, cap de la unitat de coloproctologia del Servei de Cirurgia General i Digestiva. En aquells moments, la radioteràpia complementària en el càncer de recte, en el nostre país, estava bastant desprestigiada, doncs comptava amb altes taxes de complicacions per l'utilitatge que s'usava (unitats de kilovoltatge o cobalts 60) i per les tècniques de tractament que s'empraven (camps AP-PA). Em proposà que havíem de generalitzar l'ús de la radioteràpia postoperatòria en els hospitals de la nostra zona, doncs, pels estudis que s'anaven publicant es demostrava un millor control local de la malaltia, quan s'afegia radioteràpia a la cirurgia. Amb la seva

empenta així es va fer. Ell s'encarregà de reunir els cirurgians dels diferents hospitals de la zona i dissenyarem un dels primers protocols de RT postoperatoria en el càncer de recte en el nostre hospital.

Posteriorment s'incorporà al nostre hospital la Dra. Matilde Navarro i s'afegí el tractament de quimioteràpia, de manera concurrent, a la radioteràpia en el postoperatori.

Ja a principis dels anys 90, el Dr. J Martí, insistia en que la millor oferta terapèutica, en el càncer de recte, era la radioteràpia administrada en el preoperatori. En aquells moments, un dels grans problemes que teníem els serveis de radioteràpia del nostre país, pocs en quantitat i sense gran dotació, era la presència d'una llarga llista d'espera i des del punt de vista organitzatiu, era difícil posar en marxa un tractament, en que el primer acte terapèutic fos la radioteràpia, doncs s'havia de respondre a moltes necessitats de tractament en d'altres localitzacions tumorals. Però, no per això, el Dr. J Martí deixà d'insistir en que era una bona alternativa optar pel tractament preoperatori.

No va ser fins els anys 1993-1994 que vam començar a tractar algun pacient amb radioteràpia preoperatoria en el context de l'estudi aleatoritzat de l'EORTC 22921.

L'any 1994 vaig fer una petita estança en l'H MD Anderson de Houston i em va captivar l'assaig que portaven a terme, en el càncer de recte, de radioteràpia preoperatoria combinada amb 5fluorouracil en infusió contínua durant tota la radioteràpia. Quan vaig tornar a Barcelona la Dra. M Navarro em digué que disposàvem d'infusors portàtils de 5fluorouracil i que podíem posar en marxa un tractament similar (els resultats que s'anaven publicant d'aquell estudi eren molt bons i superiors a d'altres pautes terapèutiques més convencionals).

I vam començar a posar fil a l'agulla. I aquí està el resultat d'aquells esforços, neguits i il·lusions.

També vull dedicar el treball a una persona molt especial, el P Andreu Ginés Lila ofm conv. A ell li dec molt en el meu créixer i evolucionar com a persona. La seva dura malaltia i mort conseqüent coincidí en el temps que escrivia la tesi. Malgrat el seu sofriment i veure com fracassava el tractament proposat per la seva malaltia, mai deixà de motivar-me i animar-me a seguir endavant en el treball i l'estudi.

## AGRAIMENTS

Sóc molt conscient que aquest treball no s'hagués pogut portar a terme sense l'ajuda inestimable de tantes persones que em dedicaren temps i esforços. A tots ells el meu reconeixement i estima:

Per començar, els directors, els Drs. Josep Ramon Germà Lluch i Joan Pera Fàbregas. Han estat els veritables enginyers d'aquest treball: a partir d'unes dades estadístiques es va haver de construir tot un edifici argumental al voltant de la bonesa, o no, d'un tractament específic, en una malaltia determinada. Van haver de gastar força paciència, primer en llegir i rellegir els esborranys de l'estudi que els feia arribar; després, en convèncer-me que hi havia altres punts de vista a tenir en compte a l'hora de construir un bloc de raonaments, tant per la presentació de les dades com per a la discussió; finalment les seves aportacions en el conjunt del treball han estat decisives i molt valuoses.

El Dr. Eduard Jaurrieta Mas, tutor, que des de ben a l'inici, quan el treball només era un pàl·lid esbós de projecte, em mostrà tot el seu recolzament incondicional.

La Sra. Laura Pareja Fernández, estadística. Ha estat la druida en el laboratori dels números, les corbes de supervivència i els testos de significació. No va ser fàcil buscar la fórmula de la poció màgica on havien de quadrar totes les dades que s'havien anat recopilant. També va haver de treballar fort per fer que m'adonés de la força incontestable dels càlculs estadístics.

El Dr. Alfonso Osorio Gullón, cirurgià, que m'ajudà a posar ordre a tot el referent als procediments quirúrgics. Ell i els seus companys cirurgians han exercit de veritables bruixots en aquesta història: els pacients, després de rebre el tractament preoperatori, en un acte de veritable màgia, eren alliberats del seu mal.

La Dra. Fina Climent, patòloga, que em proporcionà totes les dades d'anatomia patològica i les fotografies, tant belles, del treball. Ella ens desvetllava els secrets que contenien les peces quirúrgiques i ens resolva els enigmes del perquè del comportament de certs tumors.

Les Dres. Cristina Picón Olmos i M<sup>a</sup> Cruz Lizuaín Arroyo, del Servei de Física Mèdica, que m'ajudaren a descriure el procés i em facilitaren les imatges de la

dosimetria. Han estat les artesanes de la feina minuciosa i imprescindible: d'elles depèn el sistema de manteniment de les unitats de radioteràpia i les dades dosimètriques de cada tractament.

El meu germà, Xavier, que tingué cura de les paraules i de les expressions de l'escrit. Tot es va anar fent entenedor sota el seu guiatge. Li va ser un gran repte haver de treballar amb un vocabulari, el mèdic, del tot aliè a la seva disciplina.

La Sra. Marta Ballart López, que s'encarregà de la transcripció del text i dels gràfics. D'ella sóc deutora pel que fa al disseny i a la forma final del document.

Tots els professionals del meu servei: metges, infermers, tècnics i administratius, ja que la seva aportació al present treball ha estat decisiva i imprescindible.

## **INTRODUCCIÓ**



## **ANATOMIA DEL RECTE**

El recte és el segment terminal del budell gruixut i té una longitud aproximada de 16 cm i pot ser dividit en tres seccions seguint les vàlvules de Houston (són plecs falciformes horitzontals, formats de mucosa, submucosa i alguns feixos de musculatura circular). Hi han dues vàlvules en el costat E (la superior i la inferior) i una a la D que és la mitjana. La vàlvula mitjana és la més prominent; per sota d'aquesta el recte s'expandeix i forma l'ampolla rectal.

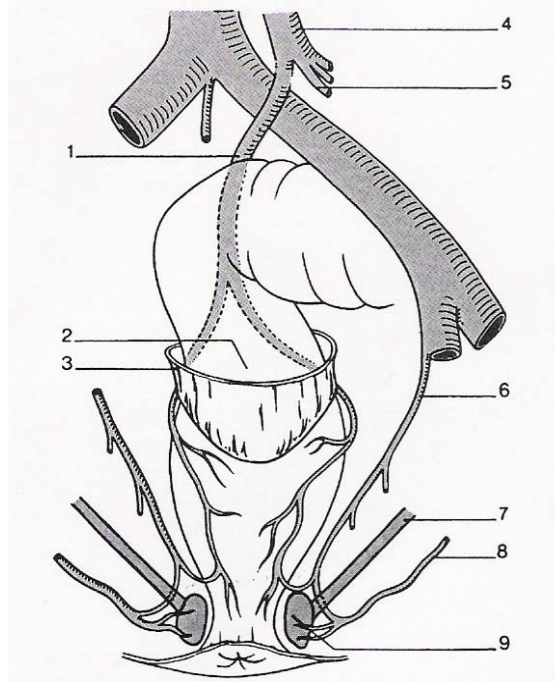
El mesorrecte està constituït pel greix ric en limfàtics que envolta el recte. Està especialment desenvolupat cap enrera i els costats. Té una envoltura fina però individualitzable que és la làmina visceral de la fàscia pèlvica o rectal. Les parets pèlviques estan recobertes per la làmina parietal d'aquesta fàscia que per darrera es correspon a la fàscia presacra. A l'alçada de la quarta vèrtebra sacra, la làmina presacra es fusiona amb la làmina visceral que envolta el mesorrecte.

El recte està parcialment recobert de peritoneu. Aquest cobreix la part anterior de l'ampolla rectal fins el fons de sac de Douglas i ascendeix seguint les bandes laterals i es reflecteix lateralment sobre la paret pelviana i constitueix els recessos pararectals de Waldeyer. La reflexió peritoneal està localitzada a nivell de la vàlvula mitjana que està a uns 10-12 cm del marge anal. És important recordar la distància fins la reflexió peritoneal, doncs per sobre d'aquesta, (el terç superior del recte) el recte està dins la cavitat peritoneal lliure.

Per sota el peritoneu pèlvic, el recte es relaciona amb el sacre ajustant-se a la seva corbatura. Anteriorment al recte, en la dona, hi ha la vagina i en l'home, la bufeta urinària, les vesícules seminals, la glàndula prostàtica i la uretra.

El recte finalitza en la línia pectínea i s'entra en el canal anal.

El recte està irrigat per tres artèries hemorroïdals. L'artèria hemorroïdal superior que és la branca més inferior de l'artèria mesentèrica inferior. Les artèries hemorroïdals mitjana i inferior provenen de l'artèria ilíaca interna (l'artèria hemorroïdal mitjana només està ben desenvolupada en el 25% de les persones).



**Distribució arterial**

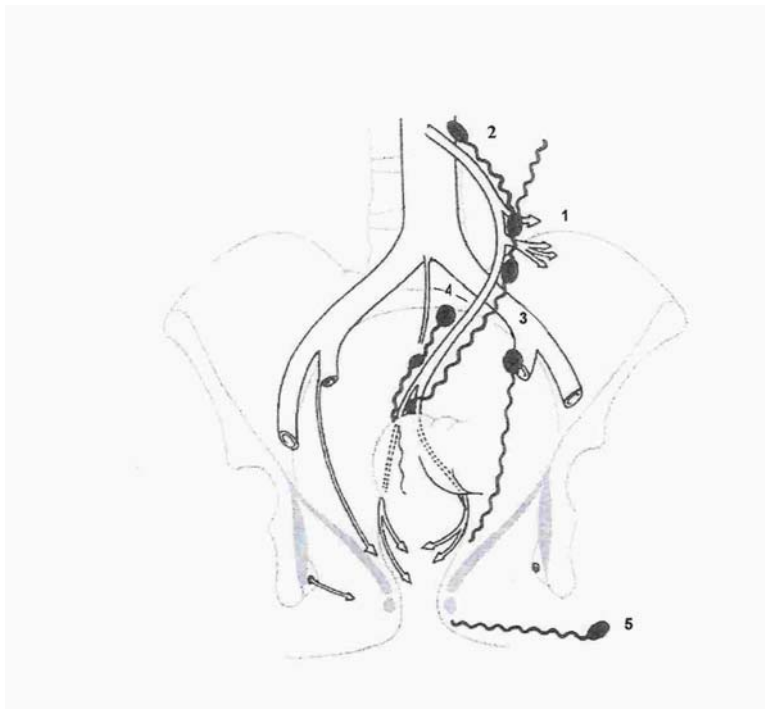
1. Artèria hemorroïdal superior
2. Recte
3. Peritoneu rectal
4. Artèria mesentèrica inferior
5. Artèria sigmoïdea
6. Artèria hemorroïdal mitjana
7. Elevador de l'anús
8. Artèria hemorroïdal inferior
9. Esfínter anal

El flux venós del terç superior i mig del recte va a parar a la vena mesentèrica inferior i, des d'allí, al sistema portal. El terç inferior té un sistema dual de drenatge, per una part va al sistema portal a través de la vena hemorroïdal superior i cap a la vena cava inferior a través de les venes hemorroïdals mitjanes. Això explica el patró dominant de metàstasis hepàtiques en la malaltia disseminada, però els tumors del terç inferior del recte poden metastatitzar primàriament en el pulmó.

La major part del drenatge limfàtic del recte va pel sistema hemorroïdal superior que transcorre conjuntament amb l'artèria mesentèrica inferior (encara que una petita part d'aquest va junt a la vena mesentèrica inferior i, des d'allí, als ganglis de la porta). Els ganglis pararectals, per sobre de la vàlvula mitjana rectal drenen, exclusivament, cap al sistema hemorroïdal superior. Per sota d'aquest nivell (aproximadament als 7-8 cm des del marge anal) alguns limfàtics passen al sistema hemorroïdal mitjà, fosa obturatriu, ganglis hipogàstrics i ganglis ilíacs interns i comuns. Alguns canals posteriors van als ganglis sacres laterals i, des d'allí, als ganglis del promontori.

En les dones hi ha limfàtics en l'envà recte-vaginal i en els homes al llarg de la fàscia de Denonvilliers.

El drenatge limfàtic de la part baixa del canal anal, per sota de la línia pectínea, és principalment cap els ganglis inguinals superficials.

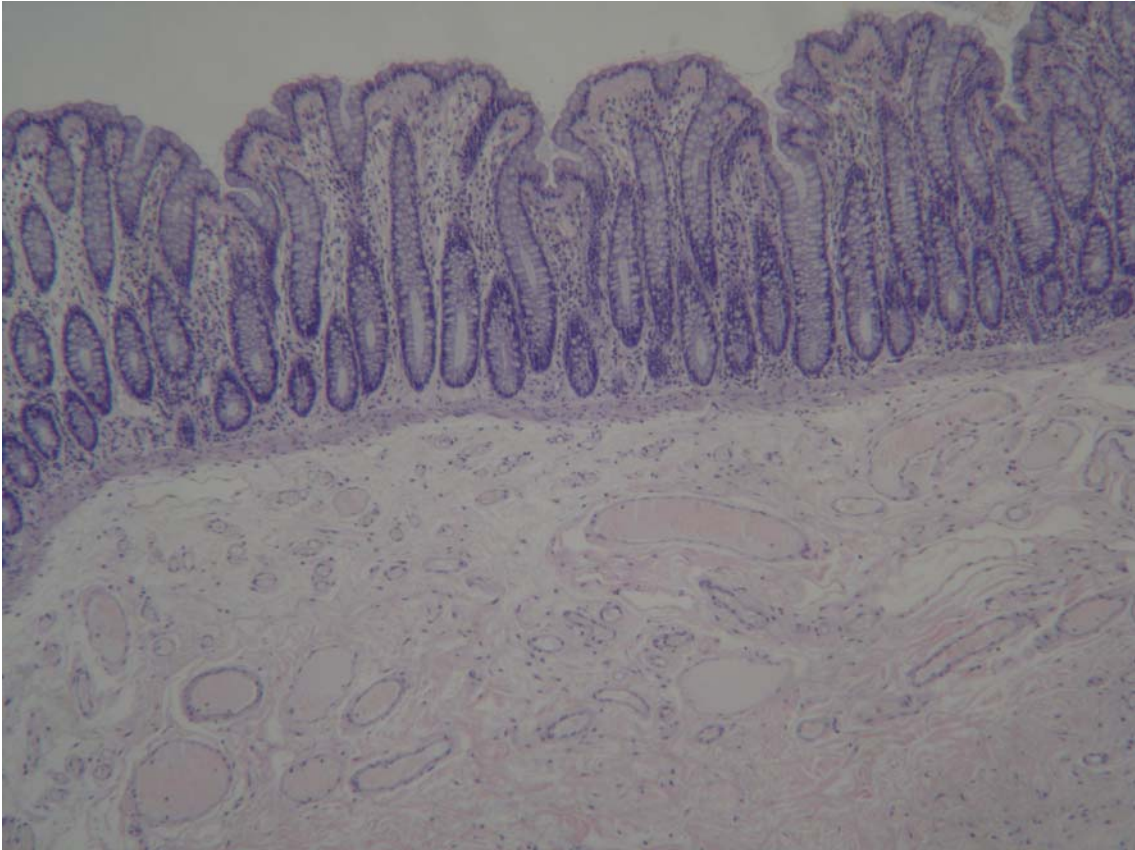


#### Drenatge limfàtic del recte

1. Sistema hemorroïdal superior
2. Gangli preaòrtic
3. Sistema hemorroïdal mitjà (gangli hipogàstric
4. Ganglis del promontori i presacres
5. Gangli inguinal

## **HISTOLOGIA**

La paret del còlon està formada per les següents capes: la mucosa, submucosa, muscular i serosa. En la part inferior del recte, per sota de la reflexió peritoneal, la serosa no hi és present, però hi ha una generosa capa de greix que s'adhereix a la capa muscular.



Mucosa rectal normal

El gruix de la mucosa està format per llargues i rectes glàndules tubulars. Aquestes glàndules són les criptes de Lieberkühn. La superfície de l'epiteli està format, primàriament, d'altres cèl·lules columnars. Les cèl·lules en la base de les criptes són més indiferenciades i amb múltiples mitosis. S'estan dividint ràpidament per reemplaçar les cèl·lules constantment exfoliades de la superfície. La làmina pròpia s'estén entre les glàndules i és delicada ja que els túbuls estan estretament agrupats.

La muscularis mucosa consisteix en una capa muscular interna circular i un altra externa longitudinal de múscul llis. La base de les criptes de Lieberkühn reposen sobre la muscularis mucosa.

Els limfàtics que acompanyen la muscularis mucosa no penetren la làmina pròpia o l'epiteli de la mucosa.

La submucosa està formada per teixit connectiu lax.

La capa muscular pròpia s'ordena en dues capes: una interna circular i una externa longitudinal.

L'anatomia vascular de la paret del còlon té una distribució circular. Els limfàtics transcorren circularment en la submucosa i després penetren radialment en el múscul circular intern. Entre les dues capes musculars hi ha nous canals limfàtics circulars. Aquests drenen a través del múscul longitudinal, cap els ganglis limfàtics paracòlics i epicòlics. El fet que el drenatge limfàtic del còlon sigui de distribució circular explica el creixement anular de la majoria de tumors d'aquesta localització.

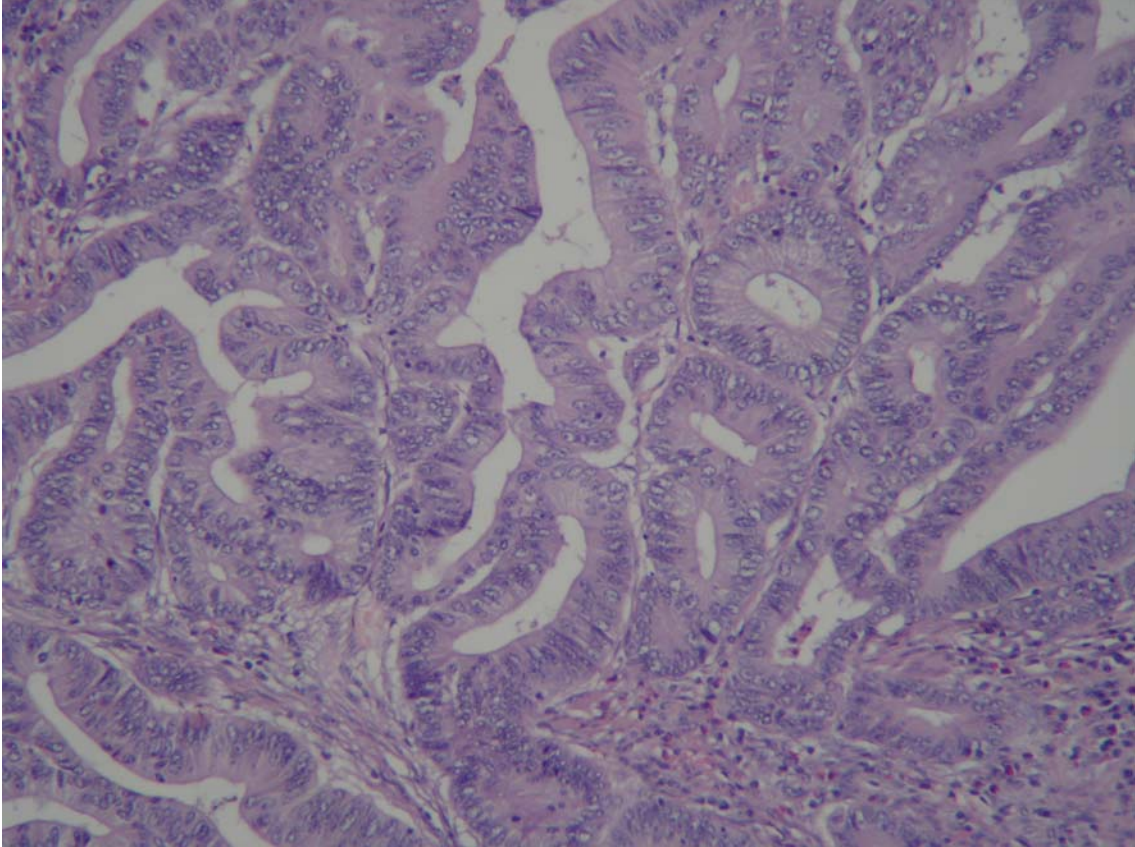
## **ANATOMIA PATOLÒGICA**

Tipus histològics:

- Adenocarcinoma
- Carcinoma medul·lar
- Adenocarcinoma mucinós
- Carcinoma amb cèl·lules en anell de segell
- Carcinoma escamós
- Carcinoma adenoescamós
- Carcinoma de cèl·lules petites
- Carcinoma indiferenciat

La gran majoria dels tumors epitelials malignes del budell gruixut són adenocarcinomes. En els adenocarcinomes clàssics les cèl·lules són columnars o cuboides i presenten diferenciació glandular. L'estroma és escàs en les lesions polipoidees i abundant en les estenossants. Els adenocarcinomes es classifiquen, histològicament, segons el grau de diferenciació o la seva aparença maligna, i

actualment, es prefereix agrupar-los en 2 graus: els de baix grau (ben i moderadament diferenciats), que és la forma més freqüent de presentació i els d'alt grau (pobrament diferenciats i indiferenciats) de presentació més rara.



Adenocarcinoma clàssic: proliferació epitelial maligna constituïda per glàndules d'estructura tubular que s'anastomosen entre si i infiltren l'estroma

El carcinoma medul·lar és una variant rara, caracteritzada per llençols de cèl·lules malignes de mides variables amb un citoplasma granular eosinòfil, un nucli hipercromàtic i prominents nucleols, acompanyades d'un marcat infiltrat inflamatori limfocitari. L'aparença és de tumor indiferenciat però el pronòstic és més favorable quan es compara als carcinomes pobrament diferenciats o indiferenciats.

L'adenocarcinoma mucinos o col·loide, posseeix la mateixa estructura bàsica de l'adenocarcinoma, però presenta gran quantitat de moc extracel·lular. Per definició, en l'adenocarcinoma mucinos, els focus de mucina constitueixen, almenys, la meitat de la massa tumoral.



La supervivència dels pacients amb tumors mucinosos és inferior a la dels pacients amb tumors no mucinosos, estadificació per estadificació.

L'adenocarcinoma de cèl·lules en anell de segell és un tumor productor de mucina en el que, la major part d'aquesta, roman a l'interior de la cèl·lula. Això fa que el nucli sigui desplaçat cap a un extrem de la cèl·lula, adoptant, d'aquesta manera, l'aspecte d'un anell de segell. És una forma rara de tumor colorrectal. El tumor creix de manera difusa amb poca o rara formació glandular. El patró de disseminació predominant, en aquest tipus de tumor, és en forma de disseminació peritoneal i el pronòstic és extremadament pobre.

El carcinoma amb diferenciació escamosa és més comú en les neoplàsies cecals, encara que poden ser vistos en qualsevol àrea del budell gruixut. Gairebé sempre, el component escamós s'associa amb elements glandulars (carcinoma adenoescamós), però ocasionalment es pot veure en forma pura (carcinoma de cèl·lules escamoses). Hom creu que els tumors escamosos creixen a partir d'àrees de diferenciació escamosa dels pòlips adenomatosos preexistents.

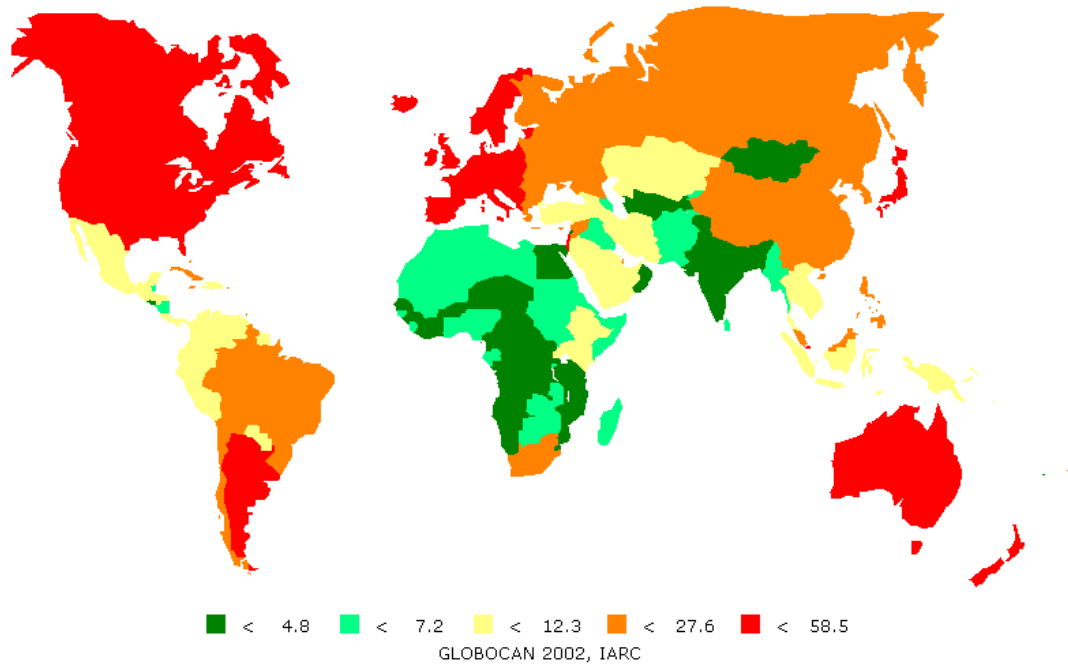
El carcinoma de cèl·lules petites té l'aparença microscòpica similar a l'homònim pulmonar: està compost de petites cèl·lules rodones, ovals o en forma de fus, amb un nucli prominent i escàs citoplasma. Podem identificar nombroses mitosis atípiques. La majoria dels tumors d'aquest tipus histològic, en el budell gruixut, es localitzen en el còlon dret; la presentació d'aquest tipus de tumor en el recte és pràcticament anecdòtica.

El carcinoma indiferenciat és un tumor maligne sòlid que no presenta cap característica histològica dels tumors abans esmentats.

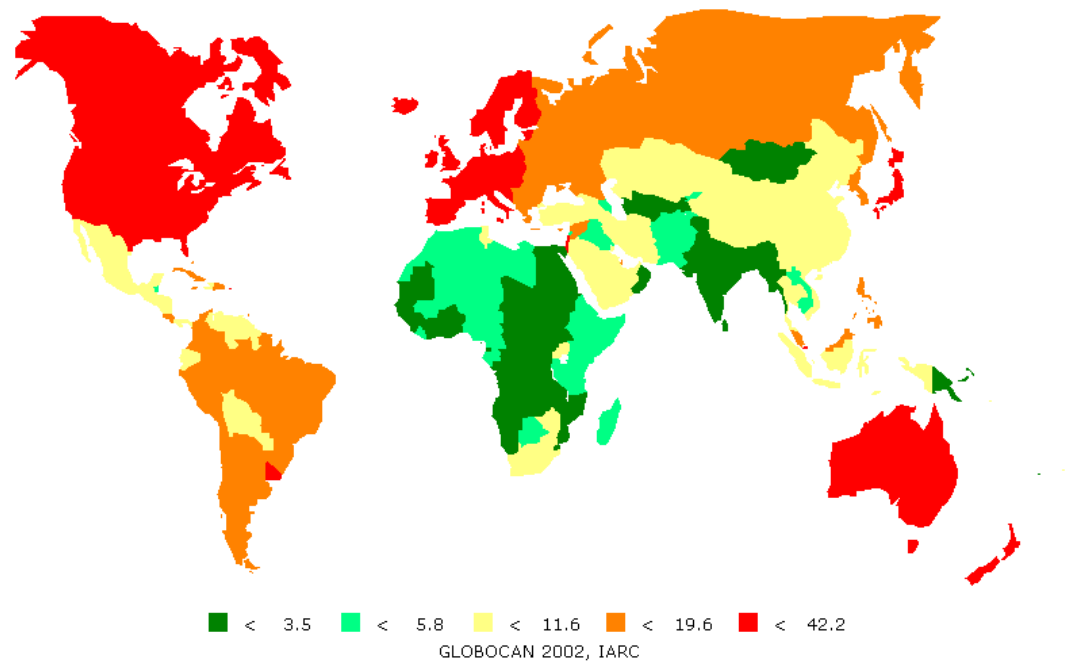
De manera convencional, els carcinomes amb cèl·lules en anell de segell, els de cèl·lula petita i els indiferenciats, es classifiquen com d'alt grau.

# INCIDÈNCIA I MORTALITAT

Colon and rectum, Males  
Age-Standardized incidence rate per 100,000



Colon and rectum, Females  
Age-Standardized incidence rate per 100,000



Ferlay 2004



Com es pot veure en el gràfic d'incidència del càncer colorectal en el món, segons dades de l'any 2002, és una malaltia de països desenvolupats. El càncer colorectal s'ha associat, freqüentment, a factors dietètics, sedentarisme i obesitat. El consum de greix animal i carn representen factors de risc, mentre que el consum de fruita i verdura fresca i aliments rics en fibra són factors protectors. Els països que, progressivament, s'incorporen als nivells de desenvolupament i als models alimentaris dels països desenvolupats occidentals, observen com les taxes d'incidència d'aquests càncers augmenten (Borràs 1997).

Les xifres que disposem del nostre país, no separen el càncer de recte del de còlon, encara que és sabut que, aproximadament, una tercera part dels càncers colorectals, estan adscrits al recte (International Agency for Research on Cancer 2002, Martí-Ragué 2004, Brenner 2005).

La incidència del càncer colorrectal a Catalunya és de 3.700 cassos l'any, segons l'estimació feta per González i col. (2005), amb dades basades en el Registre de Càncer de Tarragona i Girona i del Registre de Mortalitat del Departament de Salut de Catalunya; el període estudiat és entre els anys 1998-2001. La probabilitat de desenvolupar un càncer colorectal en el baró és del 5.4% i en la dona del 5.8%. Això significa que la probabilitat de desenvolupar un càncer colorectal ocupa el segon lloc, tant en els homes, després del de pulmó, com en les dones, després del de la mama. La probabilitat de morir per un càncer colorectal és del 3.6% en els homes i del 2.9% en les dones.

En un article publicat recentment (Brenner 2005), sobre supervivència y càncer en Alemanya, els autors descriuen un augment de la supervivència pel càncer de recte entre els anys 2000-2002, respecte el període 1990-1992: la supervivència passa del 44.3% al 53.7%. Aquest increment en la supervivència s'atribueix tant a progressos en el tractament, com també en programes de detecció precoç. En un estudi realitzat en el nostre hospital sobre pacients tractats de tumors de colon i recte, la supervivència va ser del 54.8%, en els pacients tractats l'any 1996 i del 73.7% en els pacients tractats l'any 2000 (dades no publicades).

## **HISTÒRIA NATURAL**

Hi han moltes evidències que suggereixen que el càncer colorrectal s'origina sobre pòlips benignes preexistents en la mucosa colònica. El nombre relatiu de càncers que procedeixen de pòlips vellosos, adenomatosos o d'histologia intermèdia no és conegut, però sembla que el potencial de transformació maligna dels pòlips vellosos és 10 vegades superior i el del grup intermig 6.7 vegades superior al dels pòlips adenomatosos (Muto 1975).

Diversos autors han estudiat el temps de doblatge del càncer colorrectal i han conclòs que és al voltant dels 620 dies (Spratt 1961, Weling 1963). Per tant, sembla que els tumors d'aquesta localització creixen lentament i han passat un llarg període de temps de creixement silent abans no puguin tenir una grandària suficient per a donar clínica. De totes maneres aquest temps de doblatge de les cèl·lules tumorals depèn del grau de diferenciació tumoral, essent més curt en les lesions més indiferenciades.

Per altra part, s'ha documentat, que la taxa de creixement de les metàstasis pulmonars i hepàtiques és molt més ràpida, essent entre 5 i 10 cops més veloç que la del tumor primari (Wellin 1963, Finlay 1982, Havelaar 1984).

Quant al creixement i la disseminació del càncer rectal ens basarem en les hipòtesis del Dr. Cuthbert E Dukes, patòleg del St. Mark's Hospital de Londres (1940):

Primera hipòtesi: el càncer de recte progressa localment, envaint des de la mucosa en profunditat dins la paret del budell. Les metàstasis limfàtiques i hematògenes rarament es troben abans que el tumor hagi penetrat, a través de la capa muscular pròpia, dins els teixits extrarrectals. Una excepció la trobem en els tumors indiferenciats que poden metastatitzar precoçment, abans de la invasió en profunditat del tumor.

Les lesions tenen tendència a afectar el budell de manera circumferencial més que longitudinal, consegüentment, els tumors tendeixen a provocar estenosis a la llum del budell. La disseminació longitudinal es presenta en els tumors avançats, doncs, té lloc, a través dels limfàtics de la subserosa i del greix perirectal.

El fet que el creixement dels tumors de recte sigui, sobretot, circumferencial més que no longitudinal és important a l'hora de decidir la intervenció quirúrgica més adient en cada cas, ja que això permet establir un marge de seguretat distal en les reseccions anterior baixes de recte. De manera convencional es va establir com a marge òptim el de 5 cm per sota del límit macroscòpic de la tumoració, però actualment, diversos autors troben suficient, un marge quirúrgic molt més petit que per a la majoria de tumors rectals podria ser de 2 cm o fins i tot menor (Heald 1982, Williams 1983, Shirouzu 1995, Mohiuddin 1998, Bokey 1999, Francois 1999, Zhao 2005).

Clàssicament, des de Miles, es pensava que, en els tumors del terç inferior del recte, els músculs elevadors, el greix isquiorectal i fins i tot la pell perineal s'havien de considerar com a "teixits altament perillosos" i que havien de ser extirpats amb l'amputació abdòmino-perineal.

Heald i col. (1997), van revisar els resultats terapèutics de 136 pacients amb tumors de recte a menys de 5 cm del marge anal, amb una mitjana de seguiment de 7.7 anys. En un 77% de les intervencions es va practicar una resecció anterior i en el 23% restant es practicà una amputació abdòmino-perineal. La taxa de recidives locals en els pacients amb una resecció anterior va ser de l'1% i del 33% en els pacients tractats amb una amputació abdòmino-perineal.

La taxa de recurrència local de l'1% després d'una resecció anterior, desdium que els "teixits altament perillosos" siguin la causa de la disseminació tumoral. Al contrari, tenint en compte això i, l'alta taxa de recurrència observada, després d'una amputació abdòmino-perineal, es podria deduir que moltes, sinó totes les recurrències perineals poden ser produïdes per la manipulació quirúrgica, precisament en violar el sòl pèlvic al practicar una cirurgia d'amputació anal.

Segona hipòtesi de Dukes: la disseminació limfàtica en el càncer rectal és lenta, ordenada i predible. Els primers ganglis a afectar-se són els situats en els teixits perirectals. Posteriorment s'afectaran els ganglis que acompanyen els vasos hemorroïdals superiors. Una excepció a aquesta segona hipòtesi de Dukes és, quan es presenten metastasis limfàtiques retrògrades atípiques degudes a un bloqueig dels limfàtics per la invasió d'aquests per tumor. Quan

això ocorre, la interconnexió dels canals limfàtics permet que s'afectin limfàtics relativament llunyans del tumor primari.

El major sistema de drenatge del recte és a través del sistema hemorroïdal superior però, no s'ha d'oblidar, que també hi ha un drenatge lateral cap al sistema hemorroïdal mitjà, sobretot en tumors rectals baixos i, especialment, si hi ha disseminació limfàtica retrògrada per bloqueig tumoral

La incidència de metàstasis limfàtiques s'incrementa amb la penetració del tumor dins la paret del budell. Quan el tumor està limitat a la submucosa i muscular pròpia s'ha descrit una incidència de metàstasis limfàtiques en el 13% dels casos i puja al 50% quan el tumor ha penetrat més enllà de la capa muscular pròpia (Grinnell 1962).

De totes maneres, més recentment i, com a toc d'alerta, s'ha trobat que el nombre de ganglis afectats depèn, també, del nombre de ganglis analitzats en l'espècimen quirúrgic. En els T3 s'ha trobat un 22% d'afectació ganglionar si s'analitzen menys de 15 ganglis però puja al 85% si en l'espècimen es troben més de 15 ganglis (Goldstein 2002). I, el més important de tot, és que el nombre de ganglis analitzats de la peça quirúrgica té una implicació pronòstica, doncs afecta la supervivència, fins i tot en pacients amb ganglis negatius (Le Voyer 2003).

Com s'ha comentat, la disseminació limfàtica del càncer de recte, normalment, segueix una ruta anatòmica des de la proximitat del tumor fins a la distància, seguint els principals vasos del recte. Els limfàtics presents en el mesorecte són, per tant, els primers i els més freqüentment afectats quan té lloc la disseminació ganglionar.

Després que Heald i col. reduïssin, d'una manera dràstica, la incidència de les recidives locals amb la tècnica quirúrgica de la resecció total del mesorecte, molts estudis s'han adreçat a conèixer el grau i tipus d'afectació tumoral en aquest indret anatòmic.

En aquests estudis s'ha trobat una àmplia variabilitat en la incidència d'afectació del mesorecte (des del 27% al 83%), però el més important és que un nombre no despreciable de pacients presenten una disseminació tumoral en el mesorecte distal (des del 6% al 35%). El teixit tumoral en el mesorecte distal i no extirpat en el moment de la cirurgia seria la causa de l'alta incidència de les recidives locals en els pacients intervinguts amb la cirurgia convencional (Heald

1982, Scott 1995, Lopez-Kostner 1998, Tocchi 2001, Ono 2002, Wang 2005, Zhao 2005).

La disseminació en el mesorecte distal sembla que va lligada als estadis avançats de la malaltia: Zhao i col. (2005) van trobar que els pacients amb disseminació distal del mesorecte presentaven una incidència significativament més alta d'afectació ganglionar que els pacients que no la presentaven ( $p=0.043$ ).

Els mateixos autors van notar que la màxima extensió distal de la disseminació mesorectal era de 36 mm. Reynolds i col. (1996) per la seva part van descriure un dipòsit discontinu a 5 cm per sota del tumor primari. La distància de 5 cm deu ser l'extensió més gran microscòpica de la que es tingui coneixement.

Zhao i col. (2005) també van estudiar la disseminació tumoral intramural en el recte a nivell de la tumoració primària per sota del límit inferior macroscòpic. Van trobar que la freqüència i l'extensió de la disseminació distal intramural era inferior que la disseminació distal del mesorecte: era rar trobar una disseminació intramural distal de més d'1 cm.

Tenint en compte els dos tipus de disseminació distal (a nivell del mesorecte i a nivell rectal), els autors proposen que una cirurgia amb un marge distal a nivell rectal d'1.5 cm i de 4 cm a nivell del mesorecte podria ser adequada en una cirurgia conservadora d'esfínter en el recte distal (sobre el límit de resecció distal veure també l'apartat anterior).

Tercera hipòtesi de Dukes: relaciona el grau histològic de diferenciació cel·lular i el ritme de creixement del tumor i troba una gran correlació entre el grau histològic, l'extensió del creixement local, la incidència de metàstasis limfàtiques i la incidència de disseminació venosa.

Aquesta relació entre el grau histològic i el patró de creixement local i que també influencia la presència de malaltia a distància és confirmada per estudis més recents (Tepper 2001) i té repercussió en la supervivència.

Finalment el tumor de recte que ha travessat tota la paret pot envair estructures i òrgans veïns.

Una altra via de disseminació és a través de la implantació de cèl·lules tumorals exfoliades del tumor primari. La manipulació quirúrgica podria jugar un paper important en aquest fenomen. Les implantacions es podrien originar a partir de cèl·lules tumorals existents en la llum del budell, a partir de cèl·lules en els canals limfàtics o les existents en la superfície serosa en el cas que el tumor hagués penetrat tota la paret intestinal. Exemples d'implantació tumoral poden ser les que s'observen a nivell de l'anastomosi colorectal o a nivell de la incisió abdominal o perineal o en el lloc de la colostomia.

Aproximadament un 35% dels pacients diagnosticats d'un tumor colorectal es presenten amb metàstasis a distància (Griffin 1987). El lloc més comú d'afectació metastàsica és el fetge, encara que també es poden observar en el pulmó. És ben rar observar dipòsits tumorals en altres localitzacions en l'absència de metàstasis en el fetge o pulmó. Aparentment, la progressió de les metàstasis visceral és ben ordenada en aquesta malaltia, d'igual manera que la disseminació ganglionar.

El fet que la primera localització de les metàstasis visceral sigui al fetge i al pulmó reflecteix la xarxa dual de disseminació hematògena del càncer de recte: per una part, a través de la vena hemorroïdal superior que drena al fetge i en el recte inferior existeix el drenatge cap a les venes hemorroïdals mitjanes que van a la cava inferior i d'allí al pulmó.

La incidència de metàstasis a distància s'incrementa en els tumors primaris més avançats, quan hi ha presents metàstasis ganglionars i en els pacients amb tumors més indiferenciats. Hi ha una bona corelació entre les troballes histopatològiques d'invasió venosa i la presència de metàstasis visceral.

## **PATRONS DE FRACÀS DESPRÉS DE LA CIRURGIA**

El primer gran problema que va haver de resoldre la societat científica quan va encarar el tractament del càncer de recte, va ser l'alta incidència de recidives locals, fins i tot en els pacients en que la cirurgia havia estat òptima, segons els estàndards de l'època. La recurrència local era el patró dominant de fracàs de la terapèutica, amb tot el que comportava de disminució de la qualitat de vida del

pacient per la dificultat de controlar la simptomatologia provocada en aquesta situació.

Els resultats publicats d'estudis aleatoritzats en que hi havia una branca de cirurgia sola, incloent els estudis de radioteràpia preoperatòria, on no hi havia una selecció prèvia de pacients, segons l'estadificació, es descrivia una taxa de recidiva local d'entre el 20 i 46% (GITSG 1985, Gerard 1985, Horn 1990, Marsh PJ 1994, Cedermark 1995, Köckerling 1998, Fisher 1998, Martling 2001).

La causa d'aquesta alta incidència de fracàs local s'atribuïa a la disseminació de teixit tumoral que es produïa en el moment de la cirurgia.

Quirke i col. (1986) van demostrar que el fracàs local, en pacients amb una resecció convencional d'un tumor de recte, estava relacionat amb l'afectació microscòpica del marge de resecció circumferencial (lateral, radial, en profunditat, o del mesorecte). El 85% dels pacients amb un marge de resecció afectat, van desenvolupar una recurrència local, comparat al 3% dels pacients amb un marge negatiu. La recurrència local estava associada als estadis avançats de la malaltia ( $p=0.001$ ), a una disminució del grau de diferenciació tumoral ( $p<0.005$ ) i al patró histològic de marge invasor ( $p<0.05$ ). Els autors ja van preveure que la taxa de recurrència local podria disminuir amb la nova tècnica quirúrgica que s'anava implantant, la resecció total del mesorecte (RTM).

Més tard, amb les dades ja aportades per aquesta tècnica quirúrgica, s'ha constatat que les altes taxes de recidiva local observades amb les tècniques quirúrgiques convencionals, estaven relacionades amb el resultat de deixar restes del mesorecte en la pelvis.

La taxa de recaiguda a distància tampoc és despreciable, i ha variat poc en el temps i està al voltant del 30% (GITSG 1985, Köckerling 1998, Willet 1999). La disseminació a distància emergeix, com a problema real, un cop s'ha aconseguit un millor control local de la malaltia amb els avenços de la cirurgia i afegint tractaments adjuvants a aquesta. Com hem comentat anteriorment, la localització més freqüent d'afectació metastàsica és a nivell hepàtic, seguida d'afectació pulmonar; la disseminació en d'altres òrgans sense afectació hepàtica o pulmonar és rara.

La incidència d'afectació peritoneal en el càncer de recte és quasi inexistent per la seva relació anatòmica amb el peritoneu (només el terç superior del recte és intraperitoneal).

## **FACTORS PRONÒSTICS**

Gunderson i col. (2004) van estudiar l'impacte de l'estadificació en la supervivència i en la taxa de recaigudes en el càncer de recte, basant-se en els resultats de 5 estudis fase III americans. En aquest estudi es va posar de manifest que en incrementar-se el grau d'infiltració del tumor en la paret del recte (T) augmentava la taxa de recurrències i empitjorava la supervivència. També, dins de cada T, subestadificant en base al grau d'afectació ganglionar (N0, N1 i N2) hi havia una progressiva disminució de la supervivència global, lliure de malaltia i un increment de la taxa de recidives locals i a distància. L'afectació ganglionar per sí sola no determinava les taxes de recidiva o la supervivència.

D'aquesta anàlisi, els pacients se separaven en quatre grups de risc:

<b>Risc</b>	<b>TNM</b>	<b>Supervivència 5 anys</b>
Baix risc	T1-2N0	90%
Risc mitjà	T1-2/N1; T3N0	75-79%
Risc moderadament alt	T1-2/N2; T3N1; T4N0	60-67%
Risc alt	T3/N2; T4/N1; T4/N2	37-44%

A conclusions similars van arribar els autors (Greene 2004) després d'una anàlisi dels resultats terapèutics sobre 5.987 pacients del National Cancer Data Base americana: en l'estadi III (ganglis positius) hi havia diferències pronòstiques, depenent del grau d'infiltració tumoral dins la paret rectal i del grau d'afectació ganglionar.



Dividien l'estadi III en tres subgrups:

<b>Subestadificació</b>	<b>TNM</b>	<b>Supervivència 5 anys</b>
IIIA	T1-2/N1	55.1%
IIIB	T3-4/N1	35.3%
IIIC	T1-4/N2	24.5%

En l'estudi multivariant van trobar 4 variables que s'associaven als resultats terapèutics i que en ordre descendent, es relacionaven amb la supervivència: subgrups dins l'estadi III, edat del pacient, grau tumoral i modalitat de tractament. Els subgrups de l'estadi III discriminaven, fortament, la supervivència amb un "hazard ratio" d'1.7 i 2.4 en els estadis IIIB i IIIC respectivament, quan aquests pacients eren comparats amb els de l'estadi IIIA. L'edat del pacient podia ser considerada com una representació aproximada de les condicions de comorbiditat. Els tumors d'alt grau s'associaven amb un increment de l'estadificació en el moment del diagnòstic. El tractament en l'estadi III del càncer de recte mostrava que la combinació de cirurgia seguida de RT i QT aconseguia millors resultats terapèutics que quan, només, es realitzava la resecció quirúrgica. I el benefici del tractament combinat s'observava en tots els subgrups de l'estadi III.

Per altra banda, característiques histopatològiques, com la invasió limfovascular i perineural, també han estat reconegudes com a factors adversos en relació al pronòstic (Hermanek 1989, Minsky 1989). Més recentment, autors com Ruo i col. (2002) i Chan i col. (2005) ho ratifiquen i troben un risc de recurrència 4 vegades superior, en els pacients que presenten aquestes troballes patològiques, respecte els que no les presenten.

A part del que hem anat anomenant fins aquí, no s'ha demostrat que cap altre factor clínic o patològic, en el càncer de recte, tingui una clara significació pronòstica. El grau de diferenciació histològic no figura com a tal, primer, perquè la gran majoria de tumors rectals són ben o moderadament diferenciats, i per altra part, tal com ha estat comentat anteriorment, els tumors d'alt grau de diferenciació es presenten en els estadis avançats de la malaltia.

## **BASES MOLECULARS DEL CÀNCER COLORECTAL**

Fins aquí hem descrit els aspectes clínics del càncer colorectal, però això només és la part visible d'una sèrie de canvis que es produeixen a nivell molecular. Hi ha un bastíssim camp de coneixement sobre els canvis que porten a la transformació maligna de l'epiteli colònic. Entrar en ell pot explicar-nos els diferents comportaments en tumors amb factors pronòstics semblants o fins i tot pot brindar-nos l'oportunitat de revertir el procés maligne.

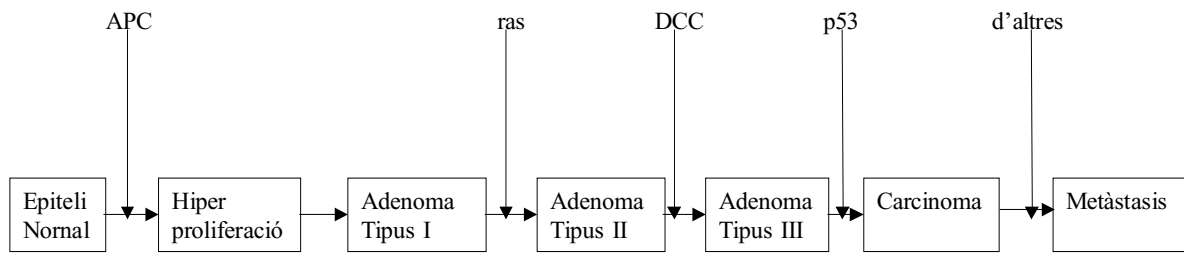
Farem una molt breu aproximació sobre el que es coneix, referent als mecanismes de producció del càncer colorectal.

### **CARCINOGENÈSI COLORECTAL**

Hem comentat que el càncer colorrectal s'origina sobre adenomes benignes preexistents en la mucosa colònica. Aquests adenomes progressen, augmentant de mida i amb canvis en l'epiteli fins l'aparició de displàsia i posteriorment carcinoma.

Les principals lesions genètiques implicades en el desenvolupament del càncer colorectal han estat identificades i descrites:

- La inestabilitat genètica és un tret comú d'aquests tumors. En la majoria d'ells es posa de manifest mitjançant l'aneuploidia i la pèrdua al·lèlica.
- Els càncers colorectals contenen nombroses mutacions, moltes de les quals són necessàries per a que es produeixi una transformació maligna completa i per la producció de metàstasis.
- Les mutacions i la hipometilació de l'APC (gen de la poliposi adenomatosa colònica) acostumen a produir-se de manera precoç en els adenomes petits. Les mutacions ras i DCC (gen delectat en el càncer de còlon) són més tardanes i apareixen en els adenomes grans i displàsics; les mutacions p53 acostumen a ser més tardanes, ja que apareixen en el període de transició cap a carcinoma. De totes maneres, aquesta classificació és del tot estadística i pot variar, excepte en el cas de la inactivació del gen de la APC que es produeix, sempre, en una fase precoç de la seqüència.



Hi ha dues vies de transformació maligna, una és la vehiculitzada pels oncogenes i pels gens supressors de tumors (suposa més del 80% de tots els tumors colorectals). Es caracteritza per la presència d'alteracions al·lèliques, com la pèrdua d'aquests, amplificacions cromosòmiques i translocacions. La pèrdua de material cromosòmic pot ser important i, quan es mostra una pèrdua al·lèlica massiva, el pronòstic és més desfavorable.

Les pèrdues més freqüents es produeixen en: 18q i 17p (perduts en, aproximadament, el 75-80%), 8p (50%), 1q, 4p, 5q, 6p, 6q, 9q, 18p i 22q (25-50%).

Hi ha un altra via de transformació maligna i els responsables en són els gens associats a mecanismes de reparació de l'ADN. En aquests cas es produeixen mutacions somàtiques amb la inactivació dels dos al·lells d'un gen encarregat de la reparació dels errors de l'ADN, i donen lloc a variacions en la llargada de les seqüències curtes de les bases de l'ADN, anomenats microsatèl·lits. Els tumors que sorgeixen per l'activació d'aquesta segona via tenen un millor pronòstic global.

Per això, és important un coneixement exacte de les característiques mol·leculars del càncer colorectal ja que, pot proporcionar una important informació de caràcter pronòstic i pot permetre adoptar diferents opcions terapèutiques.

## **GENS SUPRESSORS DE TUMORS**

### **17p (p53)**

La regió, comunament delecionada del cromosoma 17 correspon al gen p53. L'al·lel no delecionat del mateix cromosoma està mutat en la majoria dels casos. Les mutacions no són freqüents en tumors o pòlips sense delecio del 17p.

El p53 és un gen supressor tumoral i produeix una proteïna que manté la integritat genètica, i deté el cicle cel·lular quan es produeix un dany sobre l'ADN. Provoca un bloqueig en la fase G1 i una apoptosi; també regula la transició G2/M. Quan es produeixen danys en l'ADN, s'incrementa l'expressió del p53 i la cèl·lula no passa a la fase S ni tampoc es produeix la replicació de l'ADN. Una cèl·lula amb una expressió molt elevada del gen p53, o bé es para en la fase G1 i, en aquest temps repara el seu ADN, o bé sofreix una apoptosi. S'ha comprovat que el gen p53 roman inactiu, a causa de mutacions somàtiques, en un 50% dels tumors humans i entre el 50-80% dels tumors colorectals.

Existeixen discrepàncies quan es correlaciona la presència del p53 mutat amb xifres de supervivència i de recidiva tumoral. S'han realitzat estudis que agrupen un total de 3000 pacients amb càncer colorectal en tots els estadis tumorals i, analitzant-los de manera global, existeix un mateix nombre d'estudis que troben un pitjor pronòstic en pacients que sobreexpressen el gen p53 com els que indiquen que no hi ha cap correlació pronòstica (Manne 1997, Diez 2000, Hirano 2000, Bhatavdekar 2001, Rebischung 2002).

També s'ha analitzat el paper del p53 enfront la resposta terapèutica. Estudis, sobre línies homozigòtiques per al gen p53 mutant, han mostrat un alt grau de resistència a la RT i a varies línies de QT, incloent el 5FU i el metotrexate (Bosari 1995, Manne 1997).

### **18q delecionat en el carcinoma de còlon (DCC)**

Les delecions en el cromosoma 18 ocorren, també, en el 70-80% dels carcinomes colorrectals. Aquesta lesió apareix abans que la delecio del p53. Es presenta en una quantitat apreciable (50%) dels adenomes grans amb displàsia, però és rara en els adenomes petits. El gen que correspon a aquesta

zona és el gen anomenat “delecionat en el càncer de còlon” (DCC). Es tracta, també, d'un gen supressor de tumors.

La proteïna DCC té un domini transmembrana i un pèptid implicat en la transmissió de senyals. És temptador especular sobre la possibilitat que aquesta proteïna intervingui en les interaccions cèl·lula-cèl·lula responsables de l'estructura normal de la mucosa colònica i que la seva pèrdua provoqui la desdiferenciació i la inhibició del creixement que es produeix per les interaccions entre cèl·lules i entre aquestes i la membrana basal.

En un estudi (Lanza 1998), els pacients que presentaven aquesta delecció tenien un risc incrementat de mort per càncer entre 2.5 i 3 vegades superior als que no presentaven la delecció, encara que no tots els autors hi estan d'acord (Martínez-López 1998) .

### **APC**

És el gen responsable de la poliposi adenomatosa familiar (PAF). Està ubicat en la localització cromosòmica 5q21 i s'anomena gen de la poliposi adenomatosa colònica (APC). És un gen supressor de tumors i en els tumors esporàdics pot estar alterat.

La PAF és un trastorn autosòmic dominant que té com a conseqüència el desenvolupament de nombrosos pòlips adenomatosos en el còlon. Els pòlips apareixen normalment en els primers 20 o 30 anys de la vida i el risc de desenvolupar un càncer colorrectal s'aproxima al 100%. De totes maneres, el pòlips de la PAF són, histològicament, indistingibles dels pòlips esporàdics.

La PAF presenta diverses manifestacions clíniques. Els pacients amb la síndrome de Gardner presenten poliposi, osteomes, quists sebàcics i tumors desmoides. Els pacients amb PAF poden presentar pòlips gàstrics i duodenals i poden desenvolupar carcinomes duodenals, periampul·lars o de qualsevol altre tipus, encara que les manifestacions en el budell gruixut són les més característiques d'aquesta síndrome.

El gen APC codifica una proteïna citoplasmàtica i s'han trobat mutacions d'aquest gen en la línia germinal de la majoria de malalts afectats de PAF.

La mutació de l'APC és comú en els carcinomes esporàdics (apareix en un 80% dels tumors i adenomes). La mutació de l'APC és la primera modificació

genètica que es detecta en la progressió del càncer de còlon i pot ser que, en molts casos, sigui la lesió que inicia el procés maligne.

### **ONCOGENS: RAS**

La família ras representa un dels oncogens més comunament detectats en el càncer humà. Està formada per tres membres: H-ras, K-ras i N-ras que codifiquen una proteïna, la p21, que es localitza en la superfície interna de la membrana plasmàtica. Aquesta proteïna serveix com a molècula transductora de senyals que indueixen la proliferació cel·lular i, per tant, estan relacionades amb el cicle cel·lular.

Les mutacions ras es produeixen en una etapa relativament precoç de la progressió del tumor colorectal. Es produeixen després de la pèrdua de l'APC però abans de l'activació del DCC i del p53.

En un estudi multicèntric (Pricolo 1996) que analitzà els efectes de la mutació del K-ras en càncer de còlon, una simple mutació en el codó 12 va impactar, de manera significativa, reduint la taxa de supervivència global i augmentant la taxa de recidives; i això va ser més acusat en l'E III que en el II. També s'ha suggerit que les mutacions del gen ras s'associen amb mutacions del gen p53. En el càncer de recte, l'expressió del p21, també s'ha associat a una disminució de la supervivència (Reerink 2004) .

## **RESULTATS TERAPÈUTICS**

Com ja s'ha comentat, el primer problema que va haver de resoldre la comunitat científica a l'hora d'abordar el tractament del càncer de recte va ser l'alta taxa de recidives locals que es presentaven després de la realització d'una cirurgia radical. La taxa de recidiva local després d'una cirurgia completa oscil·lava entre el 20 i el 46% (GITSG 1985, Gerard 1985, Horn 1990, Marsh PJ 1994, Cedermark 1995, Köckerling 1998, Fisher 1998, Martling 2001).

La recidiva local és un fracàs del tractament que difícilment es pot revertir amb una nova maniobra terapèutica. La taxa de reseabilitat d'una recurrència local oscil·la entre el 24% i el 72%, i malgrat la cirurgia radical la taxa d'una nova recidiva és de l'ordre del 26%-50%; la supervivència als 5 anys d'aquests pacients és molt baixa i varia entre el 0 i el 23% (Frykholm 1995, Wiggers 1996, Valentini 1999, Alektiar 2000, Brink 2004).

A més a més, la recidiva local, a part del fracàs terapèutic, ens aboca a una situació dramàtica ja que comporta una sèrie de problemes clínics de difícil solució com són la presència de fístules, sagnats, infeccions i dolor que condueix a un deteriorament considerable de la qualitat de vida del pacient.

Per tant, qualsevol maniobra terapèutica que ens porti a un millor control local de la malaltia s'ha de considerar important, malgrat que no signifiqui un guany net en la supervivència.

Per altra banda, la taxa de recidiva a distància en el càncer de recte no és despreciable: al voltant del 30% dels pacients amb una cirurgia radical del primari rectal disseminaran a distància (GITSG 1985, Köckerling 1998, Willet 1999).

En aquest apartat revisarem totes les innovacions terapèutiques que es van anar introduint en el temps.

En un principi i, tot intentant millorar el control local de la malaltia, s'afegí radioteràpia (RT) a la cirurgia. La raó per combinar la cirurgia i la radioteràpia és que la cirurgia extirpa el tumor voluminós, mentre que la radioteràpia destrueix les cèl·lules tumorals de la perifèria del tumor que són poques i ben vascularitzades. Els límits de la cirurgia estan en els teixits circumdants del tumor que necessitem

preservar, però que ja poden contenir cèl·lules tumorals. Aquestes cèl·lules tumorals deixades en el llit quirúrgic poden ser fàcilment esterilitzades amb dosis moderades de radioteràpia.

La radioteràpia s'afegí a la cirurgia en diferents seqüències i en distintes pautes de tractament.

Més tard, s'afegí la quimioteràpia (QT) al tractament intentant reduir la taxa de fracàs a distància de la malaltia. Finalment s'ha incorporat una millora de la tècnica quirúrgica que ha significat una nova visió sobre la disseminació local del càncer de recte i de les causes de la persistència local de la malaltia a pesar de tractaments locals suposadament correctes; és l'anomenada tècnica de la resecció total del mesorecte.

Farem una anàlisi de totes aquestes incorporacions al tractament del càncer de recte, tot valorant els guanys en els resultats terapèutics que això ha comportat i observant els balanços amb la toxicitat que se'n deriva.



## ESTUDIS ALEATORITZATS AMB RADIOTERÀPIA POSTOPERATÒRIA

S'han publicat 6 estudis aleatoritzats on la branca control era la cirurgia radical exclusiva i una de les branques en investigació incloïa la radioteràpia en el postoperatori.

En aquests estudis entraven pacients intervinguts d'un càncer de recte amb cirurgia radical, en els estadis II i III de la malaltia i seguien controls periòdics (branca de tractament estàndard) o entraven en alguna branca de tractament postoperatori (tractament o tractaments en investigació). La dosi de radioteràpia que se'ls administrava era de l'ordre de 40-50 Gy, amb un fraccionament estàndard.

Aquests estudis han demostrat que la RT postoperatòria produeix una discreta reducció de la taxa de la recurrència local (de l'ordre de 6 punts), sense significació estadística. I aquests guanys, tant modestos a nivell local, no tenen repercussió en la supervivència.

	R LOCAL CIRURGIA	R LOCAL CIR + RT		SUPERVIVÈNCIA
GITSG (1985)	24%	20%	ns	ns
HOLANDÈS (Treurniet-Donker 1991)	33%	24%	ns	ns
DANÈS (Bentzen 1992)	23%	19%	ns	ns
ANGLÈS (Medical Research C 1996)	33.6%	20.5%	p=0.001	ns
EORTC (Armand 1997)	34%	30%	ns	ns
NSABP (Fisher 1998)	25%	16%	p=0.06	ns

R LOCAL: recidiva local; CIR: cirurgia; ns: no significatiu

## ESTUDIS ALEATORITZATS AMB RADIOTERÀPIA PREOPERATÒRIA

La RT preoperatòria a dosis baixes 5-25 Gy amb un fraccionament estàndard, no ha demostrat cap benefici en estudis aleatoritzats (Higgins 1975, 1986, Medical Research Council Rectal Cancer Working Party 1982).

A dosis més altes hi ha una reducció de la taxa de recidives locals que assoleix la significació estadística, però en la gran majoria d'aquests estudis això no té repercussió en la supervivència.

Aquests són els resultats dels estudis en que la RT s'ha administrat amb dosis altes:

	R LOCAL CIRURGIA	R LOCAL RT + CIR		SUPERVIVÈNCIA
EORTC (Gerard 1985)	30%	15%	p<0.003	ns
BRASIL (Reis Neto 1989)	47%	14,7%		67,6% (RT+CIR) 26.4% (CIR)
NORUEG (Horn 1990)	21%	14%	ns	ns
NRRCG (Marsh, PJ 1994)	37%	13%	p=0.0001	ns
Rectal Cancer G (Goldberg 1994)	24%	17%	p<0.05	ns
ESTOCOLM I (Ledermark 1995)	28%	14%	p<0.01	ns
Medical Research Council II (1996)	46%	36%	p=0.04	ns
SUEC (SRC 1997)	27%	11%	p=0.001	p=0.004
ESTOCOLM II (Martling 2001)	27%	14%	p<0.001	ns
HOLANDES* (Kapiteijn 2001)	8,20%	2,40%	p=0,001	ns

\*cirurgia: resecció completa del mesorecte.

R LOCAL: Recidiva local; CIR: cirurgia; ns: no significatiu

## **ESTUDI ALEATORITZAT QUE COMPARA LA RT ADMINISTRADA EN EL PERÍODE PRE O POSTOPERATORI**

Només hi ha un estudi aleatoritzat que compari la radioteràpia administrada en el període pre o postoperatori (Pahlman 1990, Frykholm 1993). És un estudi suec i es basa en els resultats terapèutics de 471 pacients que van entrar en una de les dues branques de tractament:

- a) RT preoperatòria (25.5 Gy a 5.1 Gy per fracció); la cirurgia es realitzava a la setmana de finalitzar la RT
- b) RT postoperatòria (40+20 Gy, amb una setmana de descans després dels primers 40 Gy, a 2 Gy per fracció).

Amb un seguiment mínim de 5 anys, la taxa de recurrència local va ser inferior en el grup de radioteràpia preoperatòria (taxa de recidiva local del 13% per al grup de radioteràpia preoperatòria i del 22% per al grup de RT postoperatòria,  $p=0.02$ ). I això, malgrat les dosis de radioteràpia més baixes quan s'administrava en el període preoperatori. No es van demostrar diferències quant a la supervivència.

La toxicitat tardana en forma d'obstrucció intestinal es va descriure en el 5% dels pacients que van rebre RT preoperatòria i en l'11% dels casos que la reberen en el postoperatori ( $p<0.01$ ).

### **QUÈ PODEM EXTREURE DE LES DIFERENTS EXPERIÈNCIES DE LA RADIOTERÀPIA ADMINISTRADA EN EL CÀNCER DE RECTE?**

Respecte al **control local** de la malaltia:

Les diferències en el control local de la malaltia són més marcades en els estudis en que la RT s'ha administrat abans de la cirurgia, respecte la branca de cirurgia sola, i aquestes diferències, en tots els estudis de RT preoperatòria excepte un, assoleixen la significació estadística, i la diferència és a favor del tractament combinat. Quan la RT s'ha administrat en el postoperatori les diferències no són tant marcades.

Segons B Glimelius i col. (1997) que estudien l'efecte de la dosi de la radioteràpia en la reducció de la taxa de recurrències locals, prenent com a

base els estudis aleatoritzats on s'inclou una branca de cirurgia sola i on s'analitza de manera separada els estudis amb radioteràpia pre i postoperatòria, conclou que la RT administrada preoperatòriament és més efectiva, reduint la taxa de recidives locals que si s'administra en el postoperatori. Els autors apunten que de mitjana i amb dosis similars, la reducció relativa aconseguida amb la RT preoperatòria és gairebé el doble de l'aconseguida amb RT postoperatòria, o per obtenir la mateixa reducció de la taxa de recidives locals es necessiten uns 15-20 Gy més postoperatòriament que preoperatòriament.

El Colorectal Cancer Collaborative Group (2001) va publicar els resultats d'una metaanàlisi sobre 22 estudis aleatoritzats de RT pre o postoperatòria i conclou que el risc de qualsevol recurrència i recurrència local aïllada als 5 anys és inferior, de manera significativa, en els grups que s'ha administrat RT preoperatòria respecte els que no (qualsevol recurrència: 45.9% i 52.9%,  $p < 0.00001$ , recurrència local aïllada 12.5% i 22.2%,  $p < 0.00001$ ). Aquestes diferències es troben en els estudis de RT on s'ha administrat dosis equivalents de 30 Gy o més.

En referència a la RT postoperatòria, aquesta no mostra reducció del risc de qualsevol recurrència però sí que hi ha una reducció del risc en la recurrència local aïllada als 5 anys (15.3% i 22.9%,  $p = 0.0002$ ).

Quan comparen els estudis amb RT preoperatòria a dosis altes i la RT postoperatòria, en els primers hi ha una reducció major i estadísticament significativa de la taxa de recurrència local, respecte els segons. També troben una millor eficàcia en relació al control local en els estudis amb esquemes curts de RT preoperatòria.

#### Respecte a la **supervivència**:

En la metaanàlisi comentada anteriorment (Colorectal Cancer Collaborative Group 2001), sobre la supervivència global troben només un benefici marginal en els pacients que reben RT, respecte els que no ( $p = 0.06$ ). Però en el grup de pacients tractats amb RT preoperatòria a dosis altes hi ha una taxa de mortalitat menor respecte els pacients tractats només amb cirurgia (56.4% i 58.9%,  $p = 0.04$ ).

En referència a la supervivència per càncer es descriu que el 46% de pacients amb RT moren de càncer, comparat al 50% dels que no la realitzen ( $p=0.0003$ ). L'efecte més gran va ser trobat en els estudis amb RT preoperatòria a dosis altes ( $p=0.00002$ ).

Hi ha una altra metaanàlisi sobre 14 estudis aleatoritzats de RT preoperatòria, en tumors de recte resecables, amb una branca de control de cirurgia sola (Cammà 2000). Segons aquest estudi la radioteràpia afegida a la cirurgia augmenta de manera significativa la supervivència global als 5 anys ( $p=0.03$ ) i la supervivència específica ( $p=0.001$ ). Els autors comenten que la magnitud de la millora en la supervivència és relativament petita i s'hauria de treballar per a identificar quin grup de pacients es podrien beneficiar clarament del tractament neoadjuvant (no troben cap benefici de la radioteràpia en el grup de pacients en l'estadi A de la malaltia).

#### Respecte a **la toxicitat**:

Amb RT preoperatòria hi ha dos estudis que descriuen una alta taxa de mortalitat postoperatòria (Goldberg 1994, Cedermark 1995). En aquests dos estudis la RT s'administrà amb dosis altes per fracció (5 Gy per fracció) i s'utilitzà una tècnica de dos camps directes, paral·lels i oposats AP-PA; també aquests dos estudis parlen que l'augment de mortalitat afectava els pacients més grans. En els estudis que han utilitzat tècniques d'irradiació de múltiples camps, malgrat que hagin utilitzat l'hipofraccionament de la dosi, no es descriu cap increment de la mortalitat postquirúrgica.

En la metaanàlisi del Colorectal Cancer Collaborative Group (2001) es va observar que la reducció de les morts per càncer de recte en pacients tractats amb RT (comentat a dalt), va ser parcialment contrabalancejat per un increment de les morts per altres causes. Globalment el risc de mort per una altra causa que el càncer de recte va ser més alt en pacients amb RT (19% i 15%,  $p=0.02$ ). I la majoria de morts, per causa diferent al càncer, es produïren en els estudis amb RT preoperatòria.

També posen en evidència que la població amb una taxa més elevada de mort intercurrent és en els pacients més grans. Conclouen que en els pacients de menys de 55 anys hi ha un clar avantatge quant a la supervivència, amb RT preoperatòria i està poc emmascarat pel risc de mort intercurrent. En canvi, en

els pacients de més de 75 anys el risc de mort intercurrent és alt i redueix l'avantatge en la supervivència quan s'afegeix RT preoperatòria al tractament.

Pel que fa a la morbiditat postquirúrgica, després d'administrar RT en el preoperatori, es descriu un retard en la curació de la ferida perineal en els pacients en que es realitza una amputació abdòmino-perineal (Gerard 1985, 1988, Marijnen 2002); també es parla d'un increment de la mitjana de l'hospitalització postquirúrgica (Gerard 1985, 1988) o una pèrdua de sang lleugerament més alta durant la cirurgia (Marijnen 2002). En un altre estudi es parla d'un índex de dehiscències de sutura que requereixen intervenció quirúrgica de l'ordre de l'11.5% (François 1999).

La toxicitat aguda observada amb la RT preoperatòria en forma d'astènia o diarrees (7-30%) s'autolimita i no interromp el curs de tractament.

Respecte a la toxicitat tardana, s'han descrit taxes d'obstrucció del budell prim amb RT preoperatòria d'entre el 5 i el 13%. Les taxes del 13% es descriuen en uns estudis (Holm 1996) en que s'ha utilitzat dosis altes d'irradiació amb un fraccionament alt i en alguns malalts s'han irradiat la pelvis i les cadenes lumboaòrtiques amb camps AP-PA.

En els estudis de RT postoperatòria també es parla d'un augment de la taxa de mortalitat que afecta els pacients més grans i en els estudis que administren dosis de RT més altes.

La toxicitat aguda es presenta en forma de diarrees (8-48%), reaccions cutànies (8-28%) o cistitis (6-12%) (Ooi 1999). La majoria de les toxicitats agudes són lleugeres, encara que es descriuen toxicitats G 3 i 4 segons l'escala de la RTOG d'entre el 7 i el 18%. A causa de la toxicitat aguda un percentatge no despreciable de pacients (12-50%) no completaran el pla d'irradiació (Pahlman 1990, Ooi 1999).

Toxicitat tardana: la freqüència de complicacions en forma d'obstruccions del budell prim es presenta entre un 5 i un 11% dels pacients tractats amb RT postoperatòria.

En l'estudi suec aleatoritzat de RT pre o postoperatòria (Frykholm 1993) es descriu un augment significatiu de la toxicitat tardana en forma d'obstrucció intestinal en els pacients que han rebut RT postoperatori (del 5% i del 11% en

els grups de RT pre o postoperatòria respectivament,  $p < 0.01$ ); també és cert que la dosi de la RT administrada en el postoperatori va ser superior.

Un altre dels problemes associats a la RT postoperatòria és el retard en iniciar-la. S'estima que el temps òptim en començar el tractament postquirúrgic està entre la 4 a-5 ena setmana després de la intervenció quirúrgica. En gairebé tots els estudis es parla d'algun retard en l'inici de la RT i el període de temps que transcorre entre la cirurgia i la RT acostuma a estar al voltant dels 50 dies. Les causes del retard acostumen a ser per problemes en la recuperació postquirúrgica o de dificultat en la curació de les ferides quirúrgiques (Pahlman 1990, Bosset 2001).

En alguns centres hospitalaris que realitzaven radioteràpia postoperatòria, però que l'administraven abans de la cirurgia en els pacients amb tumors irreseccables, van observar una millor tolerància aguda al tractament quan aquest s'administrava preoperatoriament (van evidenciar que s'inclouïa menys quantitat de budell prim en el volum d'irradiació quan la radioteràpia s'administra abans de la cirurgia) i que existia poc retard entre els tractaments; finalment van optar pel tractament preoperatori en tots els casos (Minsky 1992, Coucke 1995).

## RADIOTERÀPIA POSTOPERATÒRIA I QUIMIOTERÀPIA (QT)

Hi ha quatre estudis aleatoritzats que avaluen el paper del tractament combinat, RT-QT, en el postoperatori. En aquests estudis hi van entrar pacients intervinguts de manera radical d'un tumor de recte T3-4 i/o N+.

	R LOCAL CIRURGIA	R LOCAL CIR+RT+QT		SUPERVIVÈNCIA
GITSG (1985)	24%	10.8%	p<0.05	p=0.05
NCCTG* (Krook 1991)	25%	13%	p=0.036	p=0.02
NORUEC (Tveit 1997)	30%	12%	p=0.01	p=0.05
NSABP** (Wolmark 2000)	13%	8%	p=0.02	ns

Les branques d'aleatorització eren: \*Cirurgia + RT i Cirurgia + RT-QT

\*\* Cirurgia + QT i Cirurgia + RT-QT

R LOCAL: Recidiva local; CIR: Cirurgia; ns: no significatiu

Afegint QT a la radioteràpia postoperatòria s'aconsegueix una disminució de la taxa de recurrència global, una reducció substancial de la taxa de la recurrència local i una prolongació de la supervivència.

L'any 1990 i, després de la publicació dels dos estudis primers, el National Cancer Institute Consensus Conference (NIH 1990) conclou que el tractament recomanat com estàndard per a pacients intervinguts de manera radical d'una neoplàsia de recte, en que el tumor ha penetrat a través de la paret del budell i/o s'ha disseminat als ganglis limfàtics regionals (T3-4 i/o N+) és la RT postoperatòria i concurrent amb QT basada en el 5FU.



## **ESTUDIS ALEATORITZATS PER A IDENTIFICAR LA MILLOR PAUTA QUIMIOTERÀPICA PER ADMINISTRAR AMB LA RT POSTOPERATÒRIA**

En la dècada dels 90, quan semblava establert que el millor tractament, en pacients intervinguts d'un càncer de recte T3-4 i/o N+, era la RT i QT postoperatòria, es realitzaren estudis que anaven encaminats a identificar els agents quimioteràpics òptims.

**Estudi del North Central Cancer Treatment Group i la Clínica Mayo NCCTG** (O'Connell 1994). Hi van participar 660 pacients i les branques de tractament eren:

- a) cirurgia + QT amb 5FU i Metil-CCNU + RT i bolus concomitant de 5FU
- b) cirurgia + QT amb 5FU i Metil-CCNU + RT i infusió contínua de 5FU concomitant durant tota la RT
- c) cirurgia + QT amb 5FU + RT i bolus concomitant de 5FU
- d) cirurgia + QT amb 5FU + RT i infusió contínua de 5FU concomitant durant tota la RT

Amb una mitjana de seguiment de 46 mesos els autors varen trobar un avantatge en la supervivència global i lliure de malaltia en els grups tractats amb infusió contínua respecte els tractats amb bolus de 5FU (del 70% i 60%,  $p=0.005$  i del 63% i 53%,  $p=0.01$  respectivament). Respecte a la recidiva local, no trobaren diferències en els diferents grups.

Per altra part el Metil-CCNU no afegia cap benefici a la terapèutica.

**Estudi de l'Intergroup 0114** (Tepper 1997, 2002) on hi participaren 1695 pacients i les branques de tractament van ser:

- a) cirurgia + RT + QT amb 5FU
- b) cirurgia + RT + QT amb 5FU + LV
- a) cirurgia + RT + QT amb 5FU + Levamisole (LEV)
- e) cirurgia + RT + QT amb 5FU + LV + LEV

No es va demostrar cap diferència en cap dels 4 grups de tractament respecte al control local ni a la supervivència. Hi va haver un 11% de recurrències locals globals i un 4.75% de fracàs local exclusiu. La taxa de metàstasis a distància va ser del 31%.

## **QUÈ PODEM EXTREURE DE L' EXPERIÈNCIA D'AFEGIR QUIMIOTERÀPIA A LA RADIOTERÀPIA ADMINISTRADA EN EL POSTOPERATORI?**

La quimioteràpia millora la supervivència en els pacients intervinguts d'un càncer de recte de manera radical en els estadis II i III de la malaltia. Aquesta millora està al voltant dels 20 punts percentuals. També millora el control local de la malaltia ja que redueix la taxa de recidives locals respecte la cirurgia combinada amb la radioteràpia; la reducció de la taxa de la recidiva local respecte la radioteràpia sola postoperatòria és d'uns 9 punts percentuals.

La radioteràpia sola postoperatòria redueix de manera moderada la taxa de recidives locals i no repercuteix en una millora de la supervivència.

La toxicitat observada en tractament combinat RT-QT és alta, excepte en l'estudi noruec (Tveit 1997) en que el 5FU s'administrava en bolus i només durant la RT. En la resta dels estudis, el voltant d'un 40% de pacients presentaven toxicitat aguda severa i un 30% dels pacients no van completar la pauta establerta de QT, gairebé sempre per toxicitat al tractament. Però l'alta incidència de toxicitat aguda no es va traslladar en un augment de la toxicitat tardana, gràcies, a que la RT es realitzà amb tècniques de camps múltiples sobre la pelvis i amb fraccionaments estàndards.

## **RADIOTERÀPIA PREOPERATÒRIA I QUIMIOTERÀPIA**

Demostrat l'avantatge de la QT administrada junt a la RT en el postoperatori quant a la supervivència, però també en el control local de la malaltia, el següent pas lògic era afegir QT a la RT preoperatòria.

En els diferents estudis que s'han realitzat afegint QT a la RT preoperatòria s'ha demostrat una millor resposta tumoral amb el tractament combinat. En contrapartida també ha augmentat la toxicitat aguda al tractament, encara que això no ha representat un augment de la taxa de complicacions quirúrgiques (Bujko 2004, 2005, Gerard 2005, Bosset 2005). En parlarem més endavant.

## **APORTACIÓ DE LES NOVES TÈCNIQUES QUIRÚRGIQUES ALS RESULTATS TERAPÈUTICS EN EL CÀNCER DE RECTE**

L'any 1978, el Dr. Heald de The North Hampshire Hospital de Basingstoke, Anglaterra, tot qüestionant les intervencions tradicionals en el càncer de recte, va desenvolupar un nou procediment quirúrgic, anomenat resecció total del mesorecte (RTM), en l'intent per a reduir la taxa de recidives locals del càncer de recte en la pelvis. La tècnica es basa en l'excisió completa, sota visió directa, de tot el cobriment greixós i del teixit limfovascular que envolta el recte i el seu meso.

Amb aquesta tècnica quirúrgica, les taxes de recidiva pèlvica, després de la cirurgia sola, van caure i es situaren al voltant d'un 3% als 5 anys.

Des d'aquesta nova òptica, les altes taxes de recidiva local observades amb les tècniques quirúrgiques convencionals, semblen sobretot relacionades amb el resultat de deixar restes del mesorecte en la pelvis.

La taxa de recidives locals es manté alta en les amputacions abdòmino-perineals que és del 17% als 5 anys. El fet és que el mesorecte deixa d'existir per sota dels músculs elevadors de l'anús i el tumor, per sota d'aquest punt, pot disseminar lateralment dins els teixits perianals, on la definició anatòmica és més difícil.

En un grup de 380 pacients estudiats per l'autor (Heald 1982), en que es va realitzar una resecció anterior, jutjada curativa (alguns pacients van rebre radioteràpia preoperatòria per tumors fixes o inoperables), es va observar una taxa de recidiva local del 2% als 5 i 10 anys. En aquest grup, ni l'estadi de la malaltia, ni el grau histològic, ni la distància del tumor respecte l'anús no incrementava la taxa de recidiva local; l'únic factor que la incrementava era la presència d'invasió vascular extramural (llavors la taxa de recidiva local passava a ser del 9%). En el mateix grup de pacients, només l'estadi de la malaltia i la presència d'invasió vascular extramural tenia significació pronòstica en la predicció de la taxa de recurrència global. La supervivència específica dels pacients intervinguts amb intenció radical va ser del 80% als 5 anys i del 78 als 10 anys.

Més recentment, s'han publicat les taxes de fracàs local i sistèmic en pacients tractats en l'Hospital de Basingstoke (Cecil 2004) amb una resecció anterior de

recte amb RTM. La taxa de recidiva local i, segons l'estadificació, era del 2% en els estadis A, del 4% en els estadis B i del 7.5% en els estadis C ( $p=0.012$ ). En referència al fracàs sistèmic, es va trobar una taxa de recurrència del 8% en els estadis A, del 18% en els estadis B i del 37% en els estadis C ( $p=0.0001$ ).

A Estocolm (Martling 2000), entre els anys 1994 i 1997, es portà a terme un projecte de formació dels cirurgians colorrectals en la tècnica de la RTM i van publicar els resultats aconseguits amb aquesta tècnica i els van comparar amb els dels dos estudis aleatoritzats, Estocolm I i II. Els pacients tractats amb la RTM van rebre RT preoperatòria en proporcions similars a la dels dos estudis aleatoritzats. La taxa de complicacions era semblant en tots els tres grups, encara que s'indicà menys amputacions abdòmino-perineals en el grup tractat amb RTM (del 55%-60% al 27%). La taxa de recurrència local va ser inferior en el grup de la cirurgia amb RTM (del 6%, 15% i del 14% per als grups de RTM, Estocolm I i II respectivament  $p<0.0001$ ) així com la taxa de mortalitat deguda a càncer (9%, 15% i 16% respectivament,  $p<0.002$ ).

Köckerling i col. (1998) van estudiar una sèrie de 1581 pacients, tots els estadis, tractats amb cirurgia sola entre els anys 1974 i 1991 i van adonar-se que amb els avenços de la cirurgia, incloent la RTM hi havia una disminució de la taxa de recidiva local que va passar del 39.4% al 9.8% i una millora en la supervivència als 5 anys (des del 50% al 71%) però no hi va haver una reducció de la taxa de les metàstasis a distància.

Law i col. (2004) varen estudiar els resultats terapèutics aconseguits en 622 pacients tractats amb cirurgia, amb la tècnica de la resecció del mesorecte (resecció total del mesorecte en els tumors mitjos i baixos i una resecció parcial del mesorecte en els tumors més proximals). S'administrava QT en els pacients en els estadis II i III de la malaltia. Un 84% dels pacients tenien tumors localment avançats (T3 i/o afectació ganglionar). La taxa de supervivència actuarial al 5 anys va ser del 66.5% i la taxa, també actuarial, de recidiva local als 5 anys del 9.7% (recidiva local aïllada i associada a l'afectació a distància). Els autors van trobar que la resecció total del mesorecte, en relació a la resecció parcial, era una cirurgia més complexa, comportant de manera significativa un temps quirúrgic

més llarg, més pèrdua de sang intraoperatòria i una estada hospitalària més llarga, així com una taxa de dehiscència de sutura significativament més alta (8.1% i 1.3%,  $p < 0.001$ ).

### **CONCLUSIONS A QUE PODEM ARRIBAR AMB L'EXPERIÈNCIA DE LA RTM**

Els excel·lents resultats terapèutics aconseguits amb aquesta tècnica quirúrgica va obligar a replantejar-se el paper o el lloc dels diferents tractaments adjuvants dins l'estratègia global del tractament del càncer de recte.

El mateix Heald apuntava que els pacients amb tumors avançats o en els que es preveia la realització d'una amputació abdòmino-perineal que eren els que presentaven la taxa de recidiva local més alta, es podrien beneficiar de la RT, preferentment abans de la cirurgia.

Posteriorment, l'any 2001 es van publicar els resultats de l'estudi aleatoritzat holandès (Kapiteijn) en que la cirurgia amb la tècnica de la resecció total del mesorecte era el tractament estàndard i el braç en investigació era la RT preoperatòria. En aquest estudi, la taxa de recidiva local va ser significativament inferior en la branca amb RT. Per altra banda, el tractament preoperatori no modificava la taxa de metàstasis a distància, ni tenia impacte en la supervivència.

Com a conclusió podríem dir que la RT, afegida a la cirurgia de la RTM, produeix una reducció de la taxa de recidives locals en una proporció similar a l'aconseguida amb la cirurgia clàssica, encara que la reducció absoluta s'ha reduït. I malgrat que l'estudi aleatoritzat no hagi demostrat un avantatge en la supervivència, la metaanàlisi del CCCG suggereix que qualsevol reducció de la recurrència local podria portar un guany a la supervivència. Per altra part, si podem controlar la toxicitat derivada de la RT (bàsicament amb una tècnica d'irradiació adequada), ja es pot considerar un guany terapèutic el control local de la malaltia.

## TUMORS IRRESECABLES

En els tumors de recte irresecables, la cirurgia, com a primera opció terapèutica, no és l'elecció. La resecció incompleta de la tumoració dona pocs avantatges a la supervivència, si ho comparem amb la no resecció, fins i tot quan afegim RT en el postoperatori (Allee 1989, Marijnen 2003). Per als tumors amb aquesta presentació, el tractament estàndard seria la RT preoperatoria per intentar la disminució de l'estadificació i incrementar la taxa de resecabilitat amb marges microscòpics lliures de tumor.

S'ha utilitzat RT preoperatoria a dosis de 45 Gy o més en pacients amb tumors irresecables. Les taxes de resecabilitat varien del 48 al 75%. Després de la resecció, el fracàs local ocorre en un 36-55% dels casos, per tant, el control local s'aconsegueix, com a molt, en un 25% d'aquests pacients (Shumate 1993).

Davant l'observació que la quimioteràpia afegeix efectivitat terapèutica a la RT en els tumors de recte resecables, quant a la supervivència, però també amb un major índex de resposta local, molts centres han afegit QT a la RT administrada en el preoperatori en els tumors de recte irresecables (Shumate 1993, Marsh RW 1996, Minsky 1997, Videtic 1998, Mohiuddin 2000-b, Sanfilippo 2001, Reerink 2003).

Les dosis de RT variaven entre els 45-65 Gy (fraccionament estàndard a 1.8 Gy per sessió); en alguns centres utilitzaven, per a la sobreimpressió RT intraoperatoria. La QT es basava en el 5FU i la cirurgia es realitzava entre les 6 i 8 setmanes de finalitzar el tractament preoperatori.

Amb aquestes pautes terapèutiques s'han descrit taxes de resecabilitat (amb marges quirúrgics microscòpics lliures de tumor) que oscil·len entre el 45% i el 97%. La taxa de RC al tractament preoperatori també té una alta variació, entre el 6 i el 30%, i un índex de disminució de l'estadificació d'entre el 25 i el 47%.

Les taxes de recidiva local, després d'una cirurgia completa estan entre un 9 i un 17%. La taxa de metàstasis a distància oscil·la entre 12 i el 51%.

Les xifres de supervivència també varien àmpliament: hi ha qui descriu una supervivència mitjana de 25 mesos i d'altres supervivències actuarials als 5 anys del 76%.

Quant a la toxicitat del tractament preoperatori es descriu una incidència de toxicitat aguda G 3 i 4 des del 0 al 14% i una toxicitat tardana, com a molt, del 8%; la taxa de complicacions quirúrgiques majors descrita és de fins el 25%.

Es desconeix el perquè de l'àmplia variabilitat dels resultats obtinguts en els tumors irreseccables descrits anteriorment. Pot ser el reflex de la definició moltes vegades vaga, per a la inclusió dels pacients en aquests estudis. Sovint s'utilitzen criteris clínics, com per exemple, tumors semifixos o fixos, amb tota la càrrega de subjectivitat que hi ha.

La pauta terapèutica usada també és important a l'hora d'analitzar els resultats; així Mohiuddin i col. (2000-b), van trobar una taxa de resposta més gran en els pacients que reberen el 5FU en infusió contínua durant tota la RT en relació als que la reberen en bolus (taxa de RC del 67% i del 9% respectivament,  $p=0.002$ ). Quant a la supervivència no van trobar diferències significatives entre els pacients tractats amb 5FU en infusió contínua o en bolus, però sí que hi havia una tendència a una millora en la supervivència entre els pacients que reberen el 5FU en infusió contínua i dosis altes de RT.

Diversos autors troben important la disminució de l'estadificació en aquests tumors ja que el pronòstic està lligat, no a l'estadificació de debut, sinó a l'aconseguida després del tractament preoperatori: Reerink i col. (2003) van trobar que els tumors d'entrada irreseccables però en els que es produïa una disminució de l'estadificació fins pT0-2, tenien una supervivència similar a l'observada en pacients amb tumors resecables pT1-2 tractats amb cirurgia sola. Minsky i col. (1997) i Mohiuddin i col. (2000-b) fan la mateixa observació.

Ens trobem, doncs, davant una presentació del càncer de recte amb un pronòstic especialment dolent. De totes maneres, com hem comentat, s'ha observat una bona evolució de la malaltia, en els casos en que s'ha produït resposta al tractament preoperatori.

Si un dels objectius del tractament neoadjuvant, en el càncer de recte, és aconseguir respostes, tant quantitativament com qualitativament, en aquesta presentació del tumor és obligat. El que hem de fer és apostar fortament per un millor control local i a distància de la malaltia, potser incrementant les dosis RT o alterant els fraccionaments, així com provant noves pautes de QT.

## TOXICITAT DE LA RADIOTERÀPIA

La RT en el càncer de recte s'administra sobre la pelvis i els òrgans sans que ens limiten l'ús d'aquesta són el budell prim, la bufeta urinària, l'os i la pell perineal. La indicació principal de la RT en aquesta malaltia és com adjuvant a la cirurgia, per tant, no s'indica per eliminar el tumor voluminós (que serà el paper de la cirurgia) sinó, més aviat, per esterilitzar el llit quirúrgic de possibles cèl·lules tumorals residuals que seran les que conduiran a un fracàs local de la terapèutica; com que l'objectiu de la RT són els petits nius tumorals, es prescriuen dosis moderades de RT. Les dosis que s'han mostrat efectives per eliminar la malaltia microscòpica estan al voltant dels 50-60 Gy, amb un fraccionament estàndard (2 Gy per sessió i cinc sessions a la setmana) (Withers 1995).

En molts casos la RT s'administra de manera concomitant a la QT. En el cas dels tumors de recte, el quimioteràpic majoritàriament usat és el 5FU que ha demostrat tenir un efecte potenciador de la RT (Willet 1998), llavors les dosis aconsellades de RT es redueixen als 45-55 Gy amb un fraccionament d'1.8 Gy per sessió (Coia 1995).

La toxicitat aguda observada en la irradiació de la pelvis es manifesta en forma de diarrees, reaccions cutànies o cistitis. Aquesta toxicitat normalment és manejable, encara que la incidència de toxicitat aguda G 3 i 4, segons l'escala de la RTOG, es pot presentar amb una incidència d'entre el 7 i el 18% (Ooi 1999).

La toxicitat tardana és la més preocupant i la que realment ens limitarà les dosis de RT, doncs un cop establerta, és irreversible.

### **Toxicitat tardana a nivell del budell prim: enteritis ràdica**

El dany crònic que es produeix en el budell és atribuïble a fibrosi i insuficiència vascular (isquèmia crònica). El budell amb dany crònic a la irradiació mostra un patró fibròtic, amb adherències i pot haver-hi àrees focals d'estenosi, ulceració i



formacions fistuloses. Microscòpicament, els canvis més marcats estan a nivell de la submucosa i es caracteritzen per la proliferació de fibroblastes atípics i de col·lagen.

Clínicament el dany crònic a la irradiació triga mesos a desenvolupar-se i normalment, es descriu un període de temps mitjà de 8 a 12 mesos abans que el dany es faci aparent.

El símptoma més comú que es presenta és la deposició freqüent i urgent. Però els principals problemes que poden requerir una atenció mèdica major o una intervenció quirúrgica són l'obstrucció intestinal, el sagnat sever, la formació de fístules i la diarrea intractable.

Afortunadament, la probabilitat de complicacions severes és baix (al voltant del 5%) amb les tècniques de tractament actuals.

La presentació del dany crònic a nivell del budell està directament relacionat amb:

- a) la dosi d'irradiació administrada: la incidència de complicacions majors a nivell del budell prim s'incrementa ràpidament amb dosis per sobre dels 50-55 Gy o equivalents (Coia 1995, Ooi 1999)
- b) la dosi per fracció: hi ha més risc teòric en fraccionaments alts, encara que això no està totalment demostrat en la pràctica clínica
- c) la tècnica d'irradiació utilitzada
- d) la quantitat de budell prim inclòs en el volum d'irradiació.

Els dos darrers punts estan relacionats. GJ Frykholm i col. (1996) van fer un estudi analitzant les diferents tècniques d'irradiació en el càncer de recte (van comparar les tècniques d'irradiació amb 2, 3 i 4 camps) i les diferents distribucions de dosis per poder-ho relacionar amb la toxicitat observada. Van concloure que les tècniques de dos i quatre camps donen la distribució de dosis més homogènies en el volum de tractament, encara que totes les altres tècniques es poden considerar adequades si s'utilitzen, per a la irradiació, fotons de 16 MV o de més energia. Les tècniques de tres i quatre camps mostren avantatges sobre la tècnica de dos camps pels òrgans de risc, particularment el budell prim. Amb una tècnica de dos camps i el límit superior del camp a nivell de la meitat de L4, el volum de budell prim que rep més del 95% de la dosi prescrita és més del doble que quan s'utilitzen tècniques de tres

i quatre camps i respecte al volum corporal és d'1.5 a 2 vegades superior. Tot usant models numèrics de dany biològic (Lyman 1987), el risc de dany en el budell prim va ser més alt amb la tècnica de dos camps AP-PA que amb les altres tècniques; la tècnica de 4 camps presentava l'índex de complicacions a nivell del budell prim més baixes.

En alguns estudis s'han inclòs les cadenes paraaòrtiques fins L2 en els camps d'irradiació. En aquests casos es pot incrementar al doble la quantitat de budell prim present en el volum d'irradiació i la incidència d'obstruccions del budell prim pot arribar al 30-40% (Letschert 1990, Coia 1995, Ooi 1999).

En el càncer de recte no hi ha cap evidència que sigui avantatjós irradiar d'altres volums que no siguin la pelvis posterior exclusivament. L'EORTC (Bosset 2001) ha publicat els resultats d'un estudi aleatoritzat de RT postoperatoria en estadis B2 i C de recte intervinguts de manera radical en que es compara la irradiació exclusiva de la pelvis amb la irradiació de la pelvis més la regió preaòrtica, incloent el fetge. Els resultats d'aquest estudi indiquen que la irradiació en camps extensos sobre l'abdomen superior no afegeix res a la terapèutica.

Quan la RT s'administra en el postoperatori, la incidència d'enteritis ràdica en aquests pacients pot estar incrementada per la presència d'adherències postquirúrgiques que fixen les nanses de budell prim i la presència d'aquestes que prolapsen dins la pelvis (Gallagher 1986).

Conscients de la relació directa entre quantitat de budell prim inclòs dins el volum d'irradiació i índex de presentació d'enteritis ràdica, s'han intentat diverses maniobres per a limitar al màxim la quantitat de budell prim dins el volum de tractament. Ja hem comentat la importància d'utilitzar una tècnica de camps múltiples per irradiar la pelvis.

A més, s'han realitzat tècniques quirúrgiques com la reperitonització del sòl pèlvic, quan es preveu la realització de RT en el postoperatori. També s'usen maniobres físiques, com la col·locació del pacient en decúbit pron per al tractament de RT, o la irradiació amb la bufeta urinària plena o la utilització de taules obertes (en que hi ha una obertura en la taula que coincideix amb l'abdomen del pacient i permet que el contingut abdominal es desplaci inferiorment) per tal que el budell prim sigui retirat el màxim possible dels

campes d'irradiació. Aquestes maniobres no han estat avaluades en estudis controlats (Gallagher 1986).

### **Toxicitat tardana a nivell de la bufeta urinària**

La RT produeix dany a nivell de l'uroteli. A tres mesos de la irradiació, s'observa la presència de cèl·lules basals i intermèdies de l'uroteli amb signes de dany que inclou irregularitats nuclears, edema cel·lular i un augment d'elements citoplasmàtics.

També s'ha descrit dany a nivell vascular, amb la presència d'edema i proliferació de les cèl·lules endotelials; igualment s'ha observat la presència de fibrosi perivascular. Tot plegat condueix a una oclusió vascular i per tant a fenòmens d'isquèmia.

A nivell del múscul llis de la bufeta, aquesta isquèmia provocarà el reemplaçament del teixit normal per fibroblastes i dipòsits de col·lagen. Aquests canvis conduiran a una disminució de la capacitat de distensió de la bufeta.

El dany crònic provocat per la RT a nivell de la bufeta urinària es manifesta amb la síndrome de la bufeta petita i la cistitis hemorràgica. L'interval de temps entre la finalització de la RT i l'aparició de la clínica és d'uns quants mesos, amb una mitjana entre els 13 - 20 mesos (Marks 1995).

Les complicacions a nivell de la bufeta urinària són dosi-depenents. Quan tota la bufeta urinària s'irradia a una de dosi 50 Gy la taxa de complicacions observada, graus 3 i 4, és del 5-10%. Quan les dosis s'incrementen fins 65 Gy la taxa de complicacions també augmenta i pot ser del 25% (Marks 1995).

### **Toxicitat tardana a nivell ossi**

Després de la irradiació l'os esdevé hipocel·lular i el dany osteoblàstic porta a una disminució de la formació de la matriu i un dèficit en la mineralització òssia. S'ha descrit l'aparició de fractures òssies a nivell de l'os atròfic en les àrees de sobrecàrrega com són els colls femorals i la pelvis. L'aparició de toxicitat òssia en forma de fractures és dosi-depenent i és rar observar-les quan la dosi

d'irradiació és inferior als 50 Gy (Tai 2000). Segons Grigsby i col. (1995) la incidència actuarial acumulativa de fractures del coll femoral després de la irradiació de la regió inguinal és de l'11% i del 15% als 5 i 10 anys respectivament, però la mitjana de les dosis d'irradiació era de 52.03 Gy en els pacients amb fractures i de 47.63 Gy en pacients sense fractures. En el càncer de recte, Holm i col. (1996) descriuen la toxicitat tardana de dos estudis aleatoritzats amb RT preoperatòria i van trobar que el 5.3% de pacients irradiats i el 2.4% de pacients no irradiats presentaven fractures pèlviques o en el coll femoral ( $p=0.03$ ).

Una altra entitat que s'ha descrit en pacients tractats amb radio-quimioteràpia és l'osteonecrosi del cap femoral. El mecanisme causant de la necrosi òssia és el dany vascular, en aquest cas radioinduït. També aquesta entitat és dosi-dependent i rarament s'ha identificat en pacients que rebin tractament amb megavoltatge a una dosi total de 45 Gy (Dzik-Jurasz 2001).

### **Toxicitat cutània**

La toxicitat cutània l'observem en la zona perineal en els tumors rectals baixos ja que s'inclou tot l'anús en el volum d'irradiació. De manera aguda podem apreciar la presència d'eritema que pot evolucionar fins a fenòmens de descamació humida cutània. Aquestes lesions es resolen bé amb tractament tòpic.

A nivell tardà, la toxicitat cutània es pot manifestar en problemes de cicatrització de les ferides quirúrgiques i en forma de retard en el seu procés de curació.

### **Segones neoplàsies**

Recentment, s'ha publicat l'únic estudi que hi ha, dirigit a investigar el desenvolupament de segones neoplàsies, en pacients irradiats per un càncer de recte (Birgisson 2005). Es basa en el seguiment, a llarg termini, de dos

estudis aleatoritzats suecs (Frykholm 1993, Swedish Rectal Cancer 1997). En aquest estudi, els pacients que reberen RT, com a part del tractament del càncer de recte, presentaren un risc gairebé doblat de desenvolupar segones neoplàsies, respecte els que només foren intervinguts ( $p=0.009$ ). I això va ser degut, bàsicament, a un risc incrementat de segones neoplàsies en els òrgans de dins o adjacents al volum irradiat; també hi hagué un increment de segones neoplàsies fora del volum d'irradiació, però aquest increment no va ser estadísticament significatiu.

De totes maneres, els autors conclouen, que el risc de presentar segones neoplàsies en els pacients irradiats no emmascara els beneficis obtinguts per aquest tractament. A 14 anys de seguiment s'han presentat 60 recidives locals entre els pacients irradiats (10.8%) i 152 (26.4%) en els pacients no irradiats. Una segona neoplàsia va aparèixer en 53 (9.5%) dels pacients irradiats i en 25 (4.3%) dels no irradiats. Per tant el 20.3% dels pacients amb RT tenen una recurrència tumoral o segona neoplàsia, comparat al 30.7% dels pacients no irradiats (RR 0.55).

## **MATERIAL I MÈTODES**

El Servei de Cirurgia General i Digestiva de l'Hospital de Bellvitge conjuntament amb el Servei d'Oncologia Mèdica i el Servei d'Oncologia Radioteràpica de l'Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals integren la part terapèutica del Comitè de Tumors Colorrectals. Aquest Comitè és el que rep i té cura de tota la patologia oncològica colorrectal de l'àrea d'influència de l'Hospital de Bellvitge i, a més, és el centre de referència i consultor de la regió sanitària Costa de Ponent. Dissenya tots els programes de tractament de la patologia oncològica colorrectal; també és el responsable de portar-los a terme i d'analitzar els resultats terapèutics obtinguts i la toxicitat que se'n deriva.

Davant els resultats terapèutics tant engrescadors que s'anaven publicant en relació al càncer de recte en els primers anys 90, on s'administrava radioteràpia i quimioteràpia a títol preoperatori, a finals de l'any 1995 vam posar en marxa un estudi prospectiu per tractar els tumors de recte localment avançats amb tractament combinat neoadjuvant.

#### **Hipòtesis de treball:**

- Que la radioteràpia podria ser més eficaç administrada en el preoperatori que en el postoperatori en termes de control local de la malaltia.
- Que la quimioteràpia concurrent a la radioteràpia podria afegir potencial terapèutic, sobretot per millorar la supervivència, a més d'incrementar el control local obtingut amb la radioteràpia sola.
- Que el 5 fluorouracil, administrat en infusió contínua, podria resultar més eficaç que administrat en bolus.

#### **Objectius de l'estudi:**

Demostrar que la radio-quimioteràpia administrada en el preoperatori pot:

- Millorar els resultats terapèutics quant a la taxa de recidives locals i supervivència, respecte els malalts tractats amb radio-quimioteràpia postoperatoria, en la nostra institució.
- Incrementar el compliment del tractament complementari.
- Disminuir la toxicitat derivada del tractament complementari.

Altres objectius:

- Estudiar la incidència de les complicacions quirúrgiques després del tractament preoperatori.
- Estudiar la taxa de preservació d'esfínter.

## **PROTOCOL DE TRACTAMENT**

### **DIAGNÒSTIC I ESTADIFICACIÓ**

Els pacients amb sospita de càncer de recte eren derivats, principalment, al Servei de Cirurgia General i Digestiva de l'Hospital de Bellvitge i s'iniciava el procés diagnòstic amb:

- La realització de la història clínica i l'examen físic complet del pacient
- Colonoscòpia completa, sempre que fos possible, amb la descripció de la lesió tumoral (localització respecte el marge anal, afectació circular) i biòpsia. Si la colonoscòpia completa, per motius d'estenosi tumoral, no es podia realitzar abans de la cirurgia, s'efectuava en els 3 primers mesos del postoperatori
- Ènema opaca en el cas de colonoscòpies incompletes
- RX de tòrax, AP i lateral
- Anàlisi de sang: hemograma complet, bioquímica bàsica amb biologia hepàtica completa i determinació de l'antigen carcino-embrionari (CEA)
- Tomografia axial computaritzada (TAC) abdominal, amb contrast endovenós per l'estudi hepàtic
- Ecografia endorrectal, per l'estadificació T i N i també la medició i la descripció topogràfica de la lesió

#### **Criteris d'inclusió**

- Diagnòstic histològic d'adenocarcinoma de recte (a menys de 15 cm del marge anal)
- T3-T4, independent de l'afectació ganglionar locorregional, resecables o irresecables
- Absència de metàstasis a distància

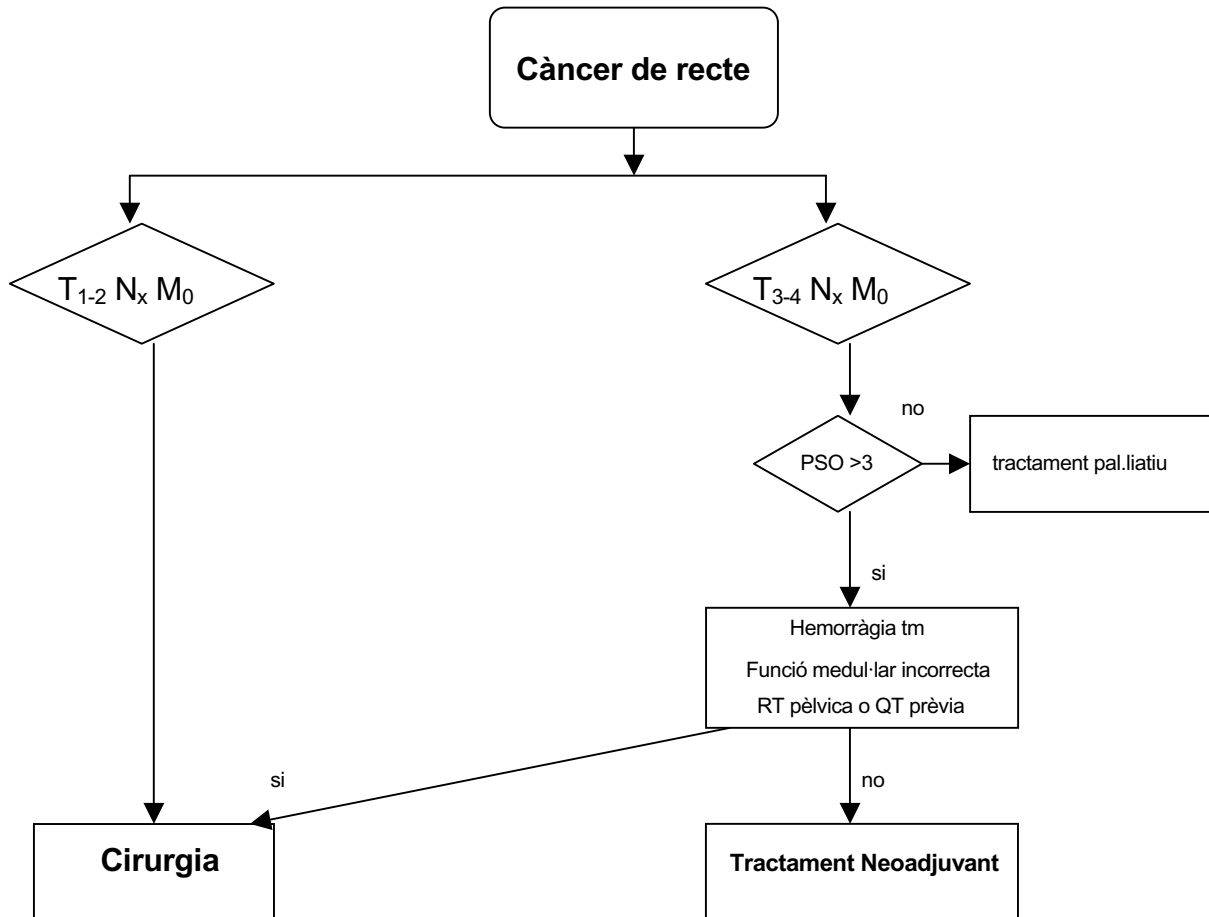


- Performance status segons l'escala de l'ECOG de 0,1,2
- No hemorràgia tumoral que requerís transfusió de més de 2 concentrats d'hematies en el termini d'una setmana
- En el cas de tumors oclusius amb clínica es realitzava una derivació externa del trànsit intestinal abans del tractament preoperatori
- Els pacients no havien d'haver rebut radioteràpia pèlvica ni quimioteràpia.
- La funció medul·lar havia de ser correcta amb xifres de neutròfils superiors a 1.300/mm<sup>3</sup> i de plaquetes per sobre de 100.000/mm<sup>3</sup>; així com la funció hepàtica, amb xifres de bilirrubina dins dels paràmetres normals i de transaminasses no superiors al doble de la normalitat

### **Criteris d'exclusió**

- Portadors de malalties no malignes greus:
  - insuficiència cardíaca congestiva
  - àngor inestable
  - infart agut de miocardi en els 6 mesos previs al diagnòstic
  - insuficiència hepàtica
- Malaltia psiquiàtrica que comprometés el tractament
- Altres neoplàsies malignes si no existia constància d'estar controlades
- Neoplàsia de còlon sincrònica

## INDICACIÓ DEL TRACTAMENT NEOADJUVANT



## Estadificació segons sistema TNM (UICC, 4<sup>a</sup> edició 1992)

### **T – Tumor primari**

- Tx El tumor primari no pot ser valorat
- T0 No evidència de tumor primari
- Tis Carcinoma *in situ*: intraepitelial o invasió de la làmina pròpia
- 
- T1 Tumor que envaeix la submucosa
- T2 Tumor que envaeix la muscular pròpia
- T3 Tumor que envaeix a través de la muscular pròpia cap a la subserosa o cap el pericòlic no-peritoneal o el teixit perirectal
- T4 Tumor que perfora el peritoneu o envaeix directament altres òrgans o estructures

**Nota:** La invasió directa en T4 inclou invasió d'altres segments del colorecte per la via de la serosa. Exemple: invasió del còlon sigoïdal per un carcinoma de cec.

### **N – Ganglis limfàtics regionals**

- Nx Els ganglis limfàtics regionals no poden ser valorats
- N0 No hi ha metàstasi en els ganglis limfàtics regionals
- N1 Metàstasi en 1 a 3 ganglis limfàtics pericòlics o perirectals
- N2 Metàstasi en 4 o més ganglis limfàtics pericòlics o perirectals

### **pTN Classificació patològica**

Les categories pT i pN corresponen a les categories T i N

### **Agrupació per estadis**

Estadi 0	Tis	N0	M0
Estadi I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Estadi II	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Estadi III	Qualsevol T	N1	M0
	Qualsevol T	N2	M0
Estadi IV	Qualsevol T	Qualsevol N	M1

**Sistema d'estadificació segons Ashler i Coller modificada (1978)**

- A: el tumor envaeix la mucosa. No hi ha afectació ganglionar
- B1: el tumor envaeix la capa muscular pròpia sense travessar-la.  
No hi ha afectació ganglionar.
- B2: el tumor envaeix fins la serosa o greix perirectal. No hi ha afectació ganglionar.
- B3: el tumor envaeix estructures adjacents. No hi ha afectació ganglionar.
- C1: el tumor envaeix la submucosa i hi ha afectació ganglionar.
- C2: el tumor envaeix fins la serosa o greix perirectal i hi ha afectació ganglionar.
- C3: el tumor envaeix estructures adjacents i hi ha afectació ganglionar.
- D: hi ha afectació a distància.

**Performance Status. Escala de l'ECOG (Oken 1982)**

<b>Grau</b>	<b>Perfomance Status</b>
0	Capaç de portar una activitat normal sense restriccions.
1	Pacient ambulatori amb discreta restricció de l'activitat. Ambulatori.
2	Capaç de tenir cura de si mateix, però incapaç de portar a terme una feina. Enllitat menys del 50% del dia.
3	Capacitat de tenir cura de si mateix limitada. Enllitat més del 50% del dia.
4	Confinat en una cadira o enllitat. Incapaç de tenir cura de si mateix

**Un cop diagnosticats, i amb l'estudi d'extensió complet realitzat, els pacients iniciaven, conjuntament, el tractament neoadjuvant de radioquimioteràpia.**

## RADIOTERÀPIA

El pacient, després de la primera visita en el Servei d'Oncologia Radioteràpica, on es comprovava que complia els requisits per entrar en l'estudi de RT preoperatòria, es procedia a la realització d'una TAC pèlvica per a la delimitació del volum d'irradiació. Aquesta TAC es practicava en el nostre servei (equip de tomografia computaritzada IQ premier 1021, Picker) i el pacient ja adoptava la posició de tractament.

La TAC es realitzava sobre la pelvis, des de L3 fins per sota de l'anús i es prenen talls cada centímetre. En fer la TAC, a nivell del tall que podria correspondre al centre del volum de tractament, es col·locaven unes marques radioopagues (punts) sobre el pacient que després es marcaven en la pell. Aquestes marques eren els punts de referència per al centratge dels camps d'irradiació, permetien la reproductibilitat diària del tractament i un bon alineament del pacient.

La posició de tractament era en decúbit pron per aconseguir una bona visualització del sacre. S'instava el pacient a que no orinés, almenys en les dues hores prèvies a la irradiació per realitzar, aquesta, amb la bufeta urinària plena. Amb aquesta maniobra s'evitava la irradiació de la totalitat d'aquest òrgan i ajudava a desplaçar nanses de budell prim fora dels camps de tractament.

El volum d'irradiació es delimitava directament sobre les imatges de la TAC preses al pacient pel sistema de simulació virtual Soma Vision (Varian).

En el volum a tractar s'inclouïa el tumor rectal, els teixits tous perirrectals, les cadenes ganglionars del drenatge limfàtic del recte a l'interior de la pelvis (ganglis pararectals, ilíacs interns i comuns) i tot el sacre. El tumor rectal es tractava amb un marge de seguretat longitudinal de, com a mínim, 3 cm; en els casos de tumors juxtaanals, s'inclouïa en el volum d'irradiació tot l'anús.

No era obligada la inclusió, en el volum de tractament, dels ganglis limfàtics ilíacs externs, ni que es tractés d'un tumor de recte amb afectació d'altres òrgans pèlvics. Tampoc s'inclouïen en el volum d'irradiació els ganglis inguinals. Tot el volum que volíem tractar, és a dir, el tumor primari rectal amb els seus marges de seguretat, les cadenes ganglionars pèlviques de drenatge limfàtic i

el sacre es delimitava sobre les imatges de la TAC de cada pacient i era anomenat “volum blanc clínic” (CTV). Després s’afegien els marges de seguretat per a compensar els moviments interns i variacions en la grandària i forma del CTV durant el tractament, així com les inexactituds i la falta de reproductibilitat en la posició diària del pacient i en l’alineament dels feixos d’irradiació durant el tractament. El volum determinat, tenint en compte tots aquests marges, era anomenat “volum blanc de planificació” (PTV).

Per tant i en la gran majoria dels casos, el PTV englobava tota la secció dorsal de la cavitat pelviana, amb el límit superior en l’espai intervertebral L5-S1 i el límit inferior a 3 cm per sota del límit inferior de la tumoració rectal.

A part de determinar el CTV i el PTV es delimitaven els òrgans crítics o de risc. Els òrgans crítics són teixits normals que poden estar dins dels volums de tractament o en el trajecte dels feixos d’irradiació. Aquests òrgans poden ser sensibles a la radiació i ens poden influir en el moment de determinar la dosi o la tècnica de tractament. L’òrgan crític més determinant en una irradiació pèlvica és el budell prim i en menor grau la bufeta urinària i l’os (preniem com a model el cap femoral). En el nostre cas, que és la irradiació de la pelvis posterior a unes dosis moderades (45 Gy), la dosi que podia ser administrada en aquests òrgan crítics era totalment acceptable, però els delimitàvem per a conèixer, en cada cas, les dosis màximes i mitjanes que rebien.

Tots els volums d’irradiació i els òrgans crítics es delimitaven en cada tall de la TAC.

Les imatges de la TAC, després de la determinació dels volums de tractament i dels òrgans crítics es remetien al Servei de Física Mèdica (pels sistema Xarxa Varis, versió 1.4) on es procedia al càlcul de la distribució de la dosi de manera individualitzada per a cada pacient. Els càlculs dosimètrics es realitzaven amb el sistema de planificació computeritzat en 3D segons el programa informàtic Varian Cadplan R3.1.3. L’algoritme de càlcul utilitza un model “pencil beam” basat en la integració de dues funcions. Per una part té en compte la funció de distribució de la fluència de l’energia incident i per altra la funció que descriu la deposició de l’energia en cada element de volum del medi irradiat per un feix estret de fotons (kernel).

Tot depenent de les característiques físiques del pacient, dels volums de tractament determinats i la seva relació amb el òrgans crítics es procedia a la

selecció de l'energia dels fotons del feix d'irradiació, així com la posició i la determinació de l'angle d'incidència d'aquests feixos sobre el pacient. És el que anomenem la tècnica d'irradiació.

La tècnica d'irradiació usada és molt important doncs, s'ha comprovat que està directament relacionada a la toxicitat observada (ho comentarem més endavant).

L'energia recomanada en la irradiació pèlvica, en que interessa irradiar els òrgans en profunditat, són fotons d'alta energia, de 6 -18 MV. Amb energies més baixes es diposita la dosi més superficialment i, per arribar a una dosi efectiva en profunditat, s'ha dipositat una dosi d'irradiació no menyspreable en tot el trajecte dels feixos d'irradiació abans d'arribar al volum blanc.

La irradiació dels pacients es portà a terme amb fotons d'alta energia 6 -18 MV procedents d'acceleradors lineals Clinac 2100c Varian i Clinac18 Varian.

Quant a la posició i a l'angle d'incidència dels feixos d'irradiació, les disposicions més usades en la irradiació de la pelvis han estat la de dos camps directes, paral·lels i oposats AP-PA, i tres (PA i laterals) o quatre camps (AP-PA i laterals) isocèntrics.

Les tècniques d'irradiació de dos o quatre camps donen la distribució de dosis més homogènies dins el volum d'irradiació, encara que la disposició de tres camps és també adequada si s'utilitzen fotons d'alta energia. Les tècniques de tres o quatre camps mostren avantatges sobre la disposició en dos camps per la dosi administrada en el budell prim. Segons GJ Frykholm i col. (1996), amb una disposició de dos camps AP-PA i el límit superior a meitat de L4, el volum de budell prim que rep més del 95% de la dosi prescrita és més del doble que quan s'usen disposicions de tres o quatre camps.

Per altra part, amb la tècnica de quatre camps, per l'aportació del camp AP, la dosi que rep el periné i els genitals externs és suficientment alta, sobretot en els tumors rectals baixos, per provocar toxicitat aguda important en forma de radiodermitis. Per tant, aquesta no era una tècnica que recomanéssim.

Per facilitar la irradiació del malalt i assegurar la reproductibilitat diària del tractament hem usat una tècnica isocèntrica. Això significa que els eixos centrals de tots els feixos d'irradiació coincideixen en un punt que el localitzem en el centre del volum d'irradiació i serà l'únic punt de referència.

La col·locació del pacient en la unitat de tractament s'ha de fer tenint en compte que entre la font d'irradiació (en el capçal de la unitat de tractament) i el punt de referència del volum de teixit del pacient que volem irradiar (el centre del volum blanc) hi ha d'haver una distància determinada (forma part dels càlculs dosimètrics i consta en l'informe). Si s'utilitza una tècnica focus-pell, el punt de referència ja no és el volum blanc a irradiar sinó la superfície corporal en el punt on incideix el feix d'irradiació i hem de verificar, camp a camp, aquesta distància. Amb la tècnica isocèntrica, la distància entre la font d'irradiació i el centre del volum blanc la determinem al principi i serveix durant tot el tractament per a tots els camps d'irradiació que usem. Quan el pacient es col·loca en la unitat de tractament, es determina el centre del volum a irradiar, a una distància determinada i per als diferents camps d'irradiació només cal girar el capçal per trobar els diferents angles d'incidència.

Per tot el comentat anteriorment, la tècnica de tractament recomanada en el nostre protocol era la de tres camps isocèntrics (Pósterio-Anterior i Laterals), encara que també es podia utilitzar la tècnica de quatre camps isocèntrics (AP-PA i laterals). No s'aconsellava la tècnica de dos camps directes paral·lels i oposats AP-PA.

S'han utilitzat proteccions focalitzades i individualitzades d'una aleació de metalls o col·limadors de multilàmines per minimitzar la irradiació dels teixits sans fora del volum de tractament.

La dosi prescrita ha estat de 45 Gy, calculada en la intersecció dels eixos dels feixos d'irradiació, i la corba d'isodosi que envoltava el volum d'irradiació era la del 95%; la inhomogeneïtat en el volum blanc màxima acceptada era de +/- 5% segons la normativa ICRU 50 (1993). Per tal d'aconseguir millor la homogeneïtzació dins el volum blanc s'utilitzaren falques de 45° o 30° en els camps laterals.

El fraccionament de la dosi ha estat d'1.8 Gy per sessió i cinc sessions setmanals.

Les distribucions de les dosis en cada tractament es presentaven en corbes d'isodosi sobre els talls de la TAC del pacient, així com histogrames dosi-volum. Tots els volums d'interès eren definits tall a tall. També es recollien les dosis màximes i mínimes dins el PTV.

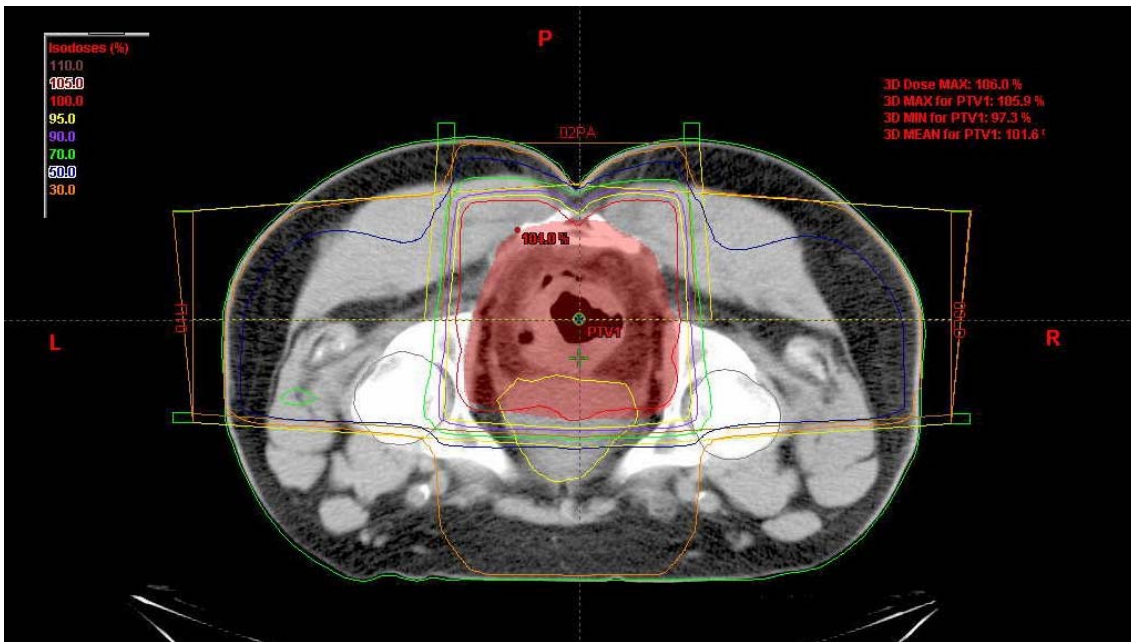




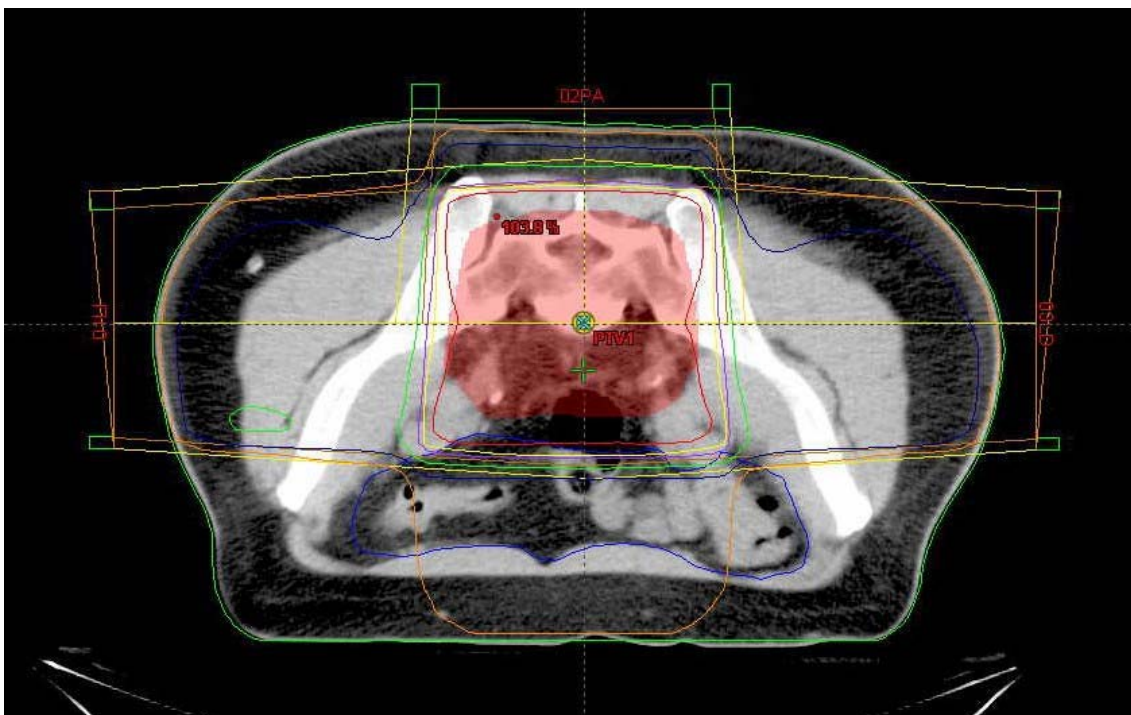
Col·locació i alineament del pacient en la unitat de tractament. S'utilitzen raigs de llum làser per al centratge del volum a irradiar.



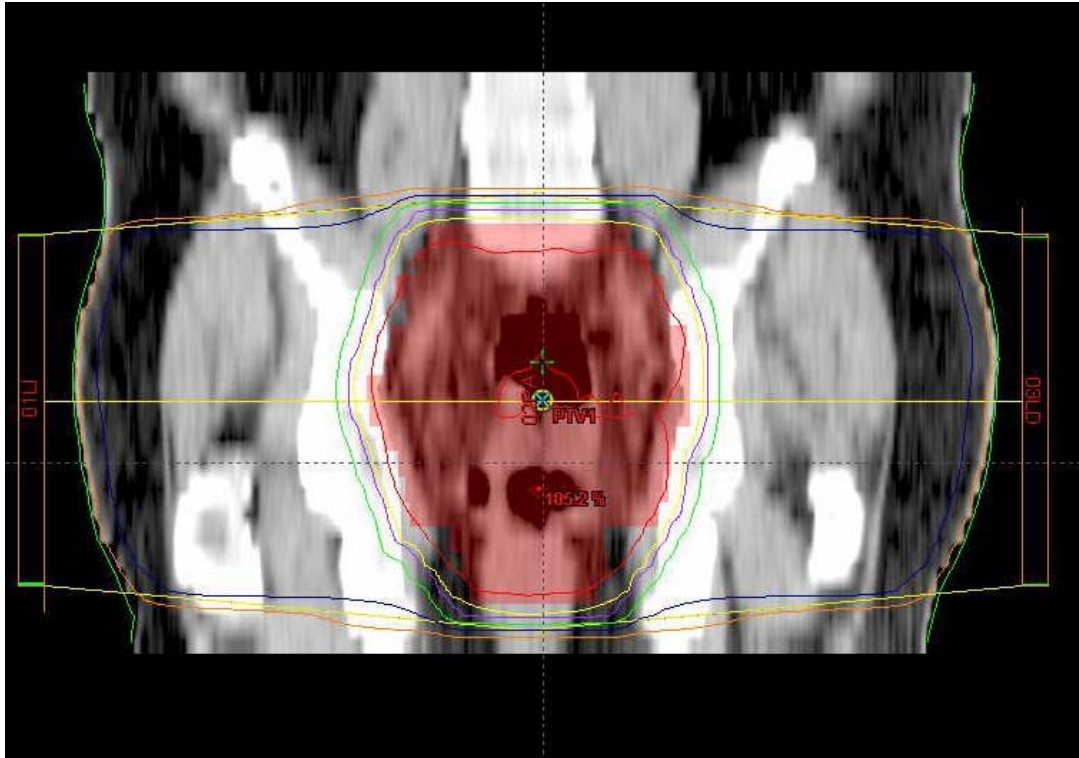
Camp lluminós sobre la pell del pacient que reproduïx el camp d'irradiació. En aquest cas, es tracta del camp lateral E.



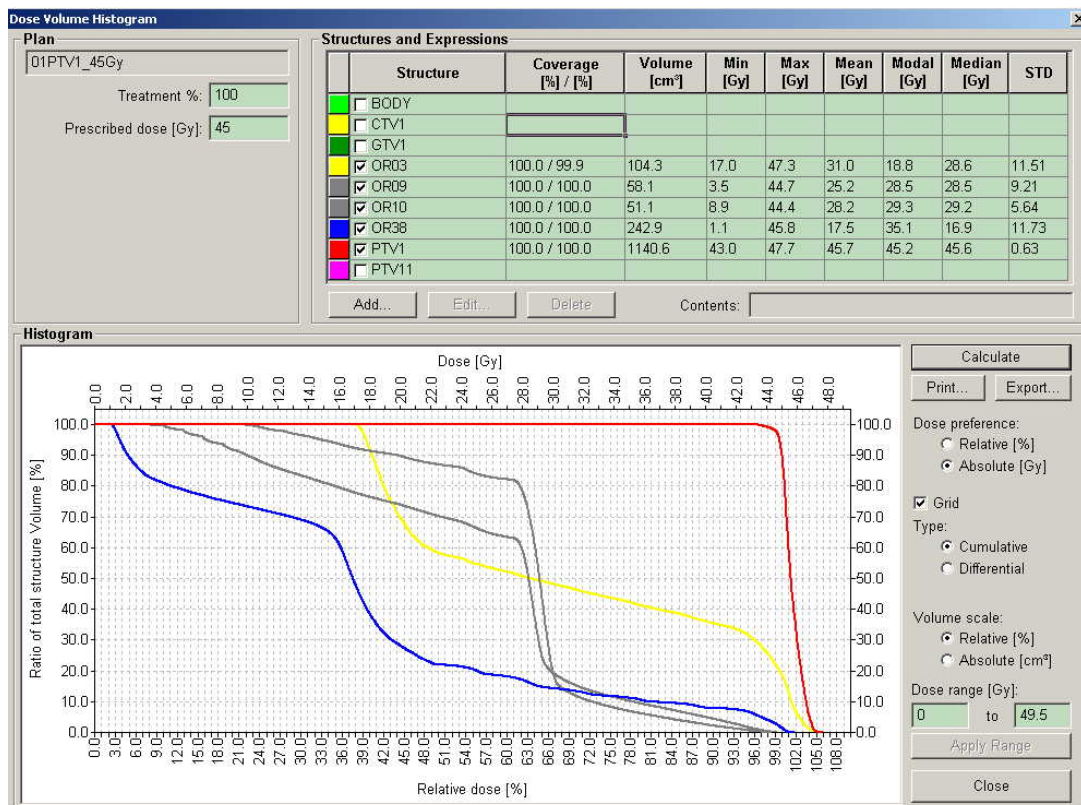
La imatge és un tall de TAC d'un pacient que passa a través del tumor rectal. La zona delimitada en vermell és el PTV (volum blanc de planificació). El volum delimitat en groc és la bufeta urinària. Hi ha una disposició de tractament de tres camps (PA i laterals) i està representada la distribució de la dosi en corbes d'isodosi. La corba del 95% envolta el PTV.



És un tall més superior de la mateixa TAC que passa a nivell del sacre. Aquí està delimitat el budell prim i està irradiat, en part, per la isodosi del 30%.



Tall coronal en el en que està representat, també, el PTV i les corbes d'isodosi.



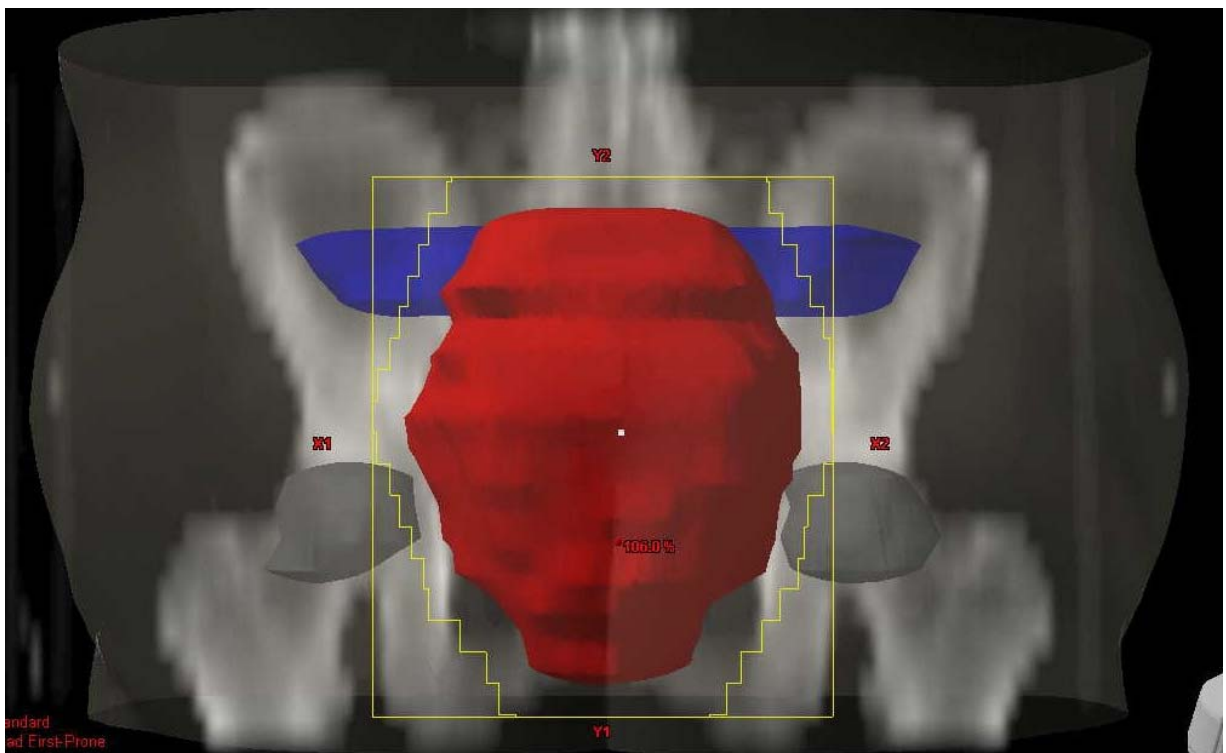
Histograma dosi-volum: es representen els diferents volums (PTV i els òrgans de risc) i la distribució de dosis. OR03: bufeta urinària, OR09 i OR10: caps femorals, OR38: budell prim.



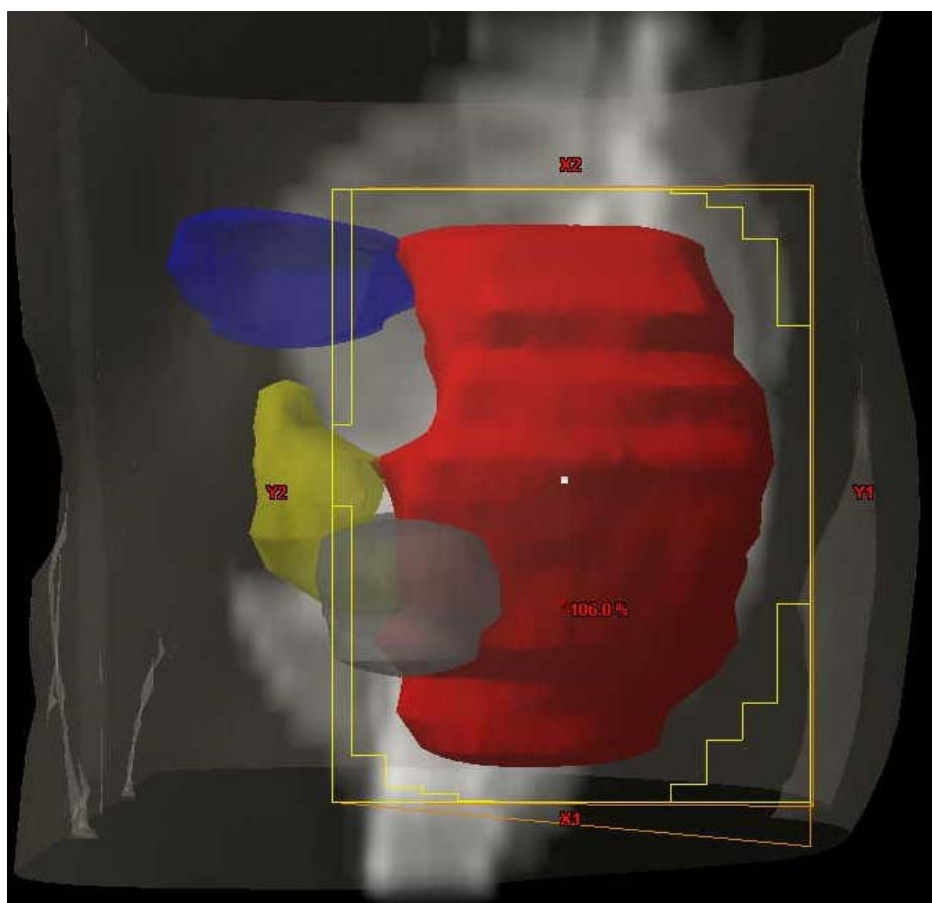
Per a cada camp d'irradiació s'obtenia el "beam's eye view" (BEV) que és la visió en 3D del pacient que mostra els volums definits en la TAC (PTV, òrgans de risc, estructures òssies, contorn extern, etc) i els camps d'irradiació tal com són vistes des del focus d'irradiació. També s'obtenia la radiografia digital reconstruïda (RDR), que és el BEV però en format RX.

Tant el BEV com les RDR ens donaven informació d'on estava situat el camp d'irradiació respecte el pacient, la forma que tenia, les estructures que englobava i les que evitava.

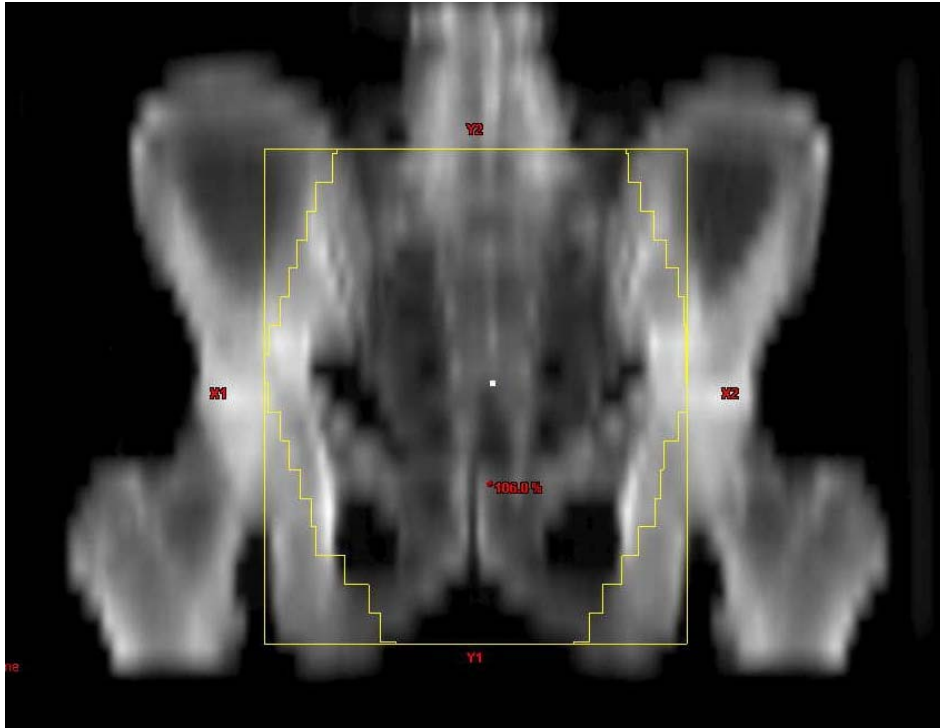
Les RDR, al ser format RX les podíem contrastar amb les RX de comprovació que es realitzaven al pacient en la unitat de tractament en el moment de l'inici d'aquest o cada cop que volíem verificar que el tractament que es realitzés al pacient fos l'adequat a la planificació.



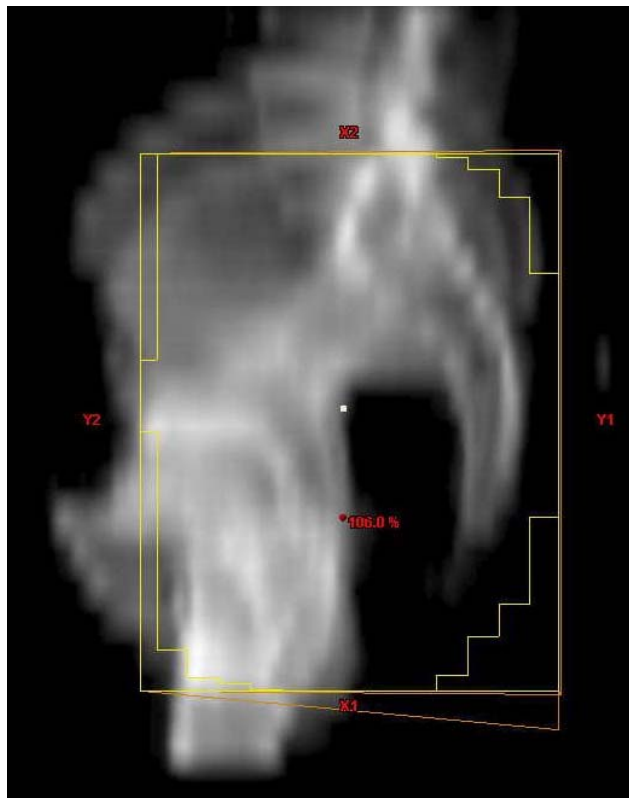
Beam's eye view (BEV), que mostra els volums definits en la TAC (PTV, òrgans de risc, estructures òssies i contorn extern), tal com són vistos des del focus d'irradiació. El requadre groc representa el camp d'irradiació PA i les línies escalades representen les proteccions del col·limador multilàmines.



Beam's eye view (BEV) d'un camp lateral, amb el seu camp d'irradiació i la representació del col·limador multilàmines.



Radiografia digital reconstruïda (RDR), que és el BEV en format radiografia. Projecció PA



RDR. Projecció lateral.

Durant el tractament amb radioteràpia els pacients seguien controls setmanals per part del seu metge responsable i per part d'infermeria. En aquestes visites es comprovava l'acompliment del pla de tractament i es recollia la toxicitat observada i es tabulava segons l'escala de toxicitat de la RTOG.

El tractament de radioteràpia s'interrompia si hi havia síndrome diarreica grau 3-4, fins a la millora d'aquesta (quan passava a graus 0-2).

## QUIMIOTERÀPIA

La quimioteràpia consistia a administrar 5Fluorouracil (5FU) en infusió contínua a través d'un catèter central col·locat en la vena subclàvia.

Dosis: 300 mgr/m<sup>2</sup>/dia, en infusió contínua, 5 dies a la setmana (de dilluns a divendres) durant les 5 setmanes de la radioteràpia.

Els pacients seguien visites mèdiques per part del seu metge responsable cada 2-3 setmanes, amb un hemograma de control cada 3 setmanes. En aquestes visites s'enregistrava la toxicitat observada derivada del tractament.

### Modificacions de la pauta de tractament

- Estomatitis:

Grau 2: es disminuïa la dosi de 5FU a 200 mg/m<sup>2</sup>/dia

Grau 3-4: s'aturava el tractament de quimioteràpia fins la disminució d'aquesta toxicitat a graus 0 ó 1

- Diarrees:

Graus 1-2: tractament mèdic ambulatori sense modificacions de la dosi

Graus 3-4: s'aturava el tractament fins la millora

- Toxicitat medul·lar:

S'interrompia el tractament si el recompte de neutròfils era inferior a 1000 i les plaquetes es situaven per sota 75.000. Es transfonien 2 concentrats d'hematies si la xifra d'hemoglobina era inferior a 8 gr.



## Toxicitat al tractament segons RTOG (toxicitat aguda) (NCIC 1994)

	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Hematològic</b>					
Hemoglobina g/100 ml	>11.0	9.5-10.9	8.0-9.4	6.5-7.9	<65
Leucòcits 1000/mm <sup>3</sup>	>4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1.0
Granulòcits 1000/mm <sup>3</sup>	>2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
Plaquetes 1000/ mm <sup>3</sup>	>100	75-79	50-74	25-49	<25
Hemorràgia	no	petèquia	lleugera pèrdua de sang	abundant pèrdua de sang	pèrdua sang debilitant
<b>Gastrointestinal</b>					
Bilirrubina	<1.25xN	1.26-2.5xN	2.6-5xN	5.1-10xN	>10xN
SGOT/SGPT	<1.25xN	1.26-2.5xN	2.6-5xN	5.1-10xN	>10xN
Fosfatasa alcalina	<1.25xN	1.26-2.5xN	2.6-5xN	5.1-10xN	>10xN
Mucoses	no	pot experimentar dolor lleu, no requerint analgèsia	mucositis discont. pot experimentar dolor moderat analgèsia	mucositis fibrosa confluent, pot incloure dolor sever requerint narcòtics	ulceració, hemorràgia o necrosis
Nàusea/vòmit	no	nàusea	vòmit transitori	vòmit requereix teràpia	vòmit no tractable
Diarrea	no	transitòria <2dies	tolerable però >2 dies / precisa tractament mèdic	Intolerable requereix ingrès	deshidratació hemorràg.
<b>Renal, bufeta</b>					
Urea nitrogen en sang/ Urea creatinina en sang	<1.25xN*	1.26-2.5xN	2.6-5xN	5 -10xN	>10xN
Proteinúria	no	1+, <0.3g/100ml	2-3+, 0.3-1.0g /100ml	4+, >1.0g/100ml	síndrome nefrítica
Hematúria	no	microscòpica	abundant	abundant+coàguls	uropatia obstructiva requereix repòs absolut
<b>Pulmonar</b>	no	simptomes lleus	dispnea d'esforç	dispnea al descans	repòs absolut
<b>Febre</b> (induïda x fàrmac)	no	febre <38°C	febre 38°C-40°C	febre >40°C	febre amb hipotensió
Al·lèrgia	no	edema	broncospasme, no cal teràpia parenteral	broncospasme, teràpia parenteral	anafilaxi
<b>Cutània</b>	no	descatació seca	descatació húmida discontinua	descatació húmida, confluent	ulceració, hemorràgica o necrosi
<b>Cabells</b>	no	pèrdua mínima	moderat, alopecía desigual	alopècia completa però reversible	alopècia irreversible
<b>Infecció</b> (localit. específ.)	no	infecció menor	infecció moderada	infecció major	infecció major amb hipotensió
<b>Cardíac</b>					
Rítme	no	taquicàrdia sinusal >110 en repòs	PVC unifocal, arítmia atrial	PVC multifocal ventricular	taquicàrdia
Funció	no	asintomàtic, però signes cardíacs anòmals	disfunció simptomàtica transitòria, no requereix teràpia	disfunció simptomàtica sensible a teràpia	disfunció simptomàtica no sensible a teràpia
Pericarditis	no	efusió assintomàtic	simptomàtic, no requereix drenatge	tamponat, cal drenatge	tamponat, cal cirurgia
<b>Neurotoxicitat</b>					
Estat de consciència	alerta	letàrgia transitòria >50% temps de vigília	somnolència <50% temps de vigília	somnolència >50%	coma
Perifèrica	no	parestèsies i/o reflexos disminuïts	parestèsies severes i/o debilitat lleugera	parestèsies intolerables marcada pèrdua motora	paràlisi
Constipació <sup>+</sup>	no	lleugera	moderada	distensió abdominal	distensió i vòmits intractable
Dolor <sup>-</sup>	no	lleuger	moderat	sever	

\*N=límit superior del valor normal de la població estudi

+ No inclou constipació provocada per narcòtics

- Relacionat al tractament, no relacionat a la malaltia. L'ús de narcòtics pot ajudar a la graduació del dolor depenent del nivell de tolerància del malalt.

## Toxicitat tardana

	0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Pell</b>	No	Atròfia lleu, canvis de pigmentació, lleugera pèrdua del pèl.	Atròfia discontinua; Telangiectàsies moderades i depilació.	Atròfia marcada; grans telangiectàsies.	Ulceració.
<b>Teixit subcutani</b>	No	Lleugera induració (fibrosi) i pèrdua de greix subcutani.	Fibrosi moderada.	Induració severa i pèrdua de teixit subcutani.	Necrosi.
<b>Budell</b>	No	Diarrea lleugera; 5 deposicions al dia; descàrrega rectal lleugera o sagnat.	Diarrea moderada i dolors còlics; més de 5 deposicions al dia; descàrrega mucosa rectal excessiva o sagnat intermitent.	Obstrucció o sagnat que requereix hospitalització	Obstrucció o sagnat que requereix cirurgia.
<b>Bufeta urinària</b>	No	Polaquiúria moderada. Telangiectàsies generalitzades. Hematúria intermitent macroscòpica.	Lleugera atròfia epitelial. Telangiectàsies menors (hematúria microscòpica).	Polaquiúria severa i disúria. Telangiectàsies severes generalitzades. Hematúria freqüent. Reducció de la capacitat de la bufeta (<150 cc).	Necrosi. Capacitat de la bufeta <100 cc. Cistitis hemorràgica severa.
<b>Òs</b>	No	Assimptomàtic. Reducció de la densitat òssia.	Dolor moderat o sensibilitat. Esclerosi òssia irregular.	Dolor sever o sensibilitat. Esclerosi òssia.	Necrosi. Fractura espontània.
<b>Articulació</b>	No	Rigidesa articular lleugera. Lleugera limitació del moviment.	Rigidesa moderada. Dolor articular intermitent o moderat. Limitació moderada del moviment.	Rigidesa articular severa. Dolor amb severa limitació del moviment.	Necrosi. Fixació completa.

## VALORACIÓ ABANS DE LA CIRURGIA

A les 3-4 setmanes de finalitzar el tractament de radio-quimioteràpia es realitzava un nou estudi d'extensió dels pacients amb:

- Anamnesi i exploració física
- Anàlisi de sang: hemograma complet, proves de coagulació, bioquímica bàsica amb biologia hepàtica completa i determinació del CEA
- RX de tòrax, AP i lateral
- Tomografia axial computaritzada abdominal, amb contrast endovenós per l'estudi hepàtic
- Ecografia endorrectal

Amb les dades obtingudes es valorava la resposta clínica al tractament, segons els criteris de l'OMS:

- Els pacients amb malaltia estable o en resposta eren sotmesos a intervenció quirúrgica entre la 6a i 8a setmana després d'haver finalitzat el tractament.
- En el cas de progressió de la malaltia es valorava la terapèutica a seguir de forma individualitzada, en el Comitè de les tres especialitats involucrades en el tractament d'aquests pacients, en funció del tipus de progressió i la clínica presentada pel pacient.

### **Valoració de la resposta. Criteris de l'OMS (Miller 1981)**

#### **Resposta completa (RC)**

Desaparició de tota evidència de malaltia de duració mínima de 4 setmanes.

#### **Resposta parcial (RP)**

Disminució  $\geq 50\%$  de la suma dels productes de 2 diàmetres de totes les lesions mesurables de duració mínima de 4 setmanes i sense progressió de cap de les lesions existents o aparició de noves lesions.

#### **Malaltia estable (EE)**

Sense canvis significatius en la mida de les lesions mesurables.

#### **Progressió (P)**

Augment  $>25\%$  en la suma dels productes de 2 diàmetres de les lesions mesurables o aparició de noves lesions.

## CIRURGIA

La intervenció quirúrgica es programava entre la 6a-8a setmana després d'haver finalitzat el tractament amb radio-quimioteràpia.

Abans de la cirurgia es procedia a la preparació anterògrada del còlon, a la proxilaxi antibiòtica i de tromboembolisme, segons el protocol de cirurgia.

Una setmana abans de la intervenció quirúrgica els pacients iniciaven una dieta pobra en residus.

La preparació colònica s'iniciava 24 hores abans de la intervenció i es realitzava mitjançant l'ús de substàncies hiperosmolars tipus polietilenglicol o fosfat di-sòdic i mono-sòdic. El seu mecanisme d'acció és per elevació de la pressió osmòtica intraluminal que provoca absorció d'aigua i de sals iòniques de la mucosa intestinal i així s'aconsegueix una evacuació ràpida i, per tant, la neteja del budell. Si existia perill d'obstrucció intestinal, la preparació s'efectuava retrògradament (ènemes de neteja).

La profilaxi antibiòtica s'efectuava segons protocol d'acord amb el Servei de Malalties Infeccioses: vint-i-quatre hores abans de la intervenció s'administrava Eritromicina 1 gr. i Neomicina 1 gr. a les 13, 14 i 23 hores, via oral; i una Cefalosporina de 3<sup>a</sup> generació (Rocefalin R) 1 gr. en el moment de la inducció anestèsica. Si el pacient estava oclós o hi havia risc d'intolerància, s'administrava Ornidazol 1 gr. i Gentamicina 0.4 mg/Kg de pes en el moment de la inducció anestèsica, una sola dosi.

Com a profilaxi de tromboembolisme s'administrava Enoxaparina sòdica per via subcutània. En pacients sense risc de tromboembolisme s'administrava una dosi de 2000 UI, cada 24 hores. En pacients amb risc, la dosi era de 4000 UI, cada 24 hores. El tractament es mantenia durant els dies d'immobilització del pacient.

## **Tècnica quirúrgica**

Es procedia a una laparotomia media amb un examen abdominal minuciós.

Es realitzava una exploració manual del fetge per detectar possibles metàstasis a aquest nivell. Si hi havien dubtes d'afectació hepàtica es realitzava una ecografia hepàtica amb biòpsia.

S'observava la ubicació del tumor rectal en relació amb el fons de sac de Douglas i el seu volumen.

Es realitzà la tècnica quirúrgica de la resecció total del mesorecte:

El mesorecte està delimitat per la làmina visceral de la fàscia pèlvica o rectal i les parets pèlviques estan recobertes per la làmina parietal d'aquesta fàscia pèlvica. Entre aquestes dues làmines, visceral i parietal, hi ha un espai avascular. És, en aquest pla, en el que es porta a terme la dissecció, tot respectant sempre l'existència de la làmina visceral, ja que la seva integritat és la garantia d'una exèresi completa del mesorecte.

El primer temps de l'exèresi està representat per la lligadura i secció de l'artèria mesentèrica inferior que es realitza en la part del naixement dels pedicles en la paret de l'aorta. La vena mesentèrica inferior se secciona a la vora inferior del pàncreas en la seva desembocadura a la vena esplènica. La secció alta dels vasos mesentèrics, juntament a la mobilització sistemàtica i completa de l'angle E del còlon, permet un descens sense tensió del còlon a la part inferior de la pelvis.

Posteriorment es procedeix a la limfadenectomia mesentèrica inferior.

En la dissecció retrorectal s'han d'identificar els dos nervis hipogàstrics i procurar preservar-los. La dissecció s'inicia en la forqueta de l'origen dels nervis i se segueix en la línia mitjana i després lateralment i inferior fins la punta del coxis. La dissecció es continua lateralment i s'arriba fins el pla dels músculs elevadors de l'anús.

En la pla anterior, després de la incisió del peritoneu sobre la part anterior del fons de sac de Douglas, la dissecció es realitza en contacte amb les vesícules seminals, davant de l'aponeurosi próstato-peritoneal de Denonvilliers, cap a la base de la pròstata. En la dona, la dissecció anterior es realitza contra la paret vaginal posterior.

Durant la intervenció s'intentava una mínima manipulació del tumor amb la lligadura dels pedicles limfovasculars en l'arrel.

Abans de procedir a l'anastomosi es feia una neteja del monyó rectal.

Les sutures de les anastomosis es procuraven que fossin meticuloses, amb els caps que s'havien d'anatomosar ben irrigats i sense tracció (que s'aconseguia amb el descens de l'angle esplènic); l'anastomosi podia ser manual o mecànica, encara que en la gran majoria dels casos es feia mecànicament ja que permetia realitzar-les més distalment i amb un grau més alt de seguretat.

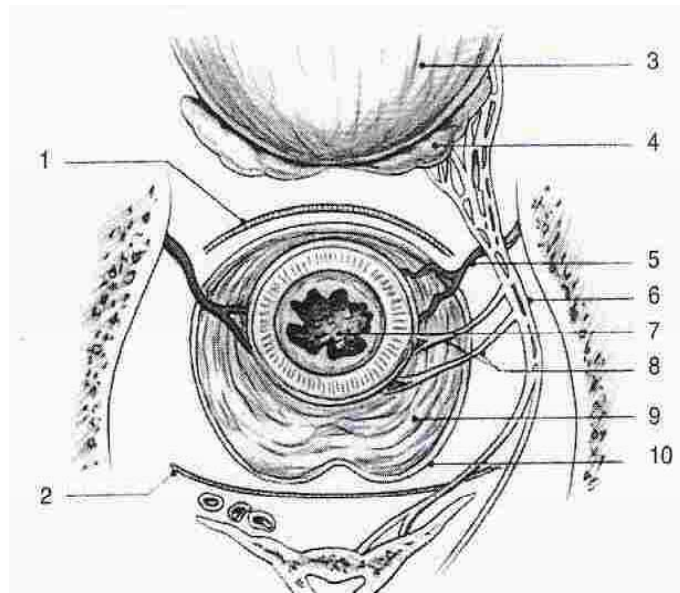
En cas d'afectació d'òrgans veïns es procedia a la resecció del tumor i d'aquests òrgans en monobloc, sempre que fos possible.

El marge de resecció distal es procurava que fos el més ampli possible (2-2.5 cm per als tumors ben o moderadament diferenciats i de 5 cm per als tumors poc diferenciats).

En el carcinoma del recte superior (entre els 10 i 15 cm) la tècnica quirúrgica era una resecció anterior amb anastomosi baixa. Es practicava una exèresi del mesorecte fins 5 cm per sota l'extrem inferior del tumor.

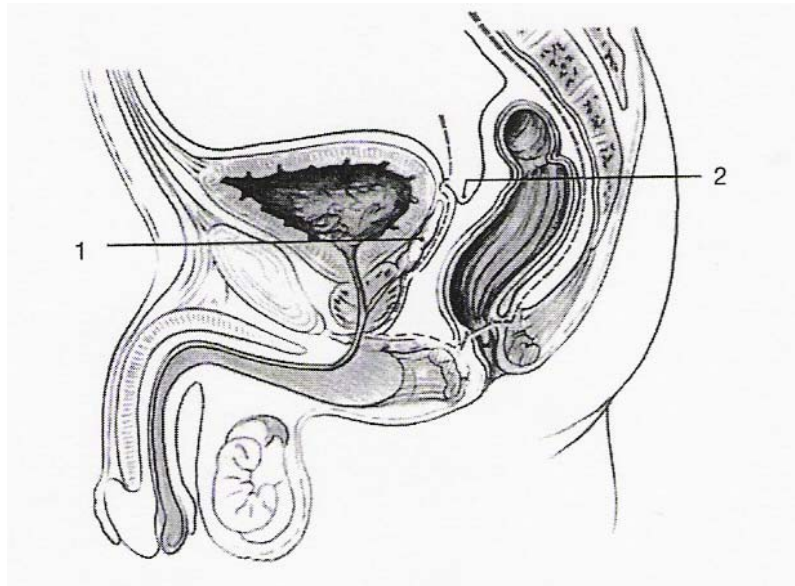
En el carcinoma de recte mitjà (entre els 5 i 10 cm) es procedia a una resecció anterior amb conservació de l'esfínter i exèresi completa del mesorecte; si hom considerava necessari, es procedia a una ileostomia de protecció temporal.

En els tumors del recte inferior (< de 5 cm): si el tumor estava entre els 4 i 5 cm del marge anal i si es complien els requisits de seguretat abans esmentats (marge distal adequat), es realitzava una resecció amb conservació d'esfínter i exèresi completa del mesorecte; gairebé sempre amb ileostomia de protecció temporal. En la resta de casos es realitzava una amputació abdòmino-perineal que comportava l'extirpació de l'aparell esfinterià i canal anal (operació de Miles) amb colostomia terminal definitiva en la fosa ilíaca E.



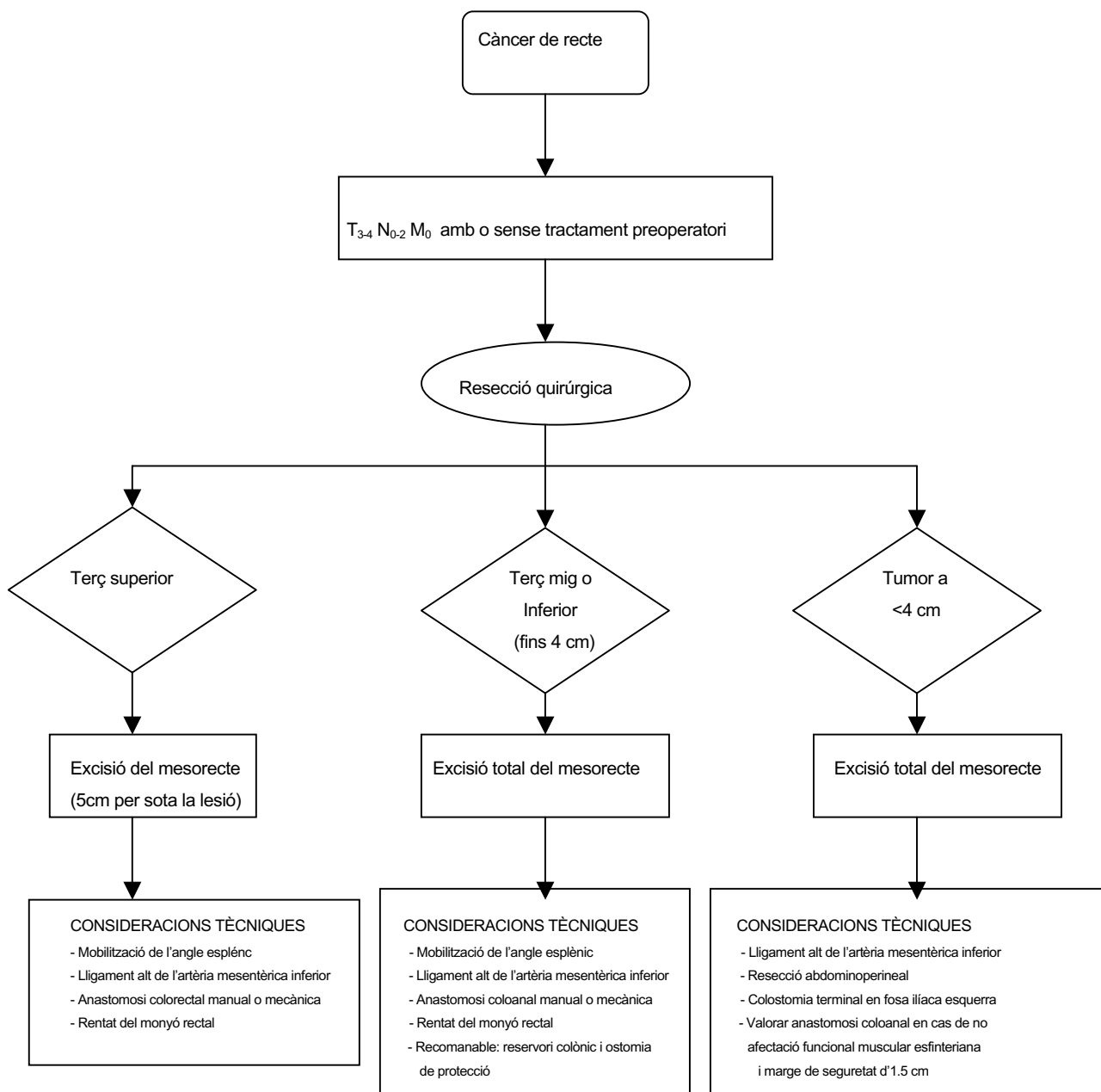
Tall transversal de la pelvis que mostra les relacions del recte i del seu meso amb les diferents fàscies, en nervis i el plexe.

1. Aponeurosis de Denonvilliers
2. Fàscia parietal
3. Bufeta urinària
4. Vesícula seminal
5. Artèria rectal mitja
6. Plexe pelvià lateral
7. Recte
8. Branques nervioses rectals
9. Mesorecte
10. Peritoneu visceral



Exèresi total del mesorecte.

La línia discontinua mostra el pla pel qual s'ha de realitzar la dissecció. La incisió anterior es realitza sobre el pla anterior del fons de sac de Douglas. El pla de dissecció passa per davant de l'aponeurosi de Denonvilliers. Per darrera, es reseca tot el mesorecte. 1. Vesícula seminal. 2. Fons de sac de Douglas.



En el full quirúrgic es feia constar si la cirurgia havia estat:

- Radical, amb resecció completa de la tumoració
- Pal·liativa, amb malaltia residual macroscòpica. En aquest cas es descrivia el lloc, la mida de la lesió residual i si s'havia realitzat biòpsia.
- Exploradora, sense possibilitat de resecció tumoral i, llavors, es realitzava només una derivació pal·liativa

També es feia constar el resultat de l'exploració de la cavitat abdominal (presència o no de metàstasis a distància), la descripció de l'extensió del tumor i la seva relació amb els òrgans veïns i el tipus de limfadenectomia realitzada.



## ESTADIFICACIÓ PATOLÒGICA

La peça de resecció anterior o d'amputació abdominoperineal de recte era remesa en fresc des del quiròfan. Durant l'examen inicial de la peça quirúrgica, aquesta s'obria i es prenen les mesures, tant de la peça, com del tumor i la distància als marges de resecció; també s'avaluava l'estat del mesorecte, si aquest estava complet, incomplet o quasi complet. En aquest primer moment es prenen mostres, en fresc, del tumor i de la mucosa sana per al banc de tumors. A continuació, la peça es posava a fixar en formol tamponat durant 24 hores i al dia següent es procedia a la seva inclusió on es prenen mostres representatives del tumor, de la mucosa no tumoral i de les altres troballes significatives que pugués tenir el cas (pòlips, malaltia inflamatòria intestinal, etc...). Després es dissecava el teixit adipós que envoltava el recte i s'aïllaven els ganglis limfàtics.

Si en la peça quirúrgica no es trobava tumor macroscòpic i només hi era present una úlcera residual, la totalitat d'aquesta s'incluïa en l'estudi patològic.

Amb les dades aportades per l'estudi histològic de la peça i les aportades pel cirurgià, es procedia a l'estadificació patològica de la malaltia. S'utilitzà el sistema de classificació TNM.

**FULL DE D'INFORME D'ANATOMIA PATOLÒGICA**  
**PROTOCOL CÀNCER DE CÒLON I RECTE**

NOM DEL PACIENT :  
HISTÒRIA CLÍNICA :  
NÚMERO DE BIÒPSIA :  
MACROSCOPIA

***Tipus de peça***

- Hemicolectomia dreta
- Colectomia de còlon transvers
- Hemicolectomia esquerra
- Sigmoidectomia
- Resecció anterior alta
- Resecció anterior baixa
- Colectomia total
- Colectomia subtotal
- Resecció abdominoperineal
- Altres (especificar):
- No especificat

***Longitud de la peça:*** \_\_\_ cm.

***Localització del tumor***

- Cec
- Còlon ascendent
- Angle hepàtic
- Còlon transvers
- Angle esplènic
- Còlon descendent
- Sigma
- Recte-sigma
- Recte
- Còlon, no especificat
- No es pot determinar

***Configuració del tumor***

- Exofític
- Infiltratiu
- Ulcerat
- Altres (especificar):

***Mida del tumor***

- Diàmetre més gran:-- cm
- Diàmetres addicionals: -- x – cm

***Distància del tumor al marge més proper:*** \_\_\_ cm.

Especificar marge:

***Mesorecte***

- Complet
- Quasi complet
- Incomplet

***Altres lesions:***

***Clau de seccions:***

## MICROSCOPIA

### **Tipus histològic**

- Adenocarcinoma
- Adenocarcinoma mucinós ( + del 50%)
- Carcinoma medul·lar
- Carcinoma amb cèl·lules en anell de segell ( + del 50%)
- Carcinoma de cèl·lula petita
- Carcinoma indiferenciat
- Altres (especificar):
- Carcinoma, tipus no determinat

### **Grau histològic**

- Baix grau
- Alt grau
- Altres (especificar):
- No avaluable

### **Marges**

#### Marge proximal

- invasió per carcinoma infiltrant
- no invasió per carcinoma infiltrant
- no avaluable
- Carcinoma in situ/ adenoma

#### Marge distal

- invasió per carcinoma infiltrant
- no invasió per carcinoma infiltrant
- no avaluable
- Carcinoma in situ/ adenoma

#### Marge radial

- invasió per carcinoma (tumor a menys d'1mm)
- no invasió per carcinoma
- no avaluable

### **Invasió de vasos limfàtics**

- Absent
- Present
  - Intramural
  - Extramural
- No determinat

### **Invasió de vasos venosos**

- Absent
- Present
  - Intramural
  - Extramural
- No determinat

**Invasió perineural**

- Absent
- Present

**Marge de creixement**

- Expansiu
- Infiltratiu

**Resposta limfocitària peritumorallintratumoral**

- Absent
- Lleu-moderada
- Marcada

**Altres troballes**

- Adenoma
- Colitis ulcerosa
- Malaltia de Crohn
- Displàsia
- Altres pòlips (tipus):
- Altres (especificar):

**Estadi patològic (pTNM)**

- pT \_\_\_
- pN \_\_\_
  - o Especificar: - Nombre de ganglis aïllats:
  - Nombre de ganglis afectats:
- pM \_\_\_

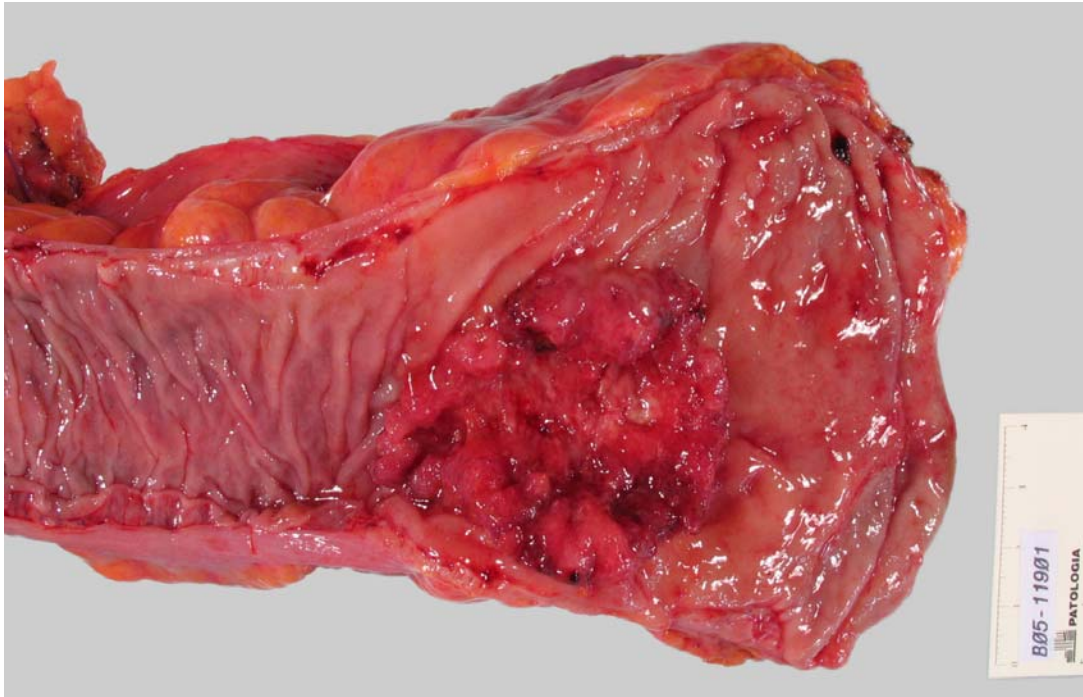
**Estadi tumoral posttractament neoadjuvant (ypTNM)**

ypT  
ypN  
ypM

**Resposta al tractament (classificació)**

- Grau I: regressió completa
- Grau II: presència de cèl·lules tumorals residuals
- Grau III: moderada quantitat de cèl·lules tumorals
- Grau IV: abundant quantitat de cèl·lules tumorals
- Grau V: absència de regressió

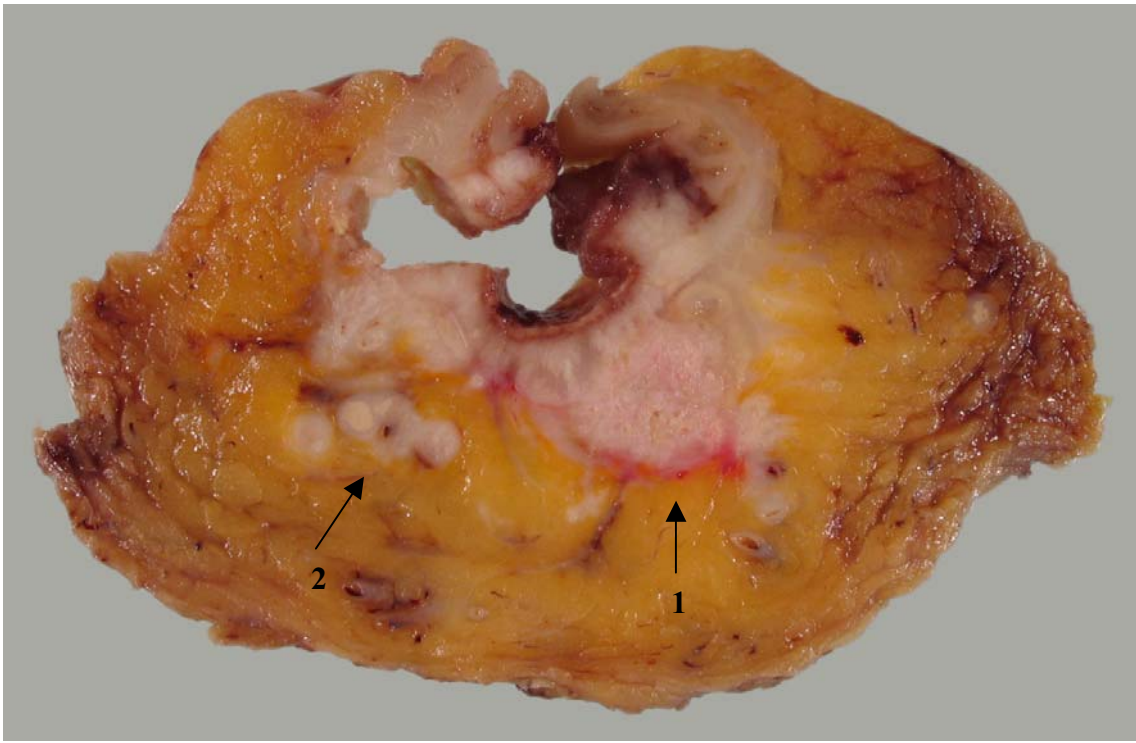
**Comentaris:**



Tumoriació rectal exofítica amb el centre ulcerat, situat a 2.5 cm del marge de resecció distal; la resta de mucosa és normal



Peça de resecció rectal amb el mesorecte complet: no hi ha solució de continuïtat en el greix



Tall transversal del tumor i del seu meso, per valorar el marge radial. S'aprecia el tumor rectal que infiltra el teixit adipós (1) i la presència de ganglis limfàtics d'aspecte metastàtic (2). En aquest cas el marge radial és regular, sense estar afectat pel tumor.

## QUIMIOTERÀPIA POSTCIRURGIA

Es realitzava quimioteràpia després de la cirurgia en tots els pacients, excepte en els que havien progressat durant el tractament preoperatori.

La quimioteràpia consistia a administrar:

- Leucovorin (LV), 20 mg/m<sup>2</sup>/dia, cinc dies a la setmana en bolus
- 5FU, 425 mg/m<sup>2</sup>/dia, en bolus, cinc dies a la setmana, administrat 15 minuts després del LV

Es van administrar un total de 4 cicles a intervals de 4 setmanes.

Abans de la quimioteràpia es feia una visita mèdica amb un hemograma de control.

Modificacions del tractament:

- Mucositits o diarrea de qualsevol grau: es posposava el tractament durant una setmana.

Si el grau d'estomatitis i/o diarrea era superior a 2, es reduïa la dosi de 5FU, en els següents cicles a 400 mg/m<sup>2</sup>/dia; es permetia una segona reducció a 375 mg/m<sup>2</sup>/dia. Si malgrat això continuava havent-hi toxicitat, es donava per finalitzat el tractament.

- Recompte de neutròfils:
  - superior a 1300, s'administrava el 100% de la dosi
  - entre 1000 i 1300, s'administrava el 80% de la dosi
  - inferior a 1000, es posposava l'administració de la quimioteràpia durant una setmana
- Recompte de plaquetes:
  - superior a 100.000, s'administrava el 100% de la dosi
  - entre 75.000 i 100.000, s'administrava el 80% de la dosi
  - inferior a 75.000, es posposava l'administració de la quimioteràpia durant una setmana

## **SEGUIMENT**

Els pacients han estat seguits amb visites mèdiques cada 3 mesos durant els dos primers anys i després cada 6 mesos.

En cada visita es realitzava l'anamnesi i exploració física del pacient i una determinació del CEA. Anualment es realitzava una RX de tòrax i una exploració abdominal amb una ecografia, excepte els pacients als que s'havia realitzat una resecció anterior de recte que en els dos primer anys de seguiment es realitzava una TAC abdominal. La colonoscòpia es realitzava cada dos anys i en els pacients amb reseccions anteriors es realitzava una rectoscòpia cada any durant els tres primers anys.

Sempre que hi havia sospita de recurrència per la presència de clínica o un augment del CEA es realitzaven de nou totes les proves diagnòstiques o se n'afegien d'altres guiades per la simptomatologia del pacient.



## **GRUP CONTROL AMB CIRURGIA PRÈVIA**

Eren pacients procedents del Servei de Cirurgia General i Digestiva de l'Hospital de Bellvitge en que no es va indicar el tractament preoperatori per no complir els requisits d'inclusió, o procedien d'altres serveis de cirurgia dels diferents hospitals de la nostra Regió Sanitària (el Servei d'Oncologia Radioteràpica és el centre de referència per al tractament radioteràpic de tota la Regió Sanitària Costa de Ponent).

En tots els casos hi havia el diagnòstic histològic previ d'adenocarcinoma de recte i per les proves d'estadificació eren tumors resecables, sense metàstasis a distància.

La tècnica quirúrgica no diferia en essència de la descrita pel tractament neoadjuvant. La resta d'hospitals de la regió que ens remetien els pacients per al tractament també utilitzaven les mateixes tècniques quirúrgiques i quan ens remetien els pacients per la radioteràpia ens enviaven tota la documentació relativa a l'estudi diagnòstic previ i l'estadificació, així com una còpia del full quirúrgic i la descripció anàtomo-patològica de la lesió.

En els casos d'amputació abdòmino-perineal i, que es preveia la necessitat de tractament postoperatori, durant l'acte quirúrgic es procedia a una reperitonització i reconstrucció del sòl pèlvic per reduir el volum de budell prim en la pelvis, i així disminuir les possibles complicacions derivades del tractament amb radioteràpia postoperatòria.

## **ESTADIFICACIÓ PATOLÒGICA**

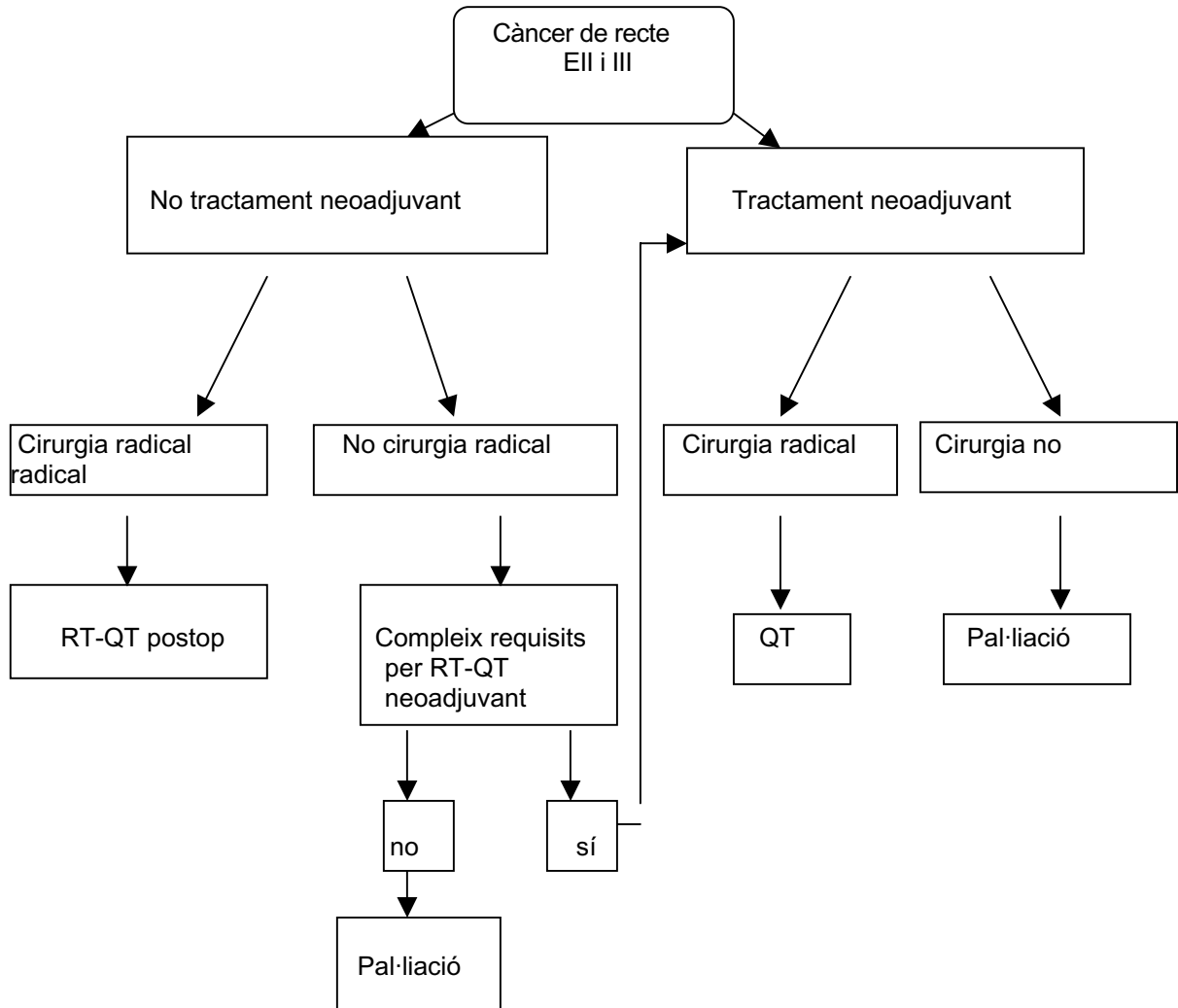
Amb les dades aportades per l'estudi d'extensió previ a la cirurgia, les aportades pel cirurgià i per l'estudi histològic de la peça es procedia a l'estadificació patològica de la malaltia. S'utilitzà el sistema de classificació TNM.

### **Criteris d'inclusió per al tractament postoperatori**

- Pacients sotmesos a cirurgia potencialment curativa per un adenocarcinoma de recte
- T3-T4, independent de l'afectació ganglionar locoregional, o N+ independentment de la T, M0
- Performance status segons l'escala de l'ECOG de 0,1,2
- Funció medul·lar correcta, amb xifres de neutròfils superiors a 1.300/mm<sup>3</sup> i de plaquetes per sobre de 100.000/mm<sup>3</sup>; funció hepàtica correcta, amb xifres de bilirrubina dins dels paràmetres normals i de transaminasses no superiors al doble de la normalitat

Estava previst iniciar la QT a les 4 setmanes de la cirurgia i la radioteràpia s'afegia al tractament en el tercer cicle de la quimioteràpia.

## Algorisme de tractament



## QUIMIOTERÀPIA

La quimioteràpia consistia en administrar:

- 5FU 425 mg/m<sup>2</sup>/dia per 5 dies en bolus
- LV 20 mg/m<sup>2</sup>/dia per 5 dies en bolus

Els cicles es repetien cada 4 setmanes. S'administraren dos cicles abans de la radioteràpia i 4 cicles després.

Durant la radioteràpia s'administrava 5FU en infusió contínua, 225 mg/m<sup>2</sup>/dia, 7 dies a la setmana, durant tota la radioteràpia.

Els pacients seguien visites per part del seu metge responsable cada 4 setmanes amb un hemograma de control. En aquestes visites s'enregistrava la toxicitat observada derivada del tractament.

### Reducció de la dosi de 5FU

- Estomatitis:

Si es presentava es reduïa la dosi en un 20% en el següent cicle

- Diarrees:

Graus 2-3: es reduïa la dosi en un 20% en el següent cicle

- Toxicitat medul·lar:

- >1200 neutròfils: s'administrava el 100% de la dosi
- Entre 1000 i 1200 neutròfils: s'administrava el 80% de la dosi
- < 1000 neutròfils: es posposava l'administració de la quimioteràpia durant una setmana
- > 100.000 plaquetes: s'administrava el 100% de la dosi
- Entre 50.000 i 100.000 plaquetes, s'administrava el 80% de la dosi
- < 50.000 plaquetes: s'endarreriria la quimioteràpia una setmana

## RADIOTERÀPIA

Quan la radioteràpia s'administrava en el postoperatori, en el volum d'irradiació s'inclouïa el llit del tumor rectal, els teixits tous perirrectals, les cadenes ganglionars del drenatge limfàtic del recte a l'interior de la pelvis (ganglis pararrectals, ilíacs interns i comuns) i tot el sacre. Quan la intervenció quirúrgica havia estat una amputació abdòmino-perineal, en el volum d'irradiació s'inclouïa la ferida perineal. Quan la cirurgia havia estat una resecció anterior de recte es procurava que l'anastomosi quedés inclosa en el volum d'irradiació amb un marge de seguretat inferior d'almenys 3 cm.

No era obligada la inclusió, en el volum de tractament, dels ganglis limfàtics ilíacs externs, ni que es tractés d'un tumor de recte amb afectació d'altres òrgans pèlvics. Tampoc s'inclouïen en el volum d'irradiació els ganglis inguinals.

La planificació del volum de tractament es realitzà amb RX ortogonals de simulació i es prenia un contorn transversal del pacient a nivell del que seria el centre del volum d'irradiació. Sobre aquest contorn es projectava la localització i les dimensions del volum d'irradiació, determinat per les radiografies ortogonals. S'utilitzaren proteccions focalitzades i individualitzades d'una aleació de metalls o col·limadors multilàmines per minimitzar la irradiació dels teixits sans fora dels inclosos en el volum de tractament.

La posició del pacient en la unitat de tractament era en decúbit pron per una bona visualització del sacre. S'instava el pacient a que no orinés, almenys, en les dues hores prèvies a la irradiació per realitzar-la amb la bufeta urinària plena i així s'evitava la irradiació de la totalitat d'aquest òrgan i ajudava a desplaçar nanses de budell prim fora dels camps de tractament.

La tècnica de tractament usada en la major part de tractaments ha estat de tres camps isocèntrics (PA i laterals). En alguns casos hem utilitzat una tècnica de quatre camps (AP-PA i laterals). Es desaconsellava la tècnica de dos camps directes, paral·lels i oposats AP-PA.

La irradiació es portà a terme amb fotons d'alta energia 6-18 MV procedents d'acceleradors lineals Clinac 2100c Varian i Clinac 18 Varian.

La dosi prescrita era 45 Gy, calculada en la intersecció dels eixos dels feixos d'irradiació, i la corba d'isodosi que envoltava el tumor era la del 95%; la inhomogeneïtat en el volum blanc màxima acceptada era de +/-5% segons la normativa ICRU 50 (1993). Per tal d'aconseguir millor la homogeneïtzació dins el volum blanc s'utilitzaren falques de 45° o 30° en els camps laterals.

El fraccionament de la dosi ha estat d'1.8 Gy per sessió i cinc sessions setmanals.

En els pacients que no s'indicava quimioteràpia per raons mèdiques o de rebuig per part del propi pacient, les dosis de radioteràpia eren de 50 Gy, amb un fraccionament de 2 Gy per sessió i cinc sessions setmanals.

En els pacients amb una cirurgia incompleta o amb els límits de resecció propers al tumor es realitzava una sobreimpressió sobre el tumor residual o zona de la sutura d'entre 9 i 14.4 Gy més, amb un fraccionament d'1.8 Gy per sessió i cinc sessions setmanals (o de 10-16 Gy en pacients que no realitzaven quimioteràpia, amb un fraccionament de 2 Gy per sessió). La sobreimpressió es portava a terme amb una tècnica de camps isocèntrics i oblics (generalment 2 camps). En total, la zona del tumor residual rebia una dosi total d'entre 54 i 59.4 Gy (o de 60-66 Gy si no rebien QT).

## **SEGUIMENT**

Els pacients han estat seguits amb visites mèdiques cada 3 mesos durant els dos primers anys i després cada 6 mesos.

En cada visita es realitzava l'anamnesi i exploració física del pacient i una determinació del CEA. Anualment es realitzava una RX de tòrax i una exploració abdominal amb una ecografia, excepte els pacients als que s'havia realitzat una resecció anterior de recte que en els dos primer anys de seguiment es realitzava una TAC abdominal. La colonoscòpia es realitzava cada dos anys i en els pacients amb reseccions anteriors es realitzava una rectoscòpia cada any durant els tres primers anys.

Sempre que hi havia sospita de recurrència per la presència de clínica o un augment del CEA es realitzaven de nou totes les proves diagnòstiques o se n'afegien d'altres guiades per la simptomatologia del pacient.

## **ANÀLISI ESTADÍSTICA**

Es considerà com a recurrència local, qualsevol recidiva tumoral dins la pelvis (llit quirúrgic, ganglis pèlvics o anastomosi). Malaltia o metàstasis a distància fa referència a qualsevol recurrència fora de la pelvis, tal com ha estat descrita previament.

La supervivència es definí com l'interval entre la data del diagnòstic i la del darrer seguiment o mort (supervivència global i relativa) o la data entre la cirurgia i la del darrer seguiment o recurrència (supervivència lliure de malaltia). Per al càlcul de la supervivència global i lliure de malaltia s'ha usat el mètode de Kaplan-Meier, amb comparació de les corbes mitjançant el test log-rank. La supervivència relativa es calculà a partir de l'estimació de la supervivència observada, mètode Kaplan-Meier, i de la supervivència esperada, mètode Hakulinen (1982). Per a les comparacions entre dues variables categòriques s'ha usat el test chi-quadrat.

## **RESULTATS**



## DESCRIPCIÓ DE LA SÈRIE

Entre el gener de 1996 i el desembre del 2000 van entrar en l'estudi de radioquimioteràpia preoperatòria 94 pacients.

La mediana d'edat va ser de 62 anys, amb un rang de 20 a 76 anys. Hi havia 66 homes i 28 dones.

### **Histologia**

Noranta-un pacients (96.8%) eren portadors d'un adenocarcinoma clàssic, dos pacients van ser diagnosticats d'un adenocarcinoma mucinós o col·loide i un altre presentava un carcinoma indiferenciat no cèl·lula petita.

No sempre s'especificà el grau de diferenciació histològic. D'entre els 59 pacients en els que sí que es va determinar, en 54 el tumor era de baix grau i en 5 d'alt grau.

### **Estadificació**

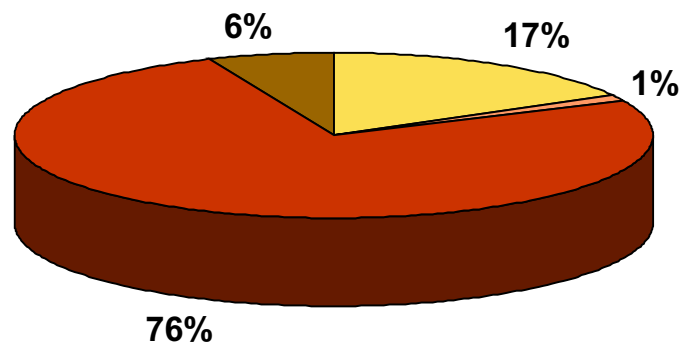
Es considerà que 79 pacients eren portadors de tumors resecables i en 15 (16%) les tumoracions eren irresecables. El criteri d'irresecabilitat va ser en funció de les proves diagnòstiques d'imatge, encara que en alguns pacients s'intentà la cirurgia. En l'exploració quirúrgica d'aquests pacients es va jutjar que el tumor era irresecable amb criteris de radicalitat i sense fer cap maniobra exeràtica van ser remesos al Comitè de tumors Colorrectals; un cop valorats els pacients es va considerar que complien els requisits per ser inclosos en l'estudi de RT-QT preoperatòria.

En el grup de pacients amb malaltia resecable, 61 (77%) eren estadificats com a T3-4, N+.

## Estadificació pretractament

	Tumor resecable		Nombre de casos	%
	No	Si		
T2N1		1	1	1
T3Nx		3	3	3,2
T4Nx	3		3	3,2
T3N0		12	12	12,8
T4N0	2	2	4	4,3
T3N1-2		57 *	57	60,6
T4N1-2	10	4	14	14,9
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>79</b>	<b>94</b>	<b>100,0</b>

\* 61 pacients amb T3-4 N+



■ T3-4N- (16 pac)	■ T1-2N+ (1 pac)
■ T3-4N+ (71 pac)	■ T3-4 Nx (6 pac)

### **Distància del límit inferior del tumor a l'anús**

La mediana de la distància entre el límit inferior del tumor al marge anal era de 5 cm, amb un rang d'1 a 12 cm. En 57 pacients (60.5%) el límit inferior del tumor estava a  $\leq 6$  cm del marge anal.

Per altra part, els cirurgians havien de valorar, el dia de la primera visita, si el pacient era candidat o no a una amputació abdòmino-perineal; per a fer aquesta valoració es basaven en les característiques clíniques del tumor en l'exploració física normal, sense anestèsia; es tenia en compte la localització del tumor respecte l'anús, el volum d'aquest i el grau de fixació. Dels 94 pacients de l'estudi, en 60 (63.8%) es considerà, per part del cirurgià, que eren candidats a una amputació abdòmino-perineal.

### **Característiques del tractament preoperatori**

En 54 pacients s'utilitzaren per al tractament, fotons de 18 MV, en 39 fotons de 10 MV i en 1 pacient, fotons de 6 MV.

En la gran majoria de pacients, 91, s'utilitzà una tècnica de 3 camps isocèntrics PA i laterals, en 2 una tècnica de 4 camps isocèntrics (AP-PA i laterals) i en un pacient els primers 30.6 Gy es realitzaren amb una tècnica de dos camps AP-PA i la resta de dosis fins els 45 Gy s'administraren amb una tècnica de tres camps, PA i laterals; en aquest pacient s'usà aquesta tècnica d'irradiació per incloure els ganglis inguinals bilateralment, ja que es tractava d'un pacient amb un tumor rectal amb afectació anal, en cap altre pacient de la sèrie s'irradien les cadenes inguinals.

## **TOXICITAT AL TRACTAMENT PREOPERATORI**

Tots els pacients excepte un van completar la RT als 45 Gy, tal com estava previst. Aquest pacient el finalitzà amb 43.2 Gy, per decisió del propi pacient.

Un pacient no completà la quimioteràpia per clínica d'àngor.

S'observaren 24 episodis de toxicitat grau 2 en 23 pacients (24.4%), bàsicament en forma de diarrees. Toxicitats agudes grau 3: un pacient va presentar toxicitat digestiva en forma de diarrees que precisà l'ingrés hospitalari i un altre pacient presentà una mucositis de grau 3. No va haver-hi toxicitats grau 4.

## Toxicitat aguda a la RT-QT preoperatòria

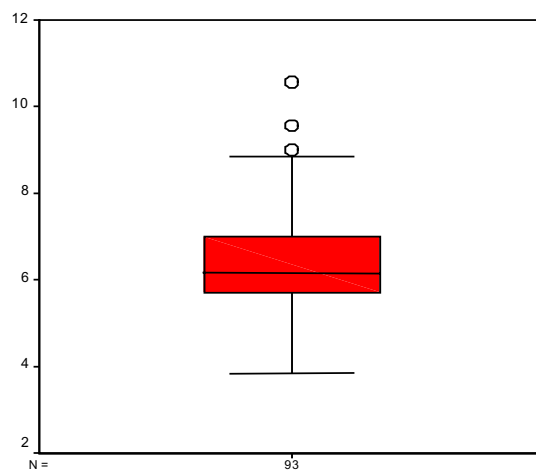
	<b>Grau 2</b>	<b>3</b>
Diarrees	19	1
Cistitis	1	
Mucositis	2	1
Leucopènia	2	
Toxicitat cardíaca		1

## CIRURGIA

Tots els pacients, excepte un, (per progressió de la malaltia a nivell hepàtic) van ser intervinguts. La mediana de temps entre la finalització de la RT-QT i la cirurgia va ser de 6 setmanes, amb un rang d'entre 3.8 i 10.5 setmanes. Els motius del retard o l'avançament de la cirurgia van ser aliens a motius mèdics i responien, més aviat, a causes de programació.

Setmanes des de fi del tract. preop fins a IQ

N	Vàlids	93
	Perduts	1
Mediana		6,142
Mínim		3,86
Màxim		10,57
Percentils	25	5,714
	50	6,142
	75	7,071



Setmanes des de la fi del tract preoperatori

En 52 pacients (56%) es practicà una resecció anterior de recte, en 38 (40.8%) una amputació abdòmino-perineal, en 2 pacients va ser necessària la realització d'una exanteració pèlvica i en un pacient només es realitzà una colostomia derivativa.

D'entre els 57 pacients, que presentaven el límit inferior del tumor a  $\leq 6$  cm del marge anal en 22 es practicà una cirurgia conservadora d'esfínter (38.5%). En tumors a 3 cm o menys del marge anal es realitzà un 16% de cirurgies amb conservació d'esfínter i aquestes pugen a un 53% en els tumors localitzats entre 4 i 6 cm. En els tumors de més de 6 cm del marge anal es practicà un 8% d'amputacions abdòmino-perineals.

D'entre els 60 pacients en que el cirurgià cregué que eren candidats a una amputació abdòmino-perineal, en 22 es realitzà una resecció anterior de recte (taxa de preservació d'esfínter del 36.5%).

### **Complicacions a la cirurgia**

La mediana de l'estada hospitalària en el postoperatori va ser de 12 dies, amb un rang de 5 i 52 dies; 7 pacients van fer una estada superior a 30 dies.

D'entre els 93 pacients intervinguts es presentaren 40 complicacions quirúrgiques en 34 pacients (36.5%). La gran majoria de les complicacions es van resoldre amb un tractament conservador.

Sis pacients es van haver de reintervenir per complicacions quirúrgiques (6.4%): les dues dehiscències de sutura que es van presentar (2%), tres pacients amb sagnats intraabdominals i un pacient amb oclusió intestinal. Un d'aquests pacients, amb dehiscència de sutura que es va reintervenir, entrà en shock sèptic i va morir el 12è dia després de la cirurgia (1% de morts postoperatòries).

### Complicacions a la cirurgia que no requeriren reintervenció

Ili paralític	10 pacients
Lesió urèter	2 pacients
Col·lecció intraabdominal	1 pacient
Infecció ferida perineal	7 pacients
Infecció ferida abdominal	5 pacients
Infecció via central	1 pacient
Infecció via urinària	2 pacient
Pneumònia	3 pacients
Insuficiència cardíaca	1 pacient
Ciatàlgia per compressió	1 pacient
Hemorràgia digestiva alta	1 pacient

### Complicacions que requeriren reintervenció

Dehiscència de sutura	2 pacients
Sagnats intraabdominals	3 pacients
Oclusió intestinal per brides	1 pacient

Amb l'objectiu de comparar la taxa de complicacions entre dues sèries homogènies hem separat les complicacions quirúrgiques observades en els pacients intervinguts en l'H de Bellvitge. En el nostre centre s'intervingueren 52 pacients i es presentaren 25 complicacions en 22 pacients (42.3%). Quatre pacients (7.6%) es van haver de reintervenir per complicacions quirúrgiques: la dehiscència de sutura que es va presentar (2%), dos sagnats abdominals i una oclusió per brides. El pacient amb la dehiscència de sutura que es va reintervenir presentà un shock sèptic i va morir (2%).

### **Estadificació postquirúrgica**

Confrontant les dades aportades pel cirurgià amb l'informe d'anatomia patològica, es considerà que la cirurgia fou curativa, sense malaltia a distància i els marges de resecció lliures de tumor, en 89 pacients.

D'entre els 4 pacients que es considerà que la cirurgia no fou radical, en dos va ser per progressió hepàtica; els altres dos pacients eren portadors de malaltia irreseccable de debut que no s'observà resposta a la RT-QT preoperatoria i la cirurgia va ser amb marges positius, en un pacient i, en l'altre, només es va poder practicar una cirurgia derivativa.

No s'observà cap progressió local, durant el tractament preoperatori que impossibilités una cirurgia radical d'entre els pacients reseccables.

Es reseccaren una mitjana d'11 ganglis per pacient (desviació típica de 8 i un rang de 0 a 38); la mitjana de ganglis afectats era d'1 (desviació típica de 3.4 i un rang de 0 a 19).

En 16 pacients no es trobà tumor en la peça quirúrgica (17%) i en 21 pacients addicionals només hi havia restes microscòpiques de tumor. Globalment, en 64 pacients, s'observà una resposta al tractament per no trobar-se tumor en la peça operatòria o per la presència de restes microscòpiques del tumor o per una disminució de l'estadificació (taxa de resposta al tractament del 68%).

### **RESPOSTA EL TRACTAMENT NEOADJUVANT**

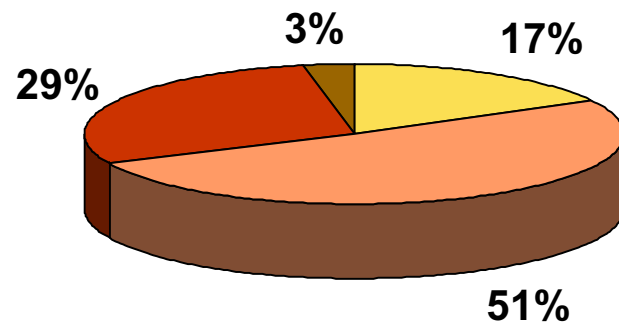
	<b>Nombre de casos</b>	<b>%</b>
RC	16	17
RP (MM)	21	22,4
RP (-MM)	27	28,7
ME	27	28,7
PR	3	3,2
Total	94	100

RC: Remissió completa; RP (MM): Remissió parcial, malaltia microscòpica residual;

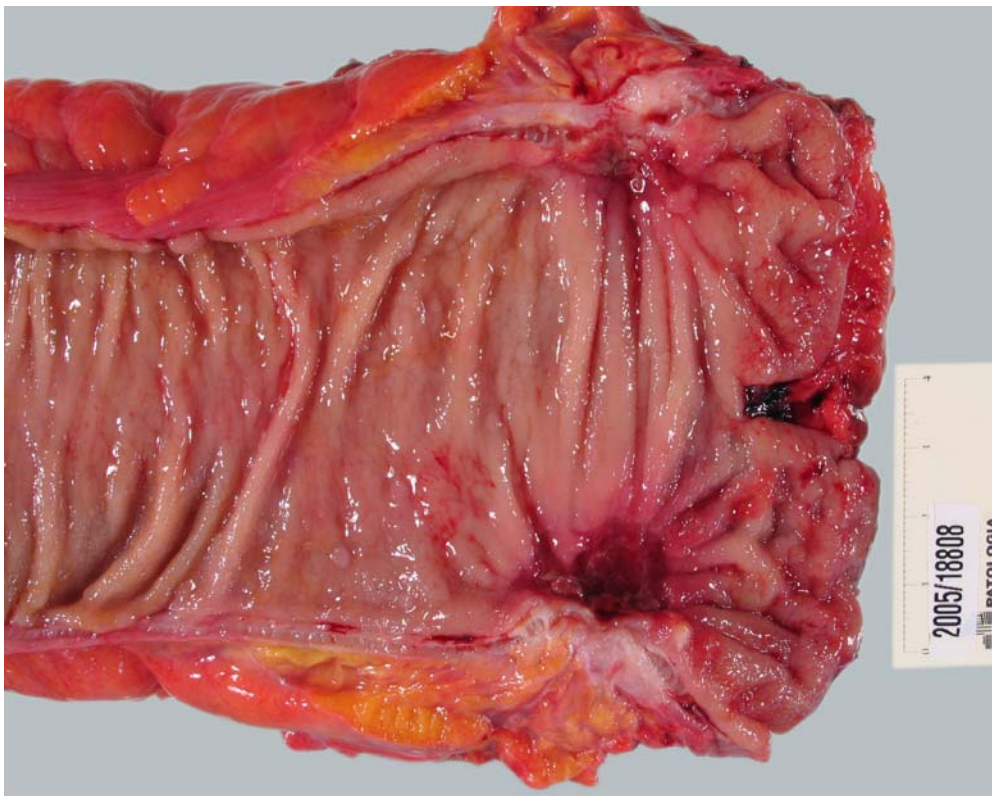
RP (-MM): Remissió parcial, malaltia macroscòpica residual;

ME: malaltia estable; PR: Progressió

## RESPOSTA EL TRACTAMENT NEOADJUVANT

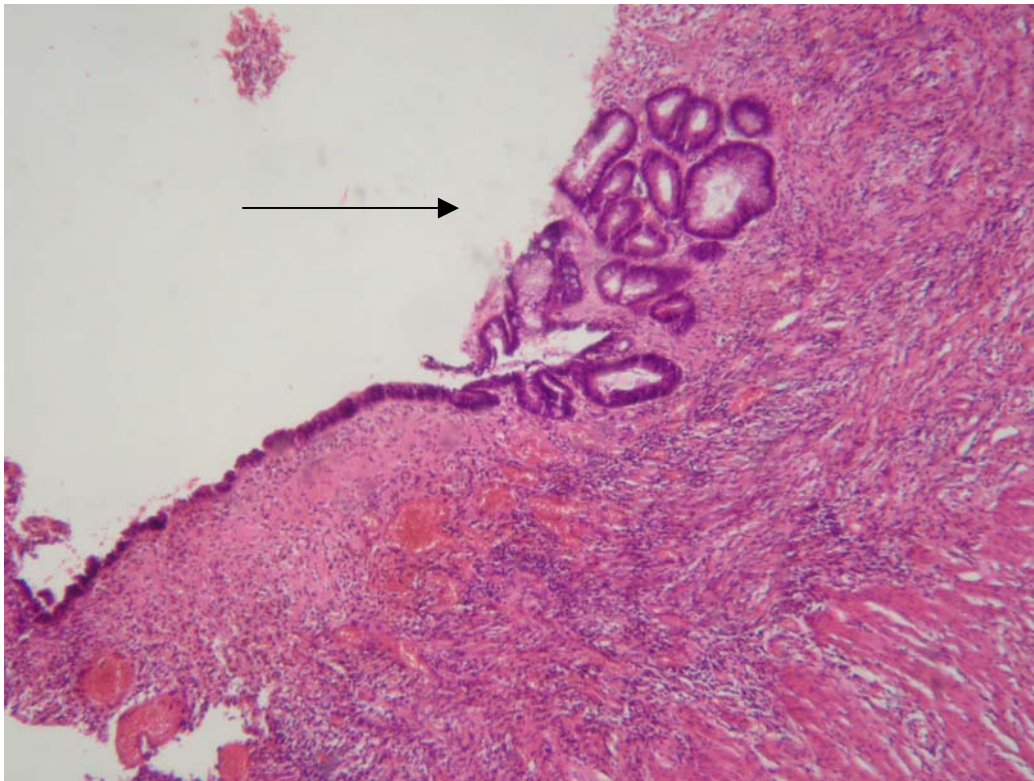


■ Remissions completes (16 pac)	■ Remissions parcials (48 pac)
■ Malatia estable (27 pac)	■ Progressions (3 pac)

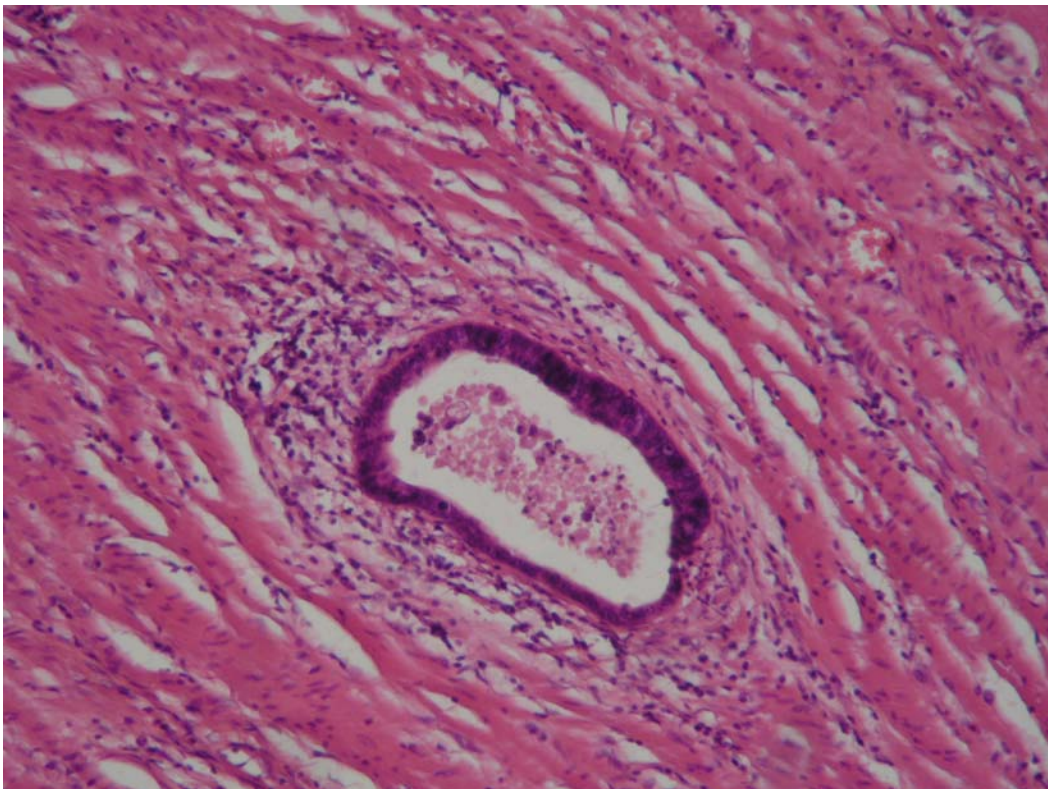


Efectes de la radio-quimioteràpia: úlcera residual, macroscòpicament sense tumor





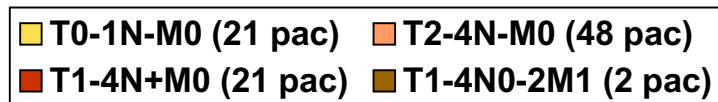
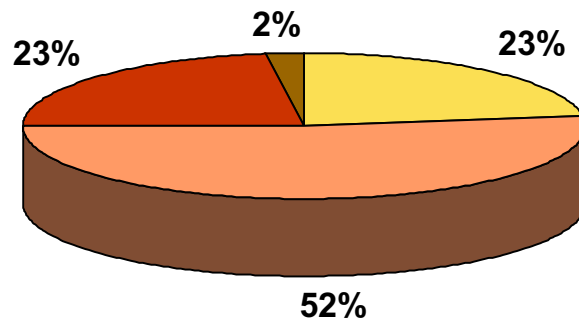
Efectes de la radio-quimioteràpia: l'úlcera es revesteix de mucosa hiperplàsica; hi ha restes d'hiperplàsia regenerativa (fletxa) i canvis inflamatoris i de fibrosi secundària al tractament. No hi ha restes tumorals.



Efectes de la radio-quimioteràpia: glàndula maligna aïllada, revestida d'epiteli displàsic i envoltada de component inflamatori dins la capa muscular

### Estadificació patològica

Estadi	pTNM	Nombre de casos	%	% estadi
0	pT0N0M0	16	18	18
I	pT1N0M0	5	5.4	22.6
	pT2N0M0	16	17.3	
II	pT3N0M0	30	32.5	34.4
	pT4N0M0	2	2	
III	pT1N1-2M0	2	2	22.6
	pT2N1-2M0	6	6.5	
	pT3N1-2M0	11	11.9	
	pT4N1-2M0	2	2	
IV	pT1-4N0-2M1	2	2	2
<b>Total</b>		<b>92</b>	<b>100</b>	



## **TOXICITAT A LA QT POSTCIRURGIA**

D'entre els 52 pacients que van realitzar tot el tractament en el nostre centre, s'observaren 36 episodis de toxicitat grau 2 en 19 pacients (36%), 17 episodis de grau 3 en 14 pacients (27%) i va haver-hi 6 episodis en 6 pacients de toxicitat grau 4 (11.5%).

	<b>Grau 2</b>	<b>Grau 3</b>	<b>Grau 4</b>
Anèmia	-	-	1
Neutropènia	10	10	2
Plaquetopènia	-	-	1
Emesi	4	2	-
Diarrees	21	5	2
Cutània	1	-	-

Nombre de casos: un malalt pot tenir més d'una toxicitat

## **PACIENTS QUE VAN PROGRESSAR DURANT EL TRACTAMENT PREOPERATORI**

Dona de 58 anys diagnosticada, el 07/10/1998, d'un adenocarcinoma de recte T3N1M0. En la TAC, prèvia al tractament, es descriu la presència de petites lesions hepàtiques infracentimètriques de difícil valoració per la seva mida. En la TAC precirurgia hi ha múltiples lesions metastàsiques en els 2 lòbuls hepàtics. No es practica cirurgia, sinó quimioteràpia a títol pal·liatiu. La pacient mor per tumor l'11/08/1999.

Dona de 75 anys diagnosticada d'un adenocarcinoma de recte el 02/11/1998, T3N1M0. La TAC prèvia no descriu cap lesió hepàtica. En la TAC precirurgia es detecta una lesió hepàtica única. En el comitè de tumors colorectals es decideix la intervenció del tumor primari i una intervenció diferida de la lesió hepàtica. La cirurgia del tumor primari es porta a terme el 24/02/1999, practicant-se una resecció anterior de recte (pT3N2), però la intervenció hepàtica no s'arriba a realitzar per la progressió de la malaltia a nivell pulmonar (lesions pulmonars bilaterals múltiples). La pacient mor per tumor el 06/07/2000.

Dona de 74 anys diagnosticada, el 15/01/1999, d'un adenocarcinoma de recte T3N0M0. En les TACs, d'abans del tractament neoadjuvant i d'abans de la cirurgia, no es detecta malaltia hepàtica. El 26/05/1999 es intervinguda i, en l'acte quirúrgic es detecten múltiples i petites lesions metastàsiques hepàtiques bilobulars (pT3N0M1). La pacient mor per tumor el 08/10/1999.

## **SEGUIMENT**

**Toxicitat al tractament:** en total hi hagué 2 pacients morts per toxicitat al tractament, la mort postoperatòria, comentada anteriorment i una mort per insuficiència renal postquimioteràpia.

Quant a la toxicitat tardana observada en forma d'enteritis ràdica, de tota la sèrie, 2 pacients van presentar un quadre d'enteritis grau 2 i 5 pacients (5.3%) van presentar una enteritis ràdica grau 3. Cap pacient es va haver d'intervenir per aquest quadre clínic.

## **SUPERVIVÈNCIA I CONTROL LOCAL**

En el moment de la revisió, octubre 2005, amb una mediana de seguiment de 6.25 anys (rang de 5.1 a 9.38 anys) hi havia 60 pacients vius i sense evidència de malaltia, 2 pacients més vivien amb malaltia, 26 pacients van morir per tumor, 2 més van morir per toxicitat derivada del tractament (ja comentats) i 4 pacients ho varen fer per causes intercurrents.

D'entre els 89 pacients amb cirurgia completa de la lesió i sense metàstasis a distància es va observar, en 3 pacients, una recidiva local exclusiva (3.3%), en d'altres 5 pacients una recidiva local i sistèmica (5.6%) i en 18 pacients una recidiva sistèmica (20%)

De les 8 recidives locals observades, 5 es presentaren després de la realització d'una amputació abdòmino-perineal i 3 després d'una resecció anterior. Per altra part s'observà una recidiva local després d'aconseguir una remissió completa tumoral amb el tractament preoperatori, en 2 pacients després d'una disminució de l'estadificació (dos pacients amb tumors irreseccables que són intervinguts amb els marges quirúrgics lliures de tumor) i en 5 pacients entre els que no s'observà resposta al tractament preoperatori. Cinc de les 8 recidives locals observades es presentaren en pacients amb afectació ganglionar en la peça quirúrgica.

## **PACIENTS AMB RECIDIVA LOCAL EXCLUSIVA**

Home de 68 anys, diagnosticat d'un adenocarcinoma G II de recte, entre els 4 i 8 cm del marge anal, uT3N0.

Es va intervenir el 29/09/1999, practicant-se una resecció anterior de recte.

AP: adenocarcinoma G II, pT3N0 (0 ganglis afectats de 6 aïllats), els marges quirúrgics estaven lliures de tumor

El 15/10/2001 es diagnosticà d'una recidiva local i es va intervenir, practicant-se una amputació abdòmino-perineal de Miles; posteriorment rebé quimioteràpia.

Durant el seguiment es detectà una nova recidiva local i el pacient va ser èxitus per tumor el 13/7/2004.

Dona de 38 anys, portadora d'un adenocarcinoma estenossant de recte, des dels 7 fins els 13 cm del marge anal, uT4N1 per afectació uterina.

Es col·locà una pròtesi endorrectal abans del tractament neoadjuvant.

En el moment de la cirurgia (23/02/2000), es practicà una exanteració pèlvica posterior. AP definitiva: pT0N0

El 07/09/2000 es diagnosticà d'una recidiva local massiva que es va intervenir, però la cirurgia no va poder ser radical. La pacient morí per tumor el 18/04/2001.

Dona de 31 anys, diagnosticada d'un adenocarcinoma mucinós de recte a 8 cm del marge anal, uT4N1, per afectació d'òrgans veïns i adenopaties peritumorals (d'entrada, jutjat irreseccable).

El 09/03/2000 va ser intervinguda, practicant-se una resecció anterior de recte.

AP: adenocarcinoma mucinós pT3N1 (tumor de 4 cm i 1 gangli afectat per tumor de 17 que se n'aïllaren); els marges de resecció estaven lliures de tumor.

El 13/11/2000 és diagnosticà d'una recidiva pèlvica i es realitzà tractament amb quimioteràpia, a títol pal·liatiu. La pacient va ser èxitus per tumor el 15/04/2002.

## PACIENTS AMB RECIDIVA LOCAL I METÀSTASIS A DISTÀNCIA

Home de 48 anys, diagnosticat d'un adenocarcinoma de recte a 4 cm del marge anal, de 5 cm de longitud i en la TAC d'estadificació es visualitzava una adenopatia en la cadena ilíaca D (T3N+).

En l'estudi prequirúrgic, després del tractament neoadjuvant, aquesta adenopatia havia desaparegut.

Va ser intervingut el 07/05/1997, practicant-se una amputació abdòmino-perineal de recte.

AP: adenocarcinoma G II, úlcera residual de 5 cm de diàmetre amb petits nius tumorals, pT3N2 (afectació tumoral d'11 ganglis de 23 que se n'aïllaren); els marges de resecció estaven lliures de tumor.

El 12/09/1997 es va detectar una recidiva local amb afectació ganglionar i hepàtica. El pacient morí per tumor el 15/10/1998.

Home de 54 anys, diagnosticat d'un adenocarcinoma G II de recte juxtaanal de 8 cm de longitud. A l'ecografia endorrectal es tractava d'un uT3N1.

Es va intervenir el 18/08/1999, practicant-se una amputació abdòmino-perineal de recte.

L'anatomia patològica descrivia un únic focus de tumor microscòpic; els marges de resecció estaven lliures de tumor; hi havia 4 ganglis afectats de 6 que se n'aïllaren. pT2N2

El 27/06/2001 és diagnosticà d'una recidiva perineal; al novembre es practicà una laparotomia exploradora i es trobà la presència d'una massa pèlvica inextirpable. El pacient morí per tumor el 24/07/2002.

Home de 58 anys, diagnosticat d'un adenocarcinoma de recte a 7 cm del marge anal, amb afectació prostàtica i considerat irreseccable.

El 15/09/1999 va ser intervingut, practicant-se una amputació de recte amb cistectomia i prostatectomia total.

AP: adenocarcinoma, en forma de petits focus microscòpics que infiltraven fins la subserosa (llacunes de moc amb escasses cèl·lules atípiques), pT3N0 (no hi havia afectació ganglionar en cap dels 8 ganglis extirpats); els marges de resecció estaven lliures de tumor.

El 13/10/1999 es trobà, en l'exploració física, una adenopatia inguinal D.

El 07/02/2000 es practicà una limfadenectomia inguinal, amb AP de metàstasis d'adenocarcinoma; posteriorment s'administrà radioteràpia sobre les regions inguinals.

El 02/07/2001, el pacient morí amb recidiva locorregional amb hidronefrosi bilateral i insuficiència renal.

Home de 64 anys, portador d'un adenocarcinoma de recte juxtaanal, de 7-8 cm de longitud, uT3N1.

El pacient s'intervingué el 21/10/1999, practicant-se una amputació abdòmino-perineal de recte.

AP: adenocarcinoma de 3.5 cm de diàmetre màxim, pT3N2 (hi havia afectats 12 ganglis de 13 que se n'aïllen); els marges de resecció estan lliures de tumor.

Al març-2001 es diagnosticat d'una recidiva pèlvica ganglionar i metàstasis pulmonars. El pacient morí per tumor el 23/03/2002.

Home de 66 anys, diagnosticat d'un adenocarcinoma a 6 cm del marge anal. En l'ecografia transrectal s'estadificà com un T3N1

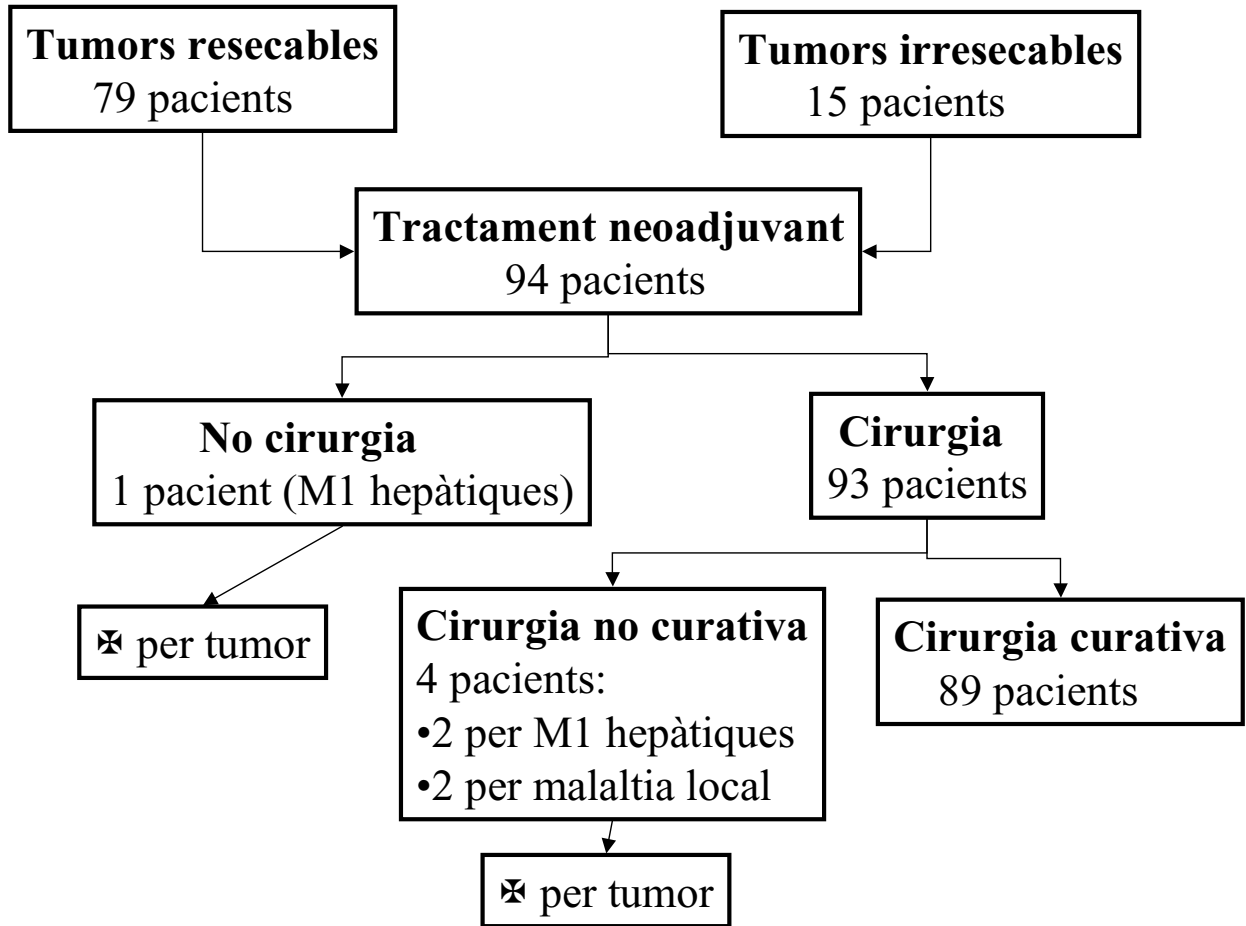
El 04/05/2000 s'intervingué, practicant-se una resecció anterior baixa de recte.

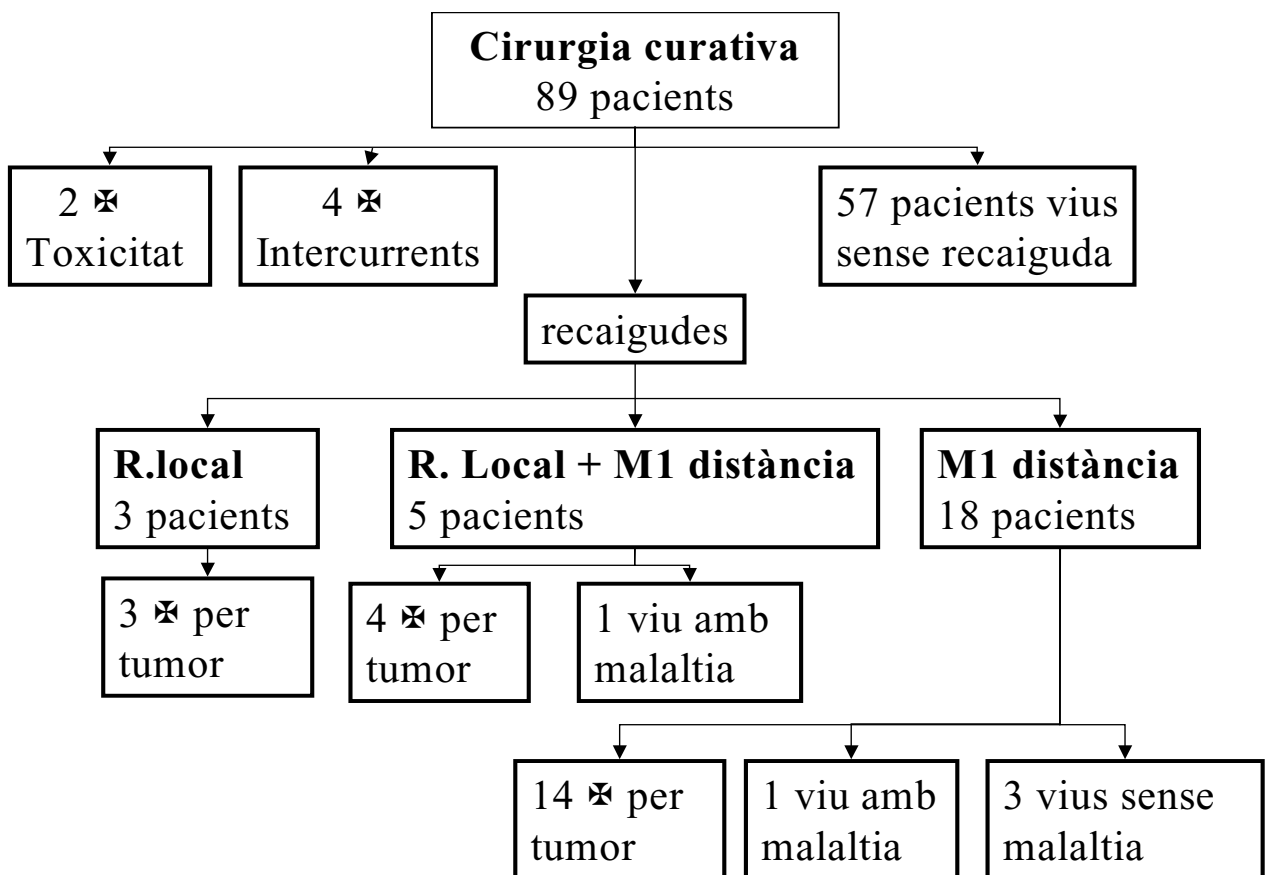
AP: pT2N1 (un gangli afectat de 14 que se n'aïllaren)

El 07/04/2003 es practicà una PET per augment del CEA i detectà una zona hipermetabòlica en la regió ilíaca i retroperitoneu E.

En el darrer seguiment (05/07/2005), el pacient estava realitzant quimioteràpia a títol pal·liatiu.

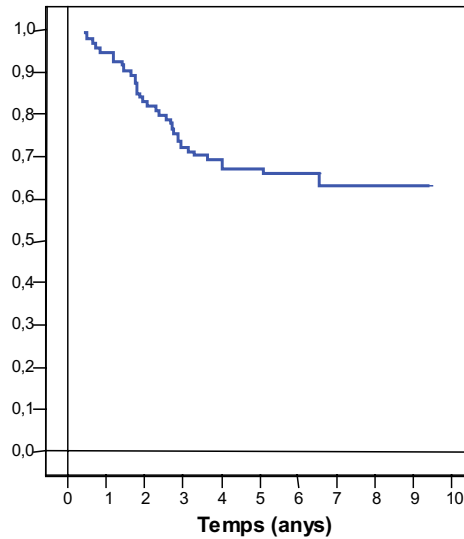






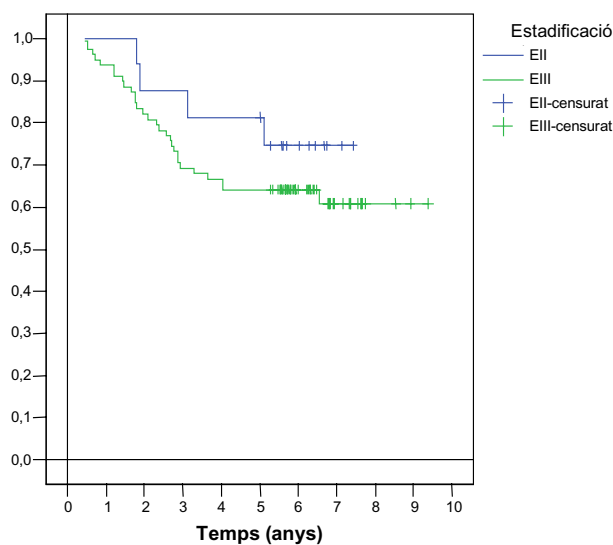
La **supervivència global** als 3 anys de tota la sèrie és del 72.3% (interval de confiança 64.5-80.1) i als 5 anys del 67% (interval de confiança 57.6-76.4).

**Supervivència Global**



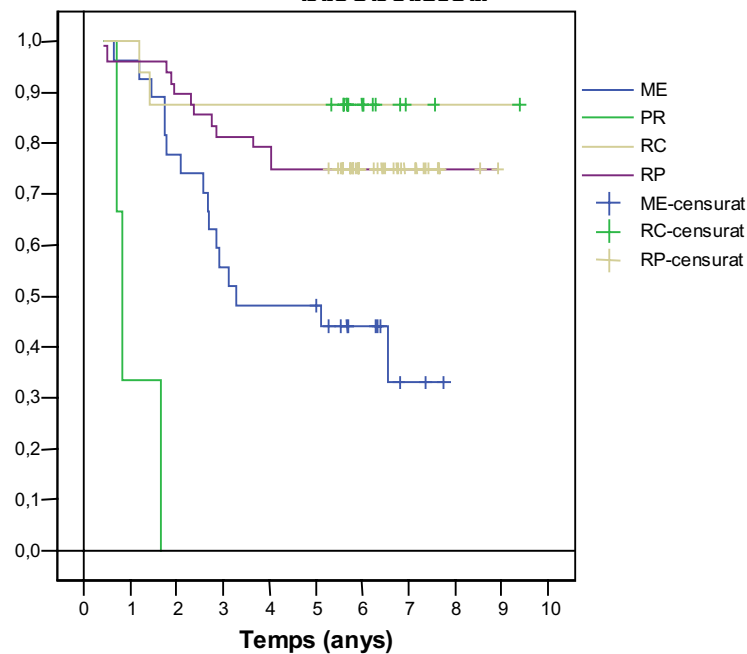
Supervivència global als 3 anys en funció de l'estadificació és del 87% en l'E II i del 69% en l'E III. Als 5 anys és del 81% per l'estadi II (romanen en risc 12 pacients) i del 64% per l'estadi III (50 pacients en risc), p-valor=0.3284

**Supervivència global en funció de l'estadificació**

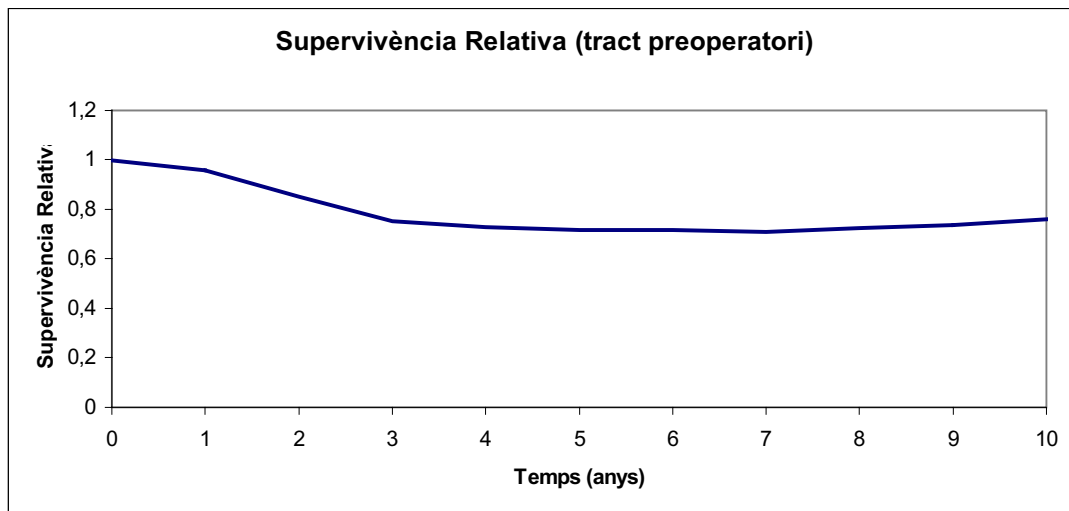


Supervivència global als 5 anys en funció de la resposta al tractament: del 87% en les remissions completes RC (14 pacients romanen en risc), del 75% en les remissions parcials RP (35 romanen en risc) del 48% en la malaltia estable ME (13 pacients romanen en risc) i en els pacients que progressen PR hi ha una mitjana de supervivència de 0.84 anys,  $p$ -valor $<0.05$ .

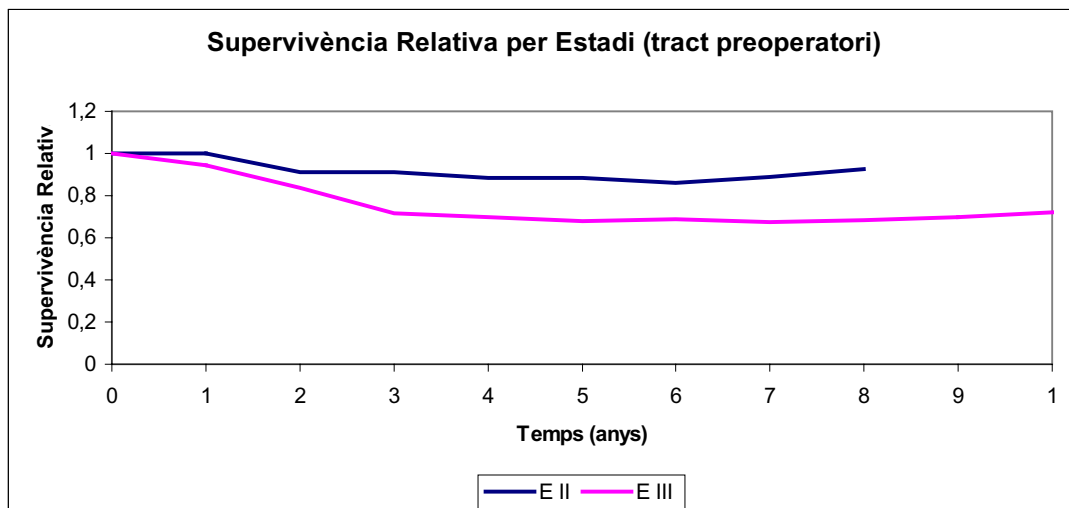
Supervivència global en funció de la resposta al tte.  
al tractament



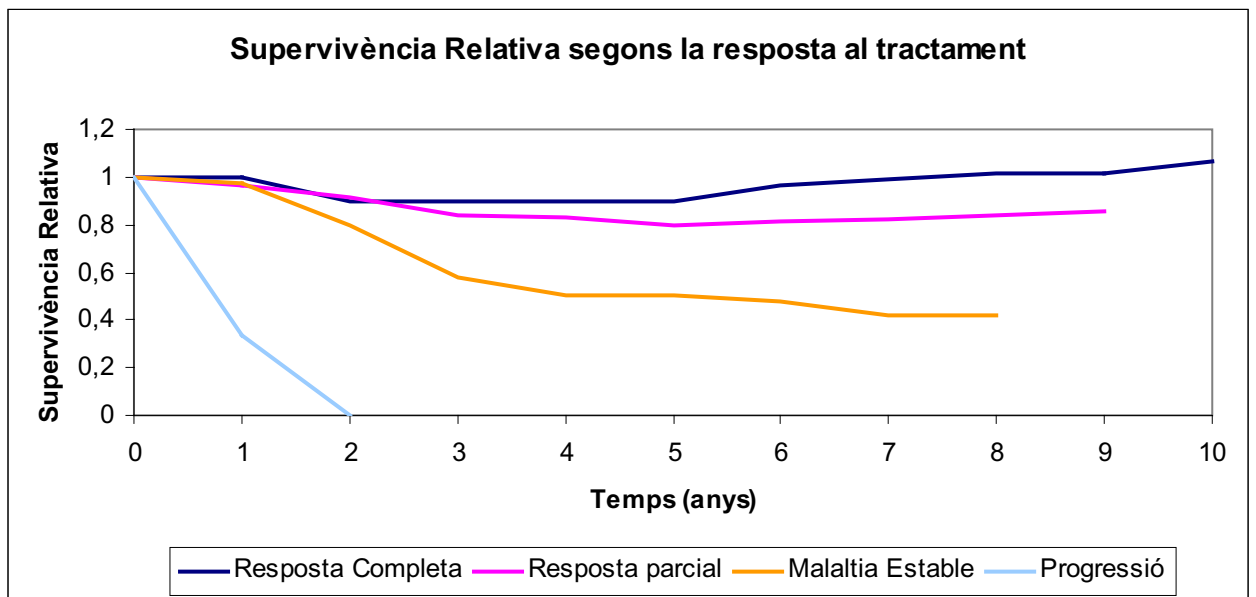
La **supervivència relativa** als 5 anys de tota la sèrie és del 71% (interval de confiança 62-82).



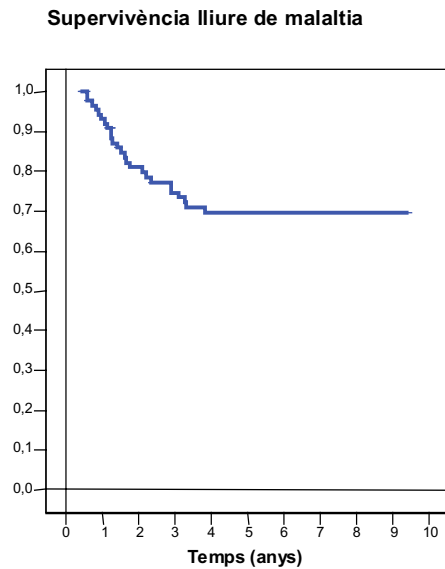
La supervivència relativa als 5 anys segons l'estadificació clínica prèvia al tractament neoadjuvant és del 88% en l'estadi II (interval de confiança del 69-100) i del 67% per l'estadi III (interval de confiança 57-80)



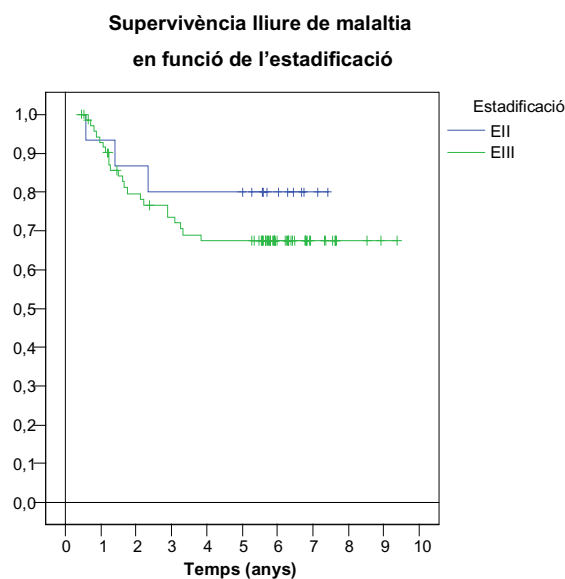
Supervivència relativa segons la resposta al tractament: la supervivència als 5 anys és del 89% en els pacients en els que s'ha observat una remissió completa de la tumoració amb el tractament neoadjuvant (interval de confiança del 74-100), del 79%, en els que hi ha hagut una remissió parcial (interval de confiança del 67-93), del 50% si el que s'ha observat és una estabilització de la malaltia (interval de confiança 34-74) i no s'observa supervivència als 2 anys entre els pacients en que s'ha observat progressió.



La **supervivència lliure de malaltia** de tota la sèrie als 3 anys és del 74.7% (interval de confiança 65.3-84.1) i als 5 anys del 69.7% (interval de confiança 59.9-79.5)



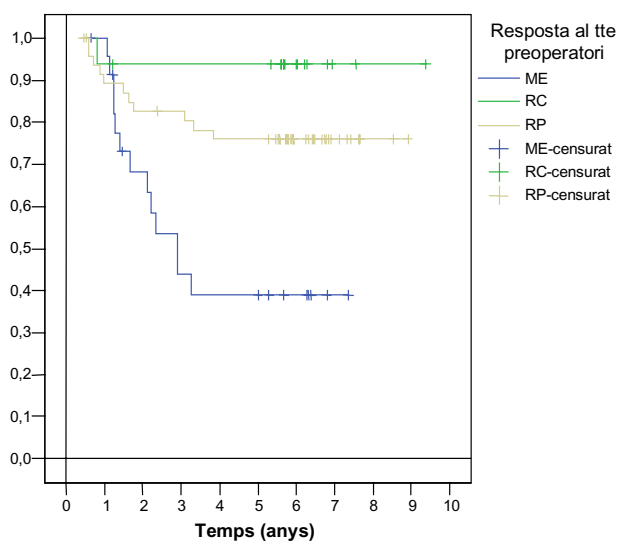
La supervivència lliure de malaltia per estadificació clínica (prèvia al tractament neoadjuvant) als tres anys és del 80% per l'estadi II i del 73% per l'estadi III. Als 5 anys és del 80% i del 67% per l'estadi II i III respectivament. Queden en risc 12 pacients en l'estadi II i 45 en l'estadi III (p-valor: 0.3774).



Supervivència lliure de malaltia segons la resposta al tractament::

La supervivència lliure de malaltia als cinc anys pels pacients amb remissió completa de la malaltia (RC) en la peça quirúrgica és del 93%, del 76% en el cas de remissió parcial (RP) i del 39% en la malaltia estable (ME) (p-valor= 0.001). Als 5 anys, queden en risc 15 pacients de RC, 34 de RP i 8 de ME.

**Supervivència lliure de malaltia en funció de la resposta al tractament**





## **MALALTS AMB TUMORS IRRESECABLES**

D'entre els 15 pacients que van debutar amb malaltia irreseccable hem observat un 13.3% de respostes completes i un 73% de respostes globals al tractament preoperatori. La majoria de pacients que van respondre al tractament preoperatori amb disminució de l'estadificació estan vius i lliures de malaltia. Els que mostraren escassa resposta, sobretot si presentaven malaltia ganglionar, progressaren i moriren per tumor.

	<b>Freqüència</b>	<b>Estat última revisió</b>
<b>pT0N0</b>	2	Lliures de malaltia
<b>Restes microscop.</b>	3	Lliures de malaltia
<b>pT2N0</b>	1	Lliure de malaltia
<b>pT3N0</b>	4	2 lliures de malaltia 1 mort intercurrent RL+M1 → mort per tumor
<b>pT3N1</b>	1	RL → mort per tumor
<b>pT4N1</b>	2	M1 → morts per tumor
<b>Cirurgia pal·liativa</b>	2	Morts per tumor

RL: Recidiva local, M1: metàstasis a distància

## **GRUP CONTROL AMB CIRURGIA PRÈVIA**

En el mateix període de temps es tractaren en l'Institut Català d'Oncologia 237 pacients afectes de càncer de recte amb RT postoperatòria, concurrent amb quimioteràpia.

La mediana d'edat va ser de 63 anys, amb un rang de 31 a 85 anys. Hi havia 151 homes i 86 dones.

### **Cirurgia**

Es practicaren 157 reseccions anteriors (66%), 78 amputacions abdòmino-perineals (33%), en un pacient es practicà una colectomia subtotal i en un altre una proctocolectomia total per poliposi i tumor sincrònic en el cec.

En 219 pacients (92.4%) la cirurgia va ser completa i en 18 va ser incompleta (7.5%).

Les complicacions quirúrgiques les referirem a partir dels 66 pacients que es van intervenir en l'hospital de Bellvitge. D'entre aquests 66 pacients es van observar 15 complicacions en 13 pacients (19.6%) i dos pacients es van haver de reintervenir (3%) per complicacions quirúrgiques.

### **Complicacions a la cirurgia que no requeriren reintervenció**

Ili paralític	5 pacients
Abcés intraabdominal	1 pacient
Dehiscència de sutura	1 pacient
Retenció urinària	1 pacient
Infecció urinària	3 pacients
Pneumònia	1 pacient
Hemorràgia digestiva alta	1 pacient

## Complicacions a la cirurgia que requeriren reintervenció

Dehiscència de sutura	1 pacient
Fixació nansa jejú en periné	1 pacient

### Anatomia patològica

En 233 pacients es va informar que eren portadors d'un adenocarcinoma clàssic (98.4%) i 4 presentaven un adenocarcinoma mucinós o col·loïde (1.6%).

En 209 pacients l'adenocarcinoma era de baix grau (92.5%) i en 17 d'alt grau (7.5%); en la resta no estava especificat.

Es resecaren una mitjana d'15 ganglis per pacient (desviació típica de 9 i un rang de 0 a 50); la mitjana de ganglis afectats era de 3 (desviació típica de 5 i un rang de 0 a 44).

### Estadificació

Estadi	pTN	Nombre de casos	%	% estadi
II	pT3N0	83	35	39.7
	pT4N0	11	4.6	
III	pT2N1-2	19	8	60.3
	pT3N1-2	107	45.2	
	pT4N1-2	17	7.2	
<b>Total</b>		<b>237</b>	<b>100</b>	

### Tractament adjuvant

Tots els pacients, excepte 10, reberen quimioteràpia tal com estava previst. Els pacients que no la reberen fou per qüestions de morbiditat associada o per edat avançada.

### Temps entre la cirurgia i l'inici de la QT

La mediana de temps transcorregut entre la cirurgia i l'inici de la QT va ser de 5 setmanes; hi va haver dos pacients que superaren les 8 setmanes i el període

màxim observat va ser de 12 setmanes. Les demores van ser degudes a les complicacions quirúrgiques que es presentaren.

### **Característiques de la Radioteràpia**

En 123 pacients s'utilitzaren fotons de 18 MV per la irradiació i en 114 fotons de 10 MV.

En 231 pacients (97.4%) s'usà una tècnica de tres camps isocèntrics (PA i laterals), en 4 pacients, camps AP-PA (1.6%), en 1 una tècnica de 4 camps isocèntrics i un altre s'irradià la pelvis junt a les regions inguinals. Els pacients en que s'usà una tècnica de dos camps AP-PA, en 3 fou per malaltia avançada pèlvica i es considerà que el volum a tractar era tota la pelvis, no només la pelvis posterior. En l'altre pacient fou per la presència d'una pròtesi metàlica en un cap de fèmur; amb aquesta tècnica s'evitava que els feixos d'irradiació incidissin a través de la pròtesi; la interposició de metall en el trajecte d'un feix d'irradiació altera la distribució de dosis en els teixits biològics.

D'entre els 18 pacients amb cirurgia incompleta en 15 s'administrà una sobreimpressió sobre la zona de possible tumor residual. La dosi mitjana que s'administrà fou de 13.4 Gy, amb un rang entre 10.8 i 18 Gy.

### **Toxicitat aguda a la RT-QT**

Dos cents trenta-tres pacients finalitzaren la RT segons el previst (98%). Un pacient la finalitzà als 30.6 Gy per toxicitat digestiva i dos pacients la finalitzaren als 43.2 Gy per decisió pròpia.

Durant la radioteràpia, 81 pacients presentaren un quadre d'enteritis grau 2 (34%) i 6 pacients (2.5%) la presentaren grau 3, per la qual cosa van precisar ingrés hospitalari.

La toxicitat de la quimioteràpia la descriurem dels 66 pacients que van realitzar aquest tractament a l'Institut Català d'Oncologia. Vint-i-quatre pacients no mostraren cap tipus de toxicitat (36%). S'observaren 51 episodis de toxicitat grau 2 en 36 pacients (54.5%), 26 episodis de toxicitat grau 3 en 21 pacients (31.8%) i 14 episodis de grau 4 en 11 pacients (16.6%).

### **Toxicitat a la QT (nombre de casos)\***

	<b>Grau 2</b>	<b>Grau 3</b>	<b>Grau 4</b>
Anèmia	-	1	-
Neutropènia	10	7	11
Emesi	3	3	-
Mucositis	15	6	1
Diarrees	23	9	2

\* un malalt pot tenir més d'una toxicitat

### **Toxicitat tardana**

Respecte a la toxicitat tardana en forma d'enteritis ràdica, 17 pacients (7.2%) van presentar una toxicitat grau 2; 13 pacients (5.5%) la presenten de grau 3 i 10 pacients (4.2%) van haver de ser intervinguts per aquesta causa (toxicitat grau 4). Hi han diferències significatives quant a la toxicitat tardana respecte al grup de l'estudi, presentant menys toxicitat quan la radioteràpia s'ha administrat preoperatoriament ( $p=0.022$ ).

Hi han dues morts per toxicitat: un pacient mor després d'una intervenció per oclusió intestinal, en la que se sospitava de la presència d'una recidiva tumoral que no es va poder confirmar, i un segon pacient mor en el postoperatori d'una intervenció per una fístula enteroperineal (0.8%).

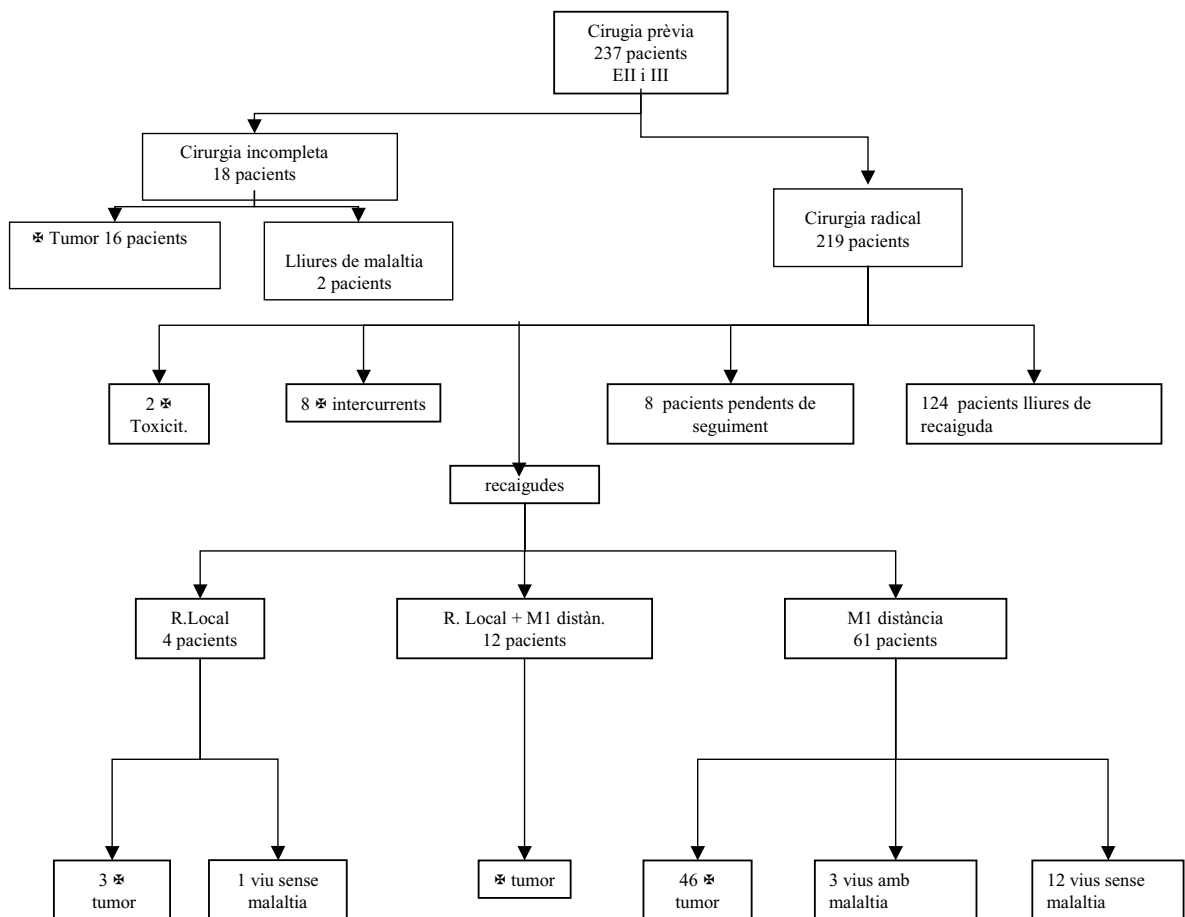
### **SEGUIMENT**

En el moment de la revisió, octubre 2005, amb una mediana de seguiment de 6.49 anys (rang de 0.5 a 9.6 anys) hi havia 139 pacients vius i sense evidència de malaltia, 3 pacients més vivien amb malaltia, 77 pacients van morir per tumor, 2 més van morir per toxicitat derivada del tractament (ja comentats); 8 pacients ho varen fer per causes intercurrents i 8 pacients més estaven perduts de seguiment; aquests darrers pacients estaven lliures de malaltia el dia de l'última revisió amb una mitjana de seguiment de 13 mesos (rang entre 6 i 22 mesos).

Entre els pacients amb cirurgia radical (219) s'han observat 4 recidives locals (1.8%), 12 pacients més amb una recidiva local i sistèmica (5.5%) i 61 pacients amb una recidiva sistèmica (27.8%).

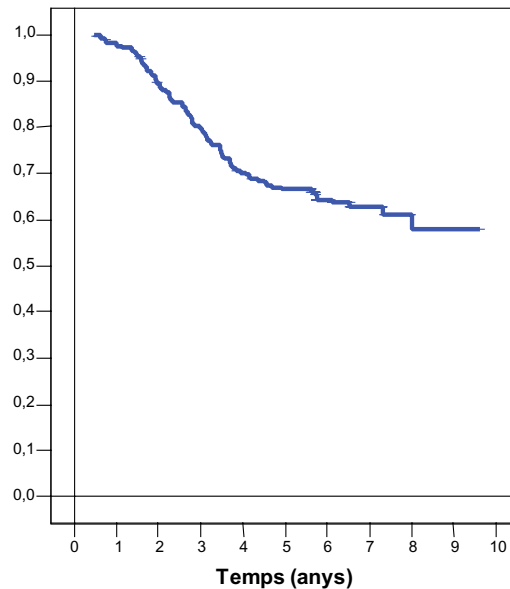
Respecte les 16 recaigudes locals observades, 6 es produïren després d'una amputació abdòmino-perineal i 10 després d'una resecció anterior.

D'entre els 18 pacients amb cirurgia incompleta, tots, excepte dos, van morir per tumor. L'afectació tumoral que causà la mort, en gairebé tots els casos, va ser per malaltia a distància; en 3 casos hi hagué una clara progressió tumoral a nivell local i en 9 d'ells, en la darrera revisió, no es demostrà la presència de tumor a nivell pèlvic. Els dos pacients que no van morir per tumor estan vius i lliures de malaltia.



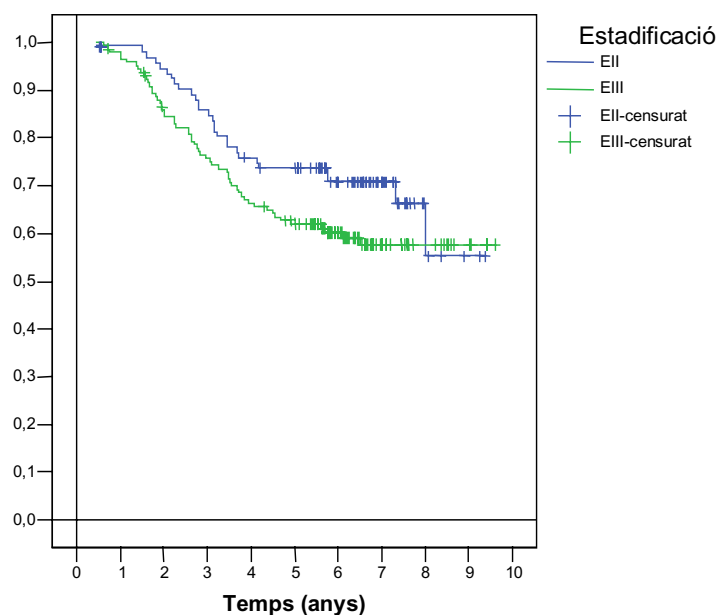
La **supervivència global** de tota la sèrie, als 3 anys, és del 79.6% (interval de confiança 74.6-84.6) i als 5 anys és del 66.5% (interval de confiança 60.5-72.6).

**Supervivència Global**



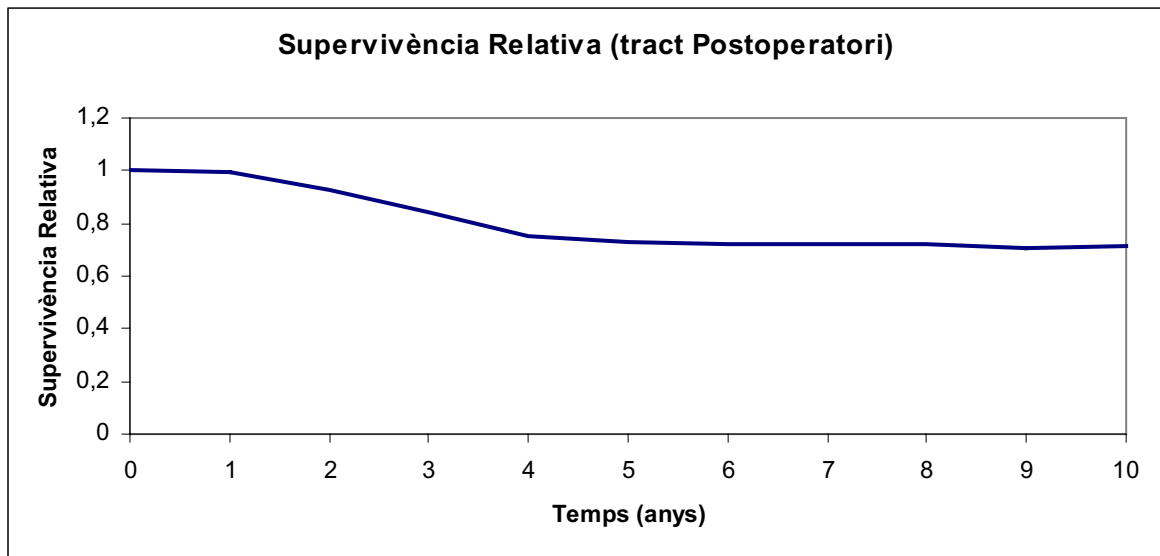
Supervivència global als 5 anys segons l'estadificació: en l'estadi II és del 73% (en risc 67 pacients) i del 62% en l'E III (en risc 83 pacients)  $p = 0.101$

**Supervivència global en funció de l'estadificació**

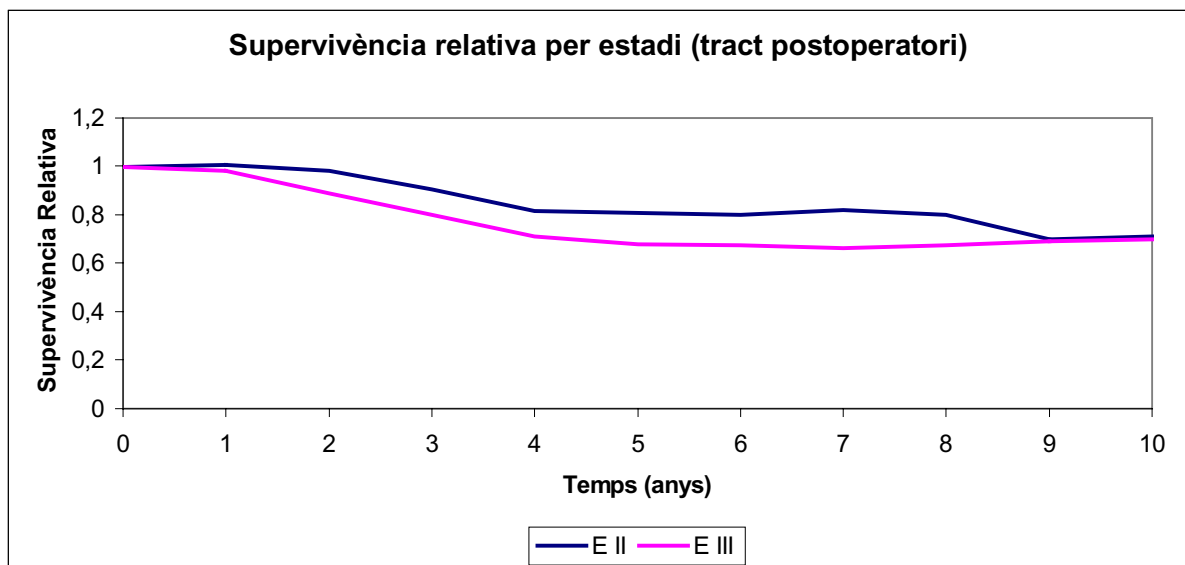




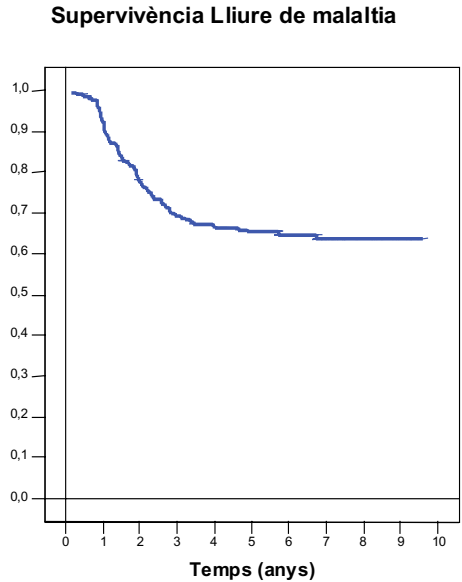
La **supervivència relativa** de tota la sèrie als 5 anys ha estat del 72%, amb un interval de confiança d'entre 66-79.



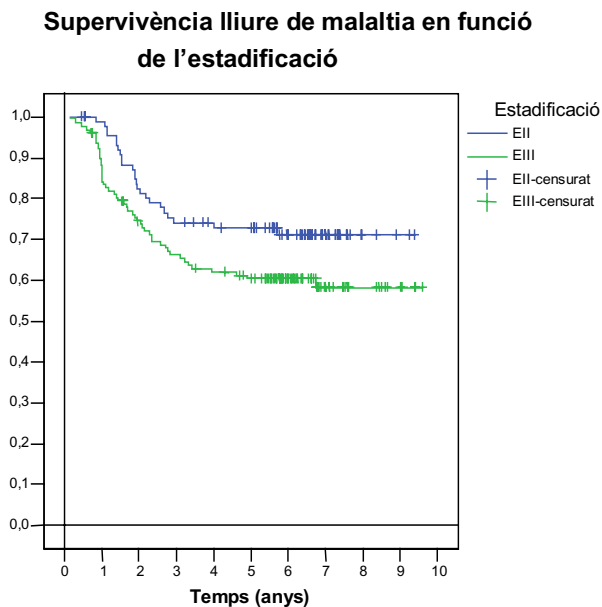
Supervivència relativa als 5 anys segons l'estadificació quirúrgica: en l'estadi II, la supervivència relativa és del 80% (interval de confiança entre 71-91) i del 67% en l'estadi III (interval de confiança entre 59-77)



La **supervivència lliure de malaltia** entre els pacients amb cirurgia radical és del 69.4% als 3 anys (interval de confiança 63.4-75.4) i del 65.4% als 5 anys (interval de confiança 59-71.8).



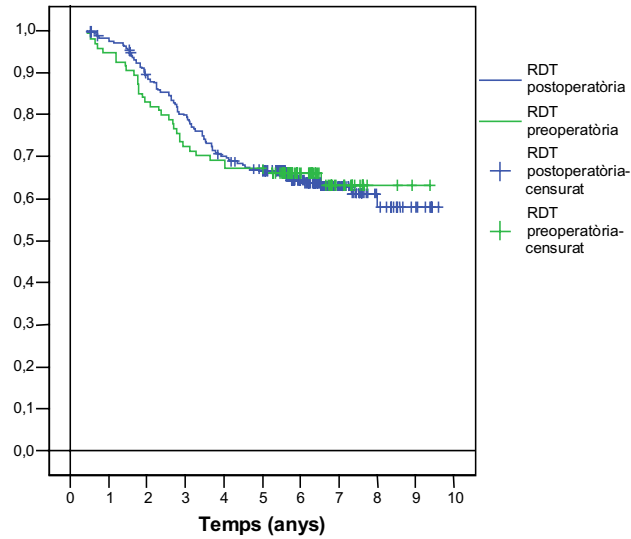
Supervivència lliure de malaltia per estadificació (entre els pacients amb cirurgia radical): als 3 anys és del 74% en l'estadi II i del 66% en l'estadi III. Als 5 anys és del 72% i del 60% per als estadis II i III respectivament (p-valor= 0.055). Resten en risc 57 pacients en l'estadi II i 67 en l'estadi III.



# COMPARACIÓ DE LES DUES SÈRIES

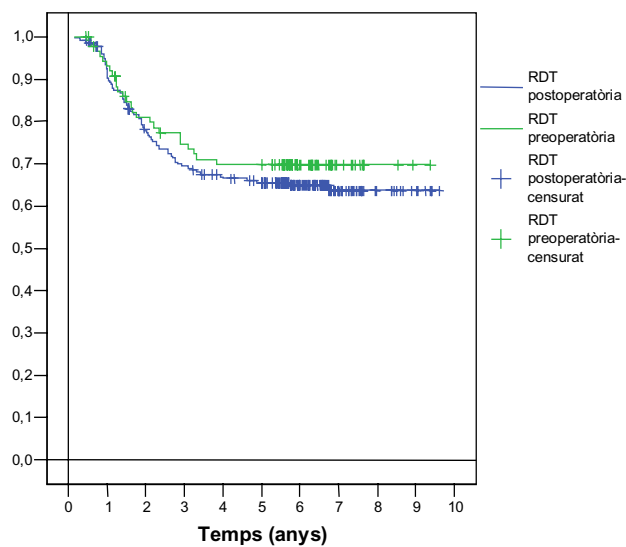
Supervivència global pre i postoperatòria, p-valor=0.937

**Supervivència global en funció del tractament**

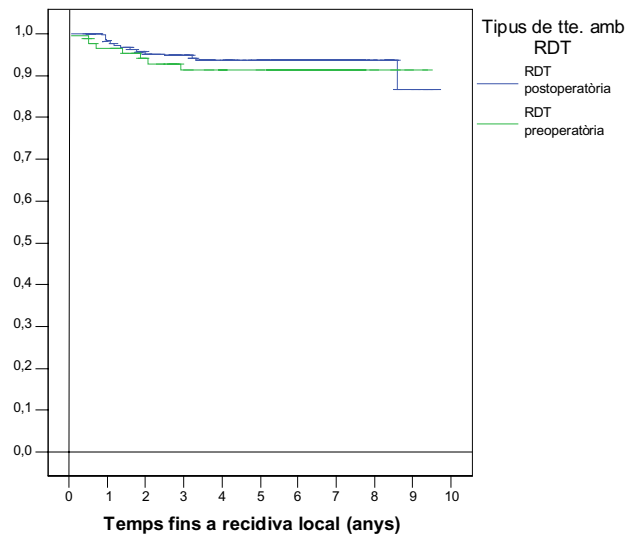


Comparativa de la supervivència lliure de malaltia de les dues sèries, p-valor=0.42

**Supervivència per a tots els pacients en funció del tractament**



**Supervivència lliure de recidiva local**, comparació de les dues sèries pre i postoperatòria. La supervivència lliure de recidiva local, als 5 anys, pel grup de radioteràpia preoperatòria és del 91% i del 93.5% en els pacients amb tractament postoperatori,  $p=0.5474$



## **DISCUSSIÓ**

## **EXPERIÈNCIA EN RT-QT PREOPERATÒRIA**

Abans d'entrar en la discussió dels nostres resultats, presentarem l'experiència que hi ha sobre radio-quimioteràpia, administrada en el període preoperatori.

L'experiència en RT-QT preoperatòria es remunta a l'any 1984, en que l'EORTC va publicar un estudi aleatoritzat en que s'administrava RT preoperatòria, combinada o no amb 5 fluorouracil (bolus de 375mg/m<sup>2</sup> els 4 primers dies de la RT) (Boulis-Wassif 1984). En aquest estudi la supervivència global als 5 anys va ser favorable a la branca de RT sola: del 59% i del 46%, p=0.06. En el grup de tractament combinat, la mortalitat postoperatòria va ser més alta (5% i 8.9%), fet que podia explicar la diferència en la supervivència a favor de la branca de RT sola.

Aquest estudi ha estat molt qüestionat, tant per la tècnica de la RT usada (camps AP-PA sobre la pelvis i cadenes lumboaòrtiques, administrant 34.5 Gy a 2.3 Gy per sessió), així com per les dosis del 5FU que estan per sota de les que actualment es consideren òptimes.

De totes maneres, en l'examen histològic de la peça quirúrgica, en 3 casos amb RT preoperatòria i en 6 amb el tractament combinat no es van trobar restes tumorals. Per tant, ja es va intuir que el tractament combinat prequirúrgic podria ser més eficaç, provocant una major reducció del tumor, incloent la completa esterilització.

Van haver de passar més de 10 anys abans no es publicués algun altre estudi aleatoritzat o no de RT-QT preoperatòria.

**Estudi del NSABP R-03** (Hyams 1997): hi van participar 116 pacients afectes d'un càncer de recte, estadis B i C i les branques de tractament varen ser:

- a) RT (50.4 Gy) + QT (5FU + LV) + Cirurgia + QT
- b) Cirurgia + QT + RT (mateix esquema de QT i RT que en a))

En la branca de tractament preoperatori hi va haver un 8% de remissions completes de la tumoració (RC) en el moment de la cirurgia i un 44% de RC + R parcials. En aquest mateix grup hi va haver una taxa més alta de reseccions anteriors que en la branca de tractament postoperatori (taxa de preservació de l'espínter del 19%). Durant el tractament preoperatori es van diagnosticar, en 4

pacients, metàstasis a distància, però cap presentà una progressió local de la malaltia que l'impossibilités per a una cirurgia radical.

Hi van haver 2 morts per toxicitat en la branca de tractament preoperatori i 1 amb el tractament postoperatori (taxa de mortalitat del 3.3%). La toxicitat aguda i la taxa de complicacions postquirúrgiques van ser similars en les dues branques de tractament.

**Estudi del German Rectal Cancer Study CAO/ARO/AIO-94 (Sauer 2004):** hi van participar 823 pacients, diagnosticats d'un tumor de recte, T3-4 i/o N+ i les branques d'aleatorització van ser:

- a) RT (50.4 Gy) + QT (5FU) + Cirurgia + QT
- b) Cirurgia + RT (55.8 Gy)+ QT

La cirurgia es realitzà segons la tècnica de la resecció total del mesorecte (RTM).

Hi va haver més pacients que reberen RT amb modificacions en la branca de tractament postoperatori que en el grup de RT-QT preoperatori ( $p=0.04$ ).

Amb una mitjana de seguiment de 46 mesos, la incidència acumulativa de recurrència local als 5 anys va ser del 6% amb el tractament preoperatori i del 13% amb el tractament postoperatori ( $p=0.006$ ) i la incidència acumulativa de metàstasis a distància va ser del 36% i 38% també amb els tractaments pre i postoperatoris,  $p=0.84$ . La supervivència global calculada als 5 anys va ser del 76% i del 74% ( $p=0.8$ ) i la lliure de malaltia del 68% i del 65% ( $p=0.32$ ) pels grups de RT-QT pre i postoperatoris, respectivament.

Tant la mortalitat com la morbiditat quirúrgica no va ser diferent en les dues branques de tractament. Quant a la toxicitat aguda i tardana G 3 i 4 va ser inferior amb el tractament preoperatori (aguda amb una  $p=0.001$  i la tardana  $p=0.01$ ).

En la branca de tractament preoperatori hi va haver un 8% de RC en la peça quirúrgica i una taxa de preservació d'esfínter del 39%.

**Estudi polonès (Bujko 2004, 2005):** hi van participar 316 pacients amb tumors de recte operables T3, T4 i les branques d'aleatorització foren:

- a) RT (5 Gy x 5 sessions) + Cirurgia
- b) RT 50.4 Gy + QT (5FU+LV) + Cirurgia

La cirurgia en la branca a) es realitzava a la setmana de finalitzar el tractament preoperatori i en la branca b) a les 4-6 setmanes. La cirurgia usava la tècnica de la RTM.

S'observà una millor resposta tumoral amb el tractament preoperatori combinat, respecte la RT sola: el diàmetre del tumor era de mitjana 1.9 cm menor ( $p < 0.001$ ); hi havia una major taxa de RC patològiques (16% i 1%,  $p < 0.001$ ); hi havia menys casos de marge radial positiu (4 i 13%,  $p = 0.017$ ). Però no va haver-hi una major taxa de cirurgia amb preservació d'esfínter amb la RT-QT preoperatòria ( $p = 0.57$ ).

Respecte a les complicacions, l'estudi no demostrava diferències estadísticament significatives entre les dues branques a estudi.

**Estudi francès FFCD 9203 (Gerard 2005):** hi van participar 762 pacients, amb tumors operables (T3-4) de recte i les branques d'aleatorització eren:

- a) RT (45 Gy a 1.8 Gy per sessió) + Cirurgia + 5FU+LV adjuvant
- b) RT (45 Gy) + 5FU+LV + Cirurgia + 5FU+LV adjuvant

Les complicacions al tractament preoperatori van ser més altes amb el tractament combinat preoperatori, respecte a la RT sola ( $p < 0.0001$ ) així com la taxa de remissions completes en la peça quirúrgica ( $p < 0.0001$ ). Però, afegir QT a la RT preoperatòria no va demostrar cap millora en la supervivència global als 5 anys ni una taxa superior de cirurgies amb preservació d'esfínter.

**Estudi de la EORTC 22921 (Bosset 2005 a i b):** estudi aleatoritzat a 4 branques, en que hi participaren 1011 pacients:

- a) RT (45 Gy a 1.8 Gy per sessió) + Cirurgia
- b) RT (45 Gy + 5FU+LV) + Cirurgia
- c) RT (45 Gy a 1.8 Gy per sessió) + Cirurgia + 5FU+LV adjuvant
- d) RT (45 Gy + 5FU+LV) + Cirurgia + 5FU+LV adjuvant

Entre els pacients tractats amb RT-QT preoperatòria hi ha hagut una taxa més alta de cirurgia preservadora d'esfínter, respecte als tractats amb RT preoperatòria sola: 55.6% i 52.4%,  $p = 0.05$ . També entre els pacients tractats amb RT-QT preoperatòria s'observà, de manera significativa, una proporció més gran de malalts amb disminució de l'estadificació, respecte els tractats



amb RT preoperatòria sola; i aquesta disminució de l'estadificació es referia tant a la T com a la N.

Un pacient de cada 4 no reberen QT postoperatòria per diverses raons (metàstasis a distància en el moment de la cirurgia, refús del pacient o per complicacions postoperatòries); d'entre els qui la reberen, només el 58.5% ho van fer a dosis plenes i sense demora. Quant a la taxa de recurrències locals hi ha hagut una disminució d'aquesta taxa en els grups de QT, que ha estat del 8.8%, 9.6% i 8% per a la QT preoperatòria, postoperatòria i les dues, respecte el grup sense QT que ha estat del 17.1% ( $p=0.002$ ). Pel que respecta les supervivències, tant global com lliure de malaltia, no hi hagut diferències entre els diferents grups.

Els resultats no indiquen quin és el millor tractament preoperatori i tampoc suggereixen cap benefici de la QT administrada en el període pre i postoperatori. La quimioteràpia aporta algun benefici respecte el control local de la malaltia. Vist l'avantatge de la QT administrada preoperatòriament respecte la taxa de cirurgia preservadora d'esfínter i el poc compliment de la QT postoperatòria, els autors conclouen que és millor administrar-la en el període preoperatori.

Respecte la toxicitat preoperatòria (Bosset 2004) s'observà un increment d'aquesta en forma de diarrees, graus 2+, en els grups tractats amb RT-QT preoperatòria respecte als grups de RT sola preoperatòria (37.7% i 54.3%,  $p<0.005$ ). Dos pacients van morir per toxicitat en el grup de RT-QT, 0.5% (diarrea-deshidratació i embolisme pulmonar). La taxa de complicacions postoperatòries va ser similar en els dos grups. Van haver-hi 8 pacients morts postoperatòriament (1%), 3 en el grup de RT sola preoperatòria i 5 en el grup de RT-QT.

Sobre RT-QT preoperatòria ja no hi ha més estudis aleatoritzats que hagin publicat els seus resultats, però hi ha una llarga experiència en sèries de diferents hospitals. Farem un resum de l'experiència més significativa de RT-QT preoperatòria acumulada fins l'actualitat.

## RT-QT PREOPERATÒRIA

	<b>Pauta tractament</b>	<b>Control local</b>	<b>Supervivència global 5a</b>	<b>RC</b>	<b>Resposta al tractament</b>	<b>Taxa preservació d'esfínter</b>
<b>BRASIL</b> Habr-Gama1998	50.4 Gy + 5 FU bolus	89%	84.7%	30.5%		
<b>MD ANDERSON</b> Janjan 1999	45Gy + 5FU ic durant tota la RT	87%	99% als 3a	27%	62% disminució estadificació	42%
<b>BESANÇON</b> Bosset 2000	45 Gy + 5 FU	92%	60%	15.6%		
<b>MELBOURNE</b> Tjandra 2001	45 Gy + 5 FU+LV			16%		
<b>MEMORIAL</b> Grann 2001	50.4 Gy + 5 FU+LV	98% (RTM)	88%	13%	9% malaltia microscòpica	61%
<b>G MARAÑÓN</b> Calvo 2001	50.4Gy + 5 FU o Tegafur			4.6%		
<b>ITÀLIA</b> Valentini 2002	37.8-50.4Gy 5 FU + MitC o CDDP	78%	74%		72% respostes	44%
<b>LYON</b> Gerard 2003	45+5 Gy + FOLFOR 2			15%	30% malaltia microscòpica	
<b>MD ANDERSON</b> Crane 2003	45 Gy + 5 FU i c durant tota la RT			23%	62% disminució estadificació	49%
<b>VALÈNCIA</b> Fdez Matos 2004	45 Gy + U FT	95% (RTM)	75% als 3 a	9%	54% disminució estadificació	25%
<b>CANADÀ</b> Chan 2005	50 Gy 5 FU + LV	92%	74% Sv específica	25%	38% malaltia microscòpica	23%

RC: Remissió completa, 5FU: 5 fluoro-uracil, LV: leucovorin, ic: infusió contínua,  
RTM: resecció completa del mesorecte

### RT-QT PREOPERATÒRIA (toxicitat)

	Toxicitat aguda G3 i 4	Complicacions cirurgia	Mortalitat
<b>BRASIL</b> Habr-Gama 1998	23%	5.5% dehiscència sutura	2%
<b>BESANÇON</b> Bosset 2000			3%
<b>MELBOURNE</b> Tjandra 2001	45%	18% complicacions quirúrgiques majors	
<b>MEMORIAL</b> Grann 2001	24%		0%
<b>G MARAÑÓN</b> Calvo 2001	23%	2,3% dehiscència sutura	
<b>LYON</b> Gerard 2003	17%	10% reintervencions per complicacions quirúrgiques	0%
<b>VALÈNCIA</b> Fdez Matos 2004	14%	11.6% dehiscència sutura	2%

En referència a l'estudi del NSABP es pot dir ben poca cosa, doncs es va tancar amb un nombre de pacients molt inferior del previst per manca de reclutament.

L'estudi alemany torna a posar en evidència la superioritat de la RT administrada en el període preoperatori respecte al postoperatori. D'altres avantatges del tractament preoperatori: la disminució de la toxicitat aguda (que en l'estudi del NSABP no s'evidencia) i tardana i un millor compliment del tractament. Per altra part, el fet d'administrar la RT i la QT abans de la cirurgia no ha significat un increment de la morbi-mortalitat quirúrgica.

En els estudis que comparen la RT preoperatòria amb la RT-QT preoperatòria, es constata una millor resposta tumoral amb el tractament combinat que no sempre es tradueix en un augment de la taxa de cirurgia preservadora d'esfínter. Per contra, afegint la QT al tractament preoperatori, augmenta la

toxicitat aguda al tractament, encara que no s'incrementa la taxa de complicacions a la cirurgia.

Sobre la resta de l'experiència amb RT-QT preoperatòria, amb la QT basada amb el 5FU, hem observat un percentatge de toxicitat aguda al tractament graus 3-4 d'entre el 14% i 45%, amb una taxa de mortalitat quirúrgica que va del 0 al 3% i de morbiditat major que oscil·la entre el 2.3% i el 18%.

La taxa de remissions completes amb el tractament preoperatori estava entre el 4.6% i el 30.5% i la taxa de disminució de l'estadificació entre el 44% i el 72%.

Durant el tractament preoperatori s'ha observat una taxa de progressió, que gairebé sempre era a distància, de l'ordre del 4.5% al 10%.

Algunes de les sèries aquí referides utilitzaven la tècnica quirúrgica de la resecció total del mesorecte i s'ha descrit un control local de la malaltia que oscil·lava entre el 78% i el 98%.

S'ha descrit una taxa de cirurgia conservadora d'esfínter d'entre el 19% i 61%, entre els pacients que en una primera valoració es consideraven candidats a una amputació abdòmino-perineal.

La supervivència global als 5 anys ha variat entre el 60% i el 88%.

Un dels fets que s'ha anat observant al llarg de les diferents sèries enumerades aquí és que el grup de pacients que responen al tractament neoadjuvant (i no només les remissions completes) presenten uns resultats terapèutics significativament millors, bàsicament relacionats amb la supervivència lliure de malaltia i en el control lliure de malaltia metastàsica.

Per altra part, el grau de resposta al tractament neoadjuvant va lligat a la possibilitat de realitzar una cirurgia conservadora d'esfínter. La taxa de cirurgia conservadora d'esfínter és superior en el grup de pacients que han respost al tractament neoadjuvant.

Referent a això darrer és força interessant ressaltar, tenint en compte que una bona raó per indicar el tractament neoadjuvant és la preservació d'esfínter, que la taxa de control local aconseguida, en les diferents sèries analitzades, no és diferent si tenim en compte el tipus de cirurgia emprada, sigui una resecció anterior o una amputació abdòmino-perineal. I en algunes sèries les taxes de

cirurgia preservadora d'esfínter són molt altes en tumors localitzats en el recte inferior.

Un altre dels paràmetres a tenir en compte a l'hora de millorar les taxes de resposta al tractament neoadjuvant és l'interval de temps entre la finalització del tractament neoadjuvant i la realització de la cirurgia. Hi ha un estudi aleatoritzat dirigit a valorar la importància d'aquesta variable (François 1999), en que els pacients eren intervinguts a les 2 setmanes de finalitzar preoperatori o a les 6-8 setmanes. En el grup de pacients amb l'interval llarg hi havia un major nombre de respostes al tractament que era estadísticament significatiu, sense que repercutís negativament en la morbiditat ni en la taxa de recaiguda local, ni en la supervivència.

Amb RT preoperatòria sola s'aconsegueix una taxa de remissions completes de la tumoració d'entre el 2.5% i 7% i una taxa de disminució de l'estadificació del 15% al 42%. Es descriuen xifres de cirurgia preservadora d'esfínter del 13% al 72% i unes xifres de control local d'entre el 85% i el 91%.

Tot afegint QT a la RT abans de la cirurgia, sembla que els paràmetres biològics de resposta al tractament han millorat, comportant un millor control local i un major percentatge de cirurgies conservadores d'esfínter. El preu que es paga és un increment de la toxicitat aguda al tractament i, en alguns estudis, es parla d'una taxa de les complicacions quirúrgiques no despreciable (Tjandra 2001, Gerard 2003, Fernández Matos 2004).

Un cop coneguda la importància d'aconseguir bones taxes de resposta al tractament neoadjuvant, així com també la importància que té el grau de resposta que s'aconsegueix, s'han portat a terme estudis en que s'ha intentat intensificar la dosi de radioteràpia o bé se l'ha associada a altres quimioteràpics diferents a les pautes clàssiques de 5FU.

Els millors resultats s'han aconseguit amb tècniques de RT en que s'administra la sobreimpressió de RT de manera concomitant a la irradiació de la pelvis (Janjan 2000, Gerard 2003). Amb aquesta tècnica s'aconsegueix un major nombre de pacients amb disminució de l'estadificació i unes taxes altes de cirurgia amb preservació d'esfínter, i tot això sense un augment significatiu de la toxicitat global.

També s'han introduït fàrmacs diferents al 5Fluorouracil, com l'Irinotecan o CPT-11 i l'oxaliplatí que han mostrat la seva eficàcia, en el càncer colorectal, en la malaltia metastàsica en estudis fase III (De Gramont 2000, Douillard 2000, Tournigand 2004).

Aquests dos fàrmacs s'ha administrat en combinació amb la RT en el càncer de recte. L'oxaliplatí, en estudis preliminars, ha mostrat la seva efectivitat com a tractament neoadjuvant, amb bones taxes de resposta: un 12% de pT0N0 i un 17% de pT1-2N0 (Sebag-Montefiore 2001), així com uns índexs de toxicitat acceptables (Freyer 2001, Gérard 2002, i Sebag-Montefiore 2002). Amb el CPT11, s'han descrit taxes de RC de l'ordre del 22%, amb un 28% de malaltia microscòpica residual (Klautke 2005).

Un altre fàrmac esperançador és la Capecitabina, una fluoropirimidina oral, que s'ha usat concomitant a 50.4 Gy de RT (Kim 2002). S'observà una taxa de remissió completa del 24.5% i una disminució de l'estadificació del 84% i això comportà una taxa de cirurgia preservadora d'espínter del 72% en tumors baixos. La toxicitat va ser semblant o inferior a la descrita amb les pautes de tractament més clàssiques.

Recentment, en el nostre centre hem portat a terme estudis de RT preoperatòria, en el càncer de recte, usant aquests agents de manera concurrent a la RT. Estem en fase de valorar els resultats.

## **LA NOSTRA EXPERIÈNCIA**

Quan ens vam plantejar posar en marxa, en el nostre centre, un estudi prospectiu de radioteràpia preoperatoria, ja estaven publicats estudis aleatoritzats que comparaven grups de pacients tractats amb aquesta terapèutica respecte a pacients tractats amb cirurgia sola (Gerard 1985, Reis Neto 1989, Horn 1990, Marsh PJ 1994, Goldberg 1994, Ledermark 1995). En aquests estudis s'aconseguia un control local de la malaltia més alt si s'afegia radioteràpia al tractament quirúrgic i aquest control local era superior als descrits en els estudis en que la RT s'administrava sola en el postoperatori.

Un altre dels avantatges del tractament preoperatori és que, si es deixava un període de temps entre la finalització de la RT i la cirurgia, s'observava una disminució de la grandària del tumor que permetia, en un percentatge no despreciable de malalts, la realització de cirurgies conservadores d'esfínter, en els tumors rectals baixos. La cirurgia conservadora d'esfínter es portava a terme sense que això comprometés el control local de la malaltia (Mohiuddin 1987, Papillon 1990, Marks G 1993, Minsky 1995).

També es descrivia una bona tolerància aguda al tractament i, el que era molt important, que el tractament preoperatori no significava cap increment de les complicacions quirúrgiques. D'altres avantatges descrits eren que no hi havia retards en l'inici del tractament preoperatori i hi havia un millor compliment del tractament que quan la RT es realitzava després de la cirurgia.

També estava publicat l'estudi compartiu entre RT pre o postoperatoria (Pahlman 1990, Frykholm 1993). En aquest estudi, a més d'un millor control local de la malaltia en la branca de RT preoperatoria, es parlava d'una taxa inferior de complicacions tardanes de la RT, en forma d'enteritis ràdica, en aquesta mateixa branca.

Per altra banda hi havia, també, l'experiència de la QT afegida a la RT en el postoperatori (GITSG 1990, Krook 1991). Amb ella, a més de millorar la supervivència, també es demostrava un millor control local de la malaltia. Les millors xifres de control local, publicades fins aquell moment, estaven en el tractament combinat de RT-QT.

Per contra, tot afegint quimioteràpia al tractament, la tolerància aguda se'n podia ressentir. Però, s'havia provat una pauta terapèutica amb 5FU en el context d'un estudi aleatoritzat (O'Connell 1994) que demostrava un millor efecte terapèutic quan aquest fàrmac s'administrava en infusió contínua durant tota la radioteràpia respecte si s'administrava en bolus; a més el fàrmac, així administrat presentava una millor tolerància aguda.

Per tot el comentat anteriorment, semblava, que el millor tractament que podíem oferir, en aquells moments, als pacients amb càncer de recte localment avançat (T3-4, N0-2), era la RT administrada en el preoperatori i concomitant amb QT i, millor, si aquesta es basava en l'aplicació del 5FU en infusió contínua, durant tota la RT.

També, per aquelles dates, ja hi havia una experiència publicada en la literatura d'aquesta pauta terapèutica (Rich 1995). En aquest estudi es mostrava una bona tolerància al tractament i els millors resultats aconseguits fins al moment, en forma de taxa de remissions completes en la peça quirúrgica recuperada (no hi havia seguiment en la sèrie).

### **Dades epidemiològiques**

Les dades epidemiològiques de la sèrie que hem presentat s'adeqüen bé a les descrites en d'altres sèries hospitalàries: edat, sexe, característiques histològiques, estadificació i localització del tumor primari.

De l'estadificació volem remarcar l'alt percentatge de pacients amb malaltia avançada: un 16% de pacients es presentaven amb malaltia irreseccable i d'entre els pacients amb malaltia resecables, tres quartes parts eren estadificats com a T3-4 N+

### **Tractament preoperatori**

El compliment del tractament preoperatori va ser òptim.

La tolerància aguda al tractament va ser bona, amb un 24.4% de toxicitat grau 2 i un 3% de toxicitat grau 3 i era inferior a l'observada en d'altres estudis. La nostra sèrie inclou una mort per toxicitat de la QT (1%). En l'estudi de l'EORTC 22921 (Bosset 2004) es descriu una incidència de toxicitat aguda grau 2+ del 37.7% en les branques de RT sola i del 54.3% en les branques de RT-QT; hi hagué dues morts per toxicitat en la branca de RT-QT (0.5%). En l'estudi



polonès aleatoritzat (Bujko 2004, 2005), en la branca de RT-QT preoperatòria s'observà una toxicitat Grau 3 del 85% i inclogué 2 morts per toxicitat (1%). L'estudi del NSABP (Hyams 1997) descriu una incidència de diarrees G 3+ del 39% en la branca de RT-QT preoperatòria i 2 morts per toxicitat (4%). En d'altres estudis, amb pautes de RT i QT similars es descriu una incidència de toxicitat aguda G 3+ d'entre el 14 i el 26% (Stryker 1996, Grann 1997, Habr-Gama 1998, Tjandra 2001, Calvo 2001, Kim 2002, Fernández Matos 2004). Cap pacient, en la nostra sèrie, es va haver de retardar o avançar la data de la cirurgia per toxicitat al tractament preoperatori. En l'estudi aportat per Tjandra i col. (2001) informen que la cirurgia es va haver de retardar en el 9.5% dels pacients per efectes tòxics de la RT-QT preoperatòria. Cap altre estudi de RT-QT preoperatòria parla de retard en la cirurgia per toxicitat en el tractament preoperatori.

### **Reestadificació**

Abans de la cirurgia practicarem un nou estudi d'extensió a tots els pacients de la sèrie, amb nova analítica de sang, RX de tòrax, TAC abdominal i ecografia transrectal. Només en dos pacients es detectà una progressió de la malaltia a nivell hepàtic. En un pacient, per la presència d'una metàstasi única i resecable en el fetge, es decidí la intervenció del tumor primari i la intervenció hepàtica diferida. En el segon pacient, per la presència de metàstasis hepàtiques múltiples es decidí quimioteràpia a títol pal·liatiu. En aquest pacient, en la TAC prèvia a tot tractament, ja es veieren unes lesions hepàtiques infracentimètriques que, per aquest motiu, no es pogué afinar més en el diagnòstic. Actualment en els pacients que tractem preoperatòriament, quan ens trobem davant de possibles lesions metastàsiques hepàtiques, que per les seves dimensions, no es poden categoritzar, realitzem altres proves diagnòstiques per intentar una millor definició: ressonància magnètica o ecografia abdominal o PET.

Va haver-hi un tercer pacient que va progressar a nivell hepàtic i que les proves d'estadificació precirurgia no ho van detectar.

En el cas de pacients amb malaltia local avançada i irreseccable de debut, seria interessant poder fer una valoració de la resposta a aquest nivell abans de la cirurgia. Però s'és molt conscient que les proves d'imatge (TAC pèlvic o

ecografia transrectal) per aquesta finalitat, a nivell del primari, no són fiables. El tractament preoperatori provoca un cert grau d'edema local i fa difícil discernir què és tumor i què no. A pesar de realitzar aquestes proves en tots els pacients i, encara que hi hagi dubtes sobre la seva resecabilitat, tots els pacients van a la cirurgia.

En una sèrie de RT-QT preoperatoria de Canadà (Chan 2005) tots els pacients van ser intervinguts, amb proves d'estadificació negatives per a la disseminació tumoral. En 5 pacients (4%) es trobà malaltia metastàsica en el moment de la laparotomia; tots tenien lesions metastàsiques hepàtiques petites.

Hem exposat l'escàs rendiment en les proves de reestadificació després de la RT-QT preoperatoria, tant a nivell local com a distància. La pregunta que se'n deriva: val la pena seguir realitzant les proves de reestadificació en aquests casos? o seria igual prescindir d'elles, ja que, malgrat les poques troballes, en la majoria de les ocasions ens decidim, també, per la cirurgia?.

### **Preservació d'esfínter**

Presentem una taxa de preservació d'esfínter del 38.5%, si tenim en compte el tipus d'intervenció practicada en els pacients amb el límit inferior del tumor a  $\leq 6$ cm de l'anus, o del 36.5% si el paràmetre que valorem és la indicació de la cirurgia que feu el cirurgià abans que el pacient iniciés el tractament preoperatori. Les taxes de preservació d'esfínter que es descriuen en la literatura, en els estudis en que s'ha administrat RT-QT preoperatoria, varien entre el 19 i el 61%.

Segons Crane i col. (2003), la distància entre el límit inferior del tumor rectal i el marge anal i la resposta al tractament preoperatori són els dos factors independents i predictius de la taxa de cirurgia amb preservació d'esfínter; també l'any en que s'ha practicat la cirurgia, essent en els darrers anys quan s'han practicat més cirurgies conservadores d'esfínter (aquest darrer factor l'expliquen pel canvi que s'ha produït, de manera gradual, en la filosofia, l'experiència i en les tècniques quirúrgiques emprades).

El motiu pel que una resposta al tractament preoperatori facilita la realització d'una cirurgia conservadora d'esfínter no se sap. Podem especular que ajuda a vèncer les limitacions mecàniques d'un espai tant reduït, com és la pelvis

inferior, especialment en els homes. Al reduir el volum tumoral, és més fàcil extirpar el recte baix amb tècniques conservadores d'esfínter.

Encara que, en la majoria d'estudis, no s'indica una cirurgia conservadora d'esfínter quan hi ha afectació per tumor de l'aparell esfinterià, l'MD Anderson de Houston (Crane 2003) no va excloure de l'estudi pacients amb invasió directa del múscul elevador de l'anús o dels músculs esfinterians en el moment del diagnòstic. En aquest centre l'anastomosi coloanal, entre els pacients amb tumors en els recte baix, es realitzà usant la tècnica de la dissecció transanal; un cop el recte va ser seccionat sota visió directa, es realitzà l'anàlisi histològica peroperatòria del marge de resecció distal. Si hi havia cèl·lules tumorals en el marge, es realitzava una amputació abdòmino-perineal. En aquest estudi, el fet d'incloure pacients amb afectació anal, no va significar un augment de la taxa de recurrències pèlviques (la taxa global i actuarial, als 5 anys, de recurrència pèlvica va ser del 13% en pacients amb cirurgia conservadora d'esfínter i del 14% en pacients als que es practicà una amputació abdòmino-perineal). Mohiuddin i col. (1998), així com Valentini i col. (2002) tampoc no van trobar un índex superior de recidives locals, en pacients amb tumors d'entre 0 i 30 mm des de l'anell anorrectal als que es practicà una cirurgia preservadora d'esfínter respecte als que no.

Hi ha estudis que examinen la funció esfinteriana després de practicar cirurgies preservadores d'esfínter i descriuen que al voltant d'un 78-86% dels pacients presentaven una funció correcta anal (Mohiuddin 1998, François 1999, Grann 2001). Recentment, el grup holandès de càncer colorectal ha publicat els resultats a llarg termini (mediana de seguiment de 5.1 anys) de l'estudi aleatoritzat de cirurgia amb la tècnica de l'extirpació completa del mesorecte combinada o no amb RT hipofraccionada preoperatòria, posant èmfasi en els efectes tardans del tractament (Peeters 2005). En aquest estudi mostren que els pacients irradiats presenten una taxa més alta d'incontinència fecal, respecte els pacients només intervinguts ( $p < 0.001$ ).

### **Complicacions quirúrgiques**

Les baixes taxes de complicacions, relacionades amb la cirurgia, que presentem, són semblants a les descrites en d'altres estudis i no diferents de les relacionades en les sèries quirúrgiques.

En general, la RT-QT preoperatoria no ha mostrat un increment de la morbi-mortalitat quirúrgica, tant en les sèries dels diferents hospitals com en els estudis aleatoritzats. Quan ho ha fet, s'ha pogut relacionar amb tècniques de radioteràpia no apropiades, com l'ús de camps AP-PA (Goldberg 1994, Cedermark 1995), o amb la irradiació de grans volums, per exemple quan s'ha irradiat la pelvis junt a les cadenes lumboaòrtiques (Boulis-Wassif 1984).

Posposar la cirurgia unes 6 setmanes de la finalització del tractament neoadjuvant permet la reducció tumoral i la recuperació dels possibles efectes col·laterals de la RT-QT. En el moment de l'acte quirúrgic, els cirurgians no observen un increment de les dificultats tècniques, al contrari, la presència d'un cert grau d'edema o de fibrosi fa més fàcil la dissecció en la majoria de pacients.

Per potenciar la curació de l'anastomosi i evitar la presència de dehiscències de sutura, es recomana la realització d'una ostomia temporal de protecció, sobretot en els tumors més distals. En l'estudi aleatoritzat R90-01 (François 1999) s'observà un 5% de dehiscències de sutura entre els pacients en els que es practicà una ostomia derivativa i la taxa de dehiscències pujà a un 23% entre els 87 pacients als que no es practicà. La baixa taxa de dehiscències de sutura, en la nostra sèrie, possiblement està en relació a la realització d'ileostomies de protecció, practicades en pacients amb reseccions anteriors de recte en els tumors més distals.

### **Progressió de la malaltia durant el tractament neoadjuvant**

Un dels arguments pels quals es podria justificar la pràctica de la cirurgia com a primer tractament en el càncer de recte, seria la demostració de progressió de la malaltia durant el temps que dura el tractament preoperatori i el període d'espera fins la cirurgia. Aquest període no és despreciable i significa, en el nostre cas, una mediana d'11 setmanes. En la nostra sèrie s'han produït tres progressions durant aquest període de temps i totes les progressions han estat a distància. Es desconeix si una cirurgia, com a primera opció terapèutica, les podria haver evitat. Hi ha hagut dos pacients amb malaltia irresecable de debut que no van respondre al tractament preoperatori i la cirurgia no va poder ser radical. La majoria d'estudis coincideixen en que no hi ha progressions locals de la malaltia amb el tractament preoperatori (Valentini 2000, Beresford 2005).

En un estudi publicat sí que parla de progressió de la malaltia a nivell local que impedeix portar a terme la cirurgia programada en dos pacients (Fernández Matos 2004). En d'altres, es parla de progressió local, respecte l'estadificació clínica per ecografia endorrectal i TAC, però aquesta progressió no ha significat una impossibilitat per a la realització d'una cirurgia radical (Hyams 1997).

### **Estadificació ganglionar**

Molts estudis han confirmat que els pacients als que s'ha realitzat un tractament neoadjuvant amb RT o RT-QT, la mitjana de ganglis aïllats en l'espècimen quirúrgic és bastant inferior al que es troba després de la cirurgia sola. La mitjana dels ganglis aïllats de la nostra sèrie, 11 ganglis (amb un rang de 0 a 38), és bona, doncs, en les sèries de la literatura que descriuen la mitjana del nombre de ganglis en la peça quirúrgica, aquesta oscil·la entre 5 i 13 (Bosset 2000, Tjandra 2001, Wichmann 2002, Beresford 2005, Bosset 2005-b). Per comparació, la nostra mitjana de ganglis aïllats en el grup de pacients tractats amb RT-QT postoperatòria va ser del 15, amb un rang de 0 a 50. També és important remarcar la disminució de la mitjana dels ganglis afectats entre les nostres dues sèries que comparem. En el grup de pacients amb la cirurgia com a primera opció terapèutica, la mitjana de ganglis afectats era de 3 amb un rang de 0 a 44 i en el grup de pacients amb tractament neoadjuvant, la mitjana de ganglis afectats era d'1 amb un rang de 0 a 19.

Com s'ha comentat anteriorment, el grau de penetració del tumor dins la paret del recte i l'afectació ganglionar són els dos factors pronòstics més importants en el càncer de recte (Gunderson 2004, Greene 2004). També influeix en la supervivència el nombre de ganglis afectats. Quan 4 o més ganglis estan afectats, el pronòstic és pitjor. En un llarg estudi, la supervivència als 5 anys era del 63.6%, 36.1%, 21.9% i 2.2% si estava afectat un sol gangli limfàtic, si els afectats eren de 2 a 5, de 6 a 10 o més de 10 ganglis (Hermanek 1989).

A més de la importància pronòstica que té el nombre de ganglis afectats també en té el nombre de ganglis identificats en l'espècimen quirúrgic, fins i tot en pacients amb ganglis negatius (Goldstein 2002, Le Voyer 2003).

La importància d'aquests dos fets, el nombre de ganglis positius i el nombre de ganglis aïllats, està recollida en el sistema TNM de classificació tumoral. Per una banda, els pacients amb ganglis positius se separen en dues categories,

N1 i N2, segons el nombre de ganglis afectats i per l'altra, s'estableix un nombre mínim de ganglis analitzats, 12, per tal de poder estadificar els tumors de manera estricta.

Tot això que hem esmentat s'ha establert amb l'experiència de la cirurgia com a primer tractament. Quina implicació pronòstica té el nombre de ganglis aïllats i afectats en pacients amb tractament neoadjuvant?

Per una altra banda no està clar si el nombre de ganglis limfàtics identificats manté alguna correlació amb la resposta immunitària de l'hoste.

Beresford i col. (2005) estudien, de manera prospectiva, una cohort de 182 pacients, als que es realitza tractament neoadjuvant amb RT-QT, per determinar la significació pronòstica del nombre de ganglis afectats i els aïllats. Els autors descriuen una supervivència global als 3 anys del 47% en el grup de pacients amb ganglis positius, del 62% dels pacients amb ganglis negatius, però amb menys de 3 aïllats i del 70% en el grup de pacients amb ganglis negatius i més de 3 aïllats ( $p=0.016$ ).

Segons aquesta experiència, sembla que es manté la significació pronòstica del nombre de ganglis aïllats en els pacients amb tractament neoadjuvant. Els autors suggereixen la introducció de la tècnica del gangli sentinella en el càncer de recte que fins ara no ha estat ni validada ni establerta. Aquesta tècnica podria oferir una estimació més acurada de la positivitat dels ganglis limfàtics, independentment del nombre de ganglis recuperats.

### **Taxa de respostes al tractament neoadjuvant**

L'anàlisi de la taxa de respostes o la disminució de l'estadificació o la disminució de la grandària tumoral és una bona manera d'avaluar l'eficàcia de la RT o la RT-QT. Aquest punt té una forta dependència de la tècnica d'anatomia patològica usada. En el nostre cas, es realitzà una acurada anàlisi de l'espècimen de tots els pacients valorant, sobretot, els marges distals i laterals en els casos de tumor macroscòpic en la peça quirúrgica i examinant tota l'úlcer residual en el cas de la desaparició del tumor macroscòpic. En la nostra sèrie, la taxa de respostes al tractament neoadjuvant ha estat del 68% amb un percentatge de remissions completes del 17%. En la literatura, les taxes de resposta al tractament descrites tenen una àmplia variabilitat i oscil·len

entre el 54 i el 72%; també les taxes de remissions completes que van del 4 al 30%.

S'han usat diferents paràmetres per a avaluar la regressió tumoral després del tractament preoperatori. Entre aquests hi ha la quantificació de la disminució de la mida tumoral o la disminució de l'estadificació.

Chan i col. (2005) van realitzar medicions de la grandària tumoral abans i després del tractament preoperatori. Es va observar algun grau de reducció tumoral després de la RT-QT en el 91% dels pacients, però van concloure que, l'estimació de les dimensions tumorals, pels mitjans que actualment es disposa, és bastant imprecisa.

Respecte la disminució de l'estadificació, s'ha constatat que una gran resposta tumoral macroscòpica, incloent la desaparició del component vegetant intraluminal i la reducció de la grandària bidimensional, no sempre significa una disminució de la categoria pT. Els espècimens quirúrgics amb resposta tumoral objectiva són adscrits a la categoria pT, depenen del lloc on queden cèl·lules canceroses residuals dins la paret rectal: unes poques cèl·lules tumorals residuals si queden a nivell de la subserosa, el tumor es classificarà com a pT3, malgrat la dramàtica disminució de la lesió tumoral. Per això es recomana l'adopció d'un subcriteri per l'anàlisi de la resposta que inclogui el percentatge de càncer residual en l'espècimen, en relació a la mida i el lloc original del tumor no tractat. Aquesta mesura ha d'ajudar a discriminar els efectes reductors de la terapèutica. En la literatura s'han descrit uns quants sistemes de classificació de resposta tumoral, nosaltres n'hem adoptat un que valora la resposta en 5 graus, des de la desaparició completa del tumor fins l'absència total de regressió tumoral. D'aquest sistema de valoració de resposta, per qüestions de l'estudi, només, hem extret les remissions completes i la presència de cèl·lules tumorals residuals o restes microscòpics tumorals; per a la resta de respostes hem valorat la disminució de l'estadificació, a pesar dels problemes que hem exposat anteriorment.

En l'anàlisi de la resposta al tractament preoperatori volem remarcar el fet que, no només hi ha una disminució del tumor primari, sinó que també hi ha un percentatge de resposta no despreciable a nivell ganglionar. Entre els pacients amb un T3-4 de recte, la taxa esperada de metàstasis ganglionars es troba al

voltant del 50-60% (Chan 2005). De fet, en la nostra sèrie de RT-QT postoperatòria, entre els pacients amb un T3-4 hi ha hagut un 57% d'afectació ganglionar. Després de RT-QT preoperatòria només el 22.6% dels pacients tenien ganglis positius a l'estudi patològic, i aquesta incidència és molt més baixa de l'esperada. Per tant, és versemblant que alguns pacients amb afectació ganglionar metastàsica hauran respost favorablement a la RT-QT i els ganglis s'hauran esterilitzat. La no resposta a nivell ganglionar o la persistència dels pacients en l'Estadi III és un factor biològic advers que, com veurem més endavant, provocarà una taxa de recurrències tumorals més alta i suposarà una disminució de la supervivència, respecte els pacients amb ganglis negatius en l'espècimen quirúrgic.

Es poden identificar factors predictius de resposta?

- Biologia tumoral, ja que diferents marcadors biològics han estat associats a la resposta del tumor al tractament: antígen nuclear de proliferació cel·lular, receptor del factor de creixement epidèrmic, ki 67, p27, p53, p21, índex d'apoptosi (en parlarem més endavant).
- Factors clínic-patològics: no s'ha trobat cap factor clínic-patològic que es pugui associar clarament amb la resposta tumoral. Janjan i col. (1999) van trobar que la grandària tumoral pretractament (amb el tall a 5 cm) era l'únic factor que influenciava la resposta al tractament preoperatori: a tumors més petits més probabilitat de resposta tumoral.
- Tipus de tractament: les taxes més altes de resposta es troben en els estudis de RT-QT i en els que s'ha administrat dosis de RT més altes (Berger 1997, Mohiuddin 2000, Gerard 2005).
- L'interval de temps entre la finalització de la RT-QT i la cirurgia. Hi ha un estudi aleatoritzat dirigit a valorar la importància d'aquesta variable (François 1999), en que els pacients eren intervinguts a les 2 setmanes de finalitzar preoperatori o a les 6-8 setmanes. En el grup de pacients amb l'interval llarg hi havia un major nombre de respostes al tractament que era estadísticament significatiu, sense que repercutís negativament en la morbiditat, ni en la taxa de recaiguda local, ni en la supervivència. En contrast, cap o poca resposta ha estat descrita quan s'han usat esquemes de RT hipofracionada amb la cirurgia que es practicava de manera immediata (20-25 Gy en cinc fraccions): en l'estudi Estocolm I



(Ledermark 1995), la distribució per estadis era similar en els dos grups de tractament, RT preoperatòria i cirurgia exclusiva. L'estudi polonès (Bujko 2004), que compara la RT sola hipofraccionada amb la cirurgia immediata i la RT-QT (50.4 Gy amb fraccionament standard) i la cirurgia a les 4-6 setmanes, troben una taxa de respostes més alta i menys marges radials afectats per tumor en la branca de RT-QT i la cirurgia diferida.

Donat l'alt percentatge de pacients amb malaltia avançada de la nostra sèrie, el règim de tractament que hem usat sembla proporcionar una taxa significativa de respostes patològiques, amb un 17% de pacients sense tumor en la peça quirúrgica i un 22% més presentaven restes microscòpiques tumorals. Volem remarcar que, només un pacient va presentar marges positius a la cirurgia i en un altre, la cirurgia no es pogué portar a terme (malalts amb malaltia irreseccable d'entrada).

### **Toxicitat tardana**

En la nostra sèrie, 5 pacients (5.3%) han presentat toxicitat tardana grau 3 en forma d'enteritis ràdica; cap pacient requerí intervenció quirúrgica per aquest motiu. En l'estudi aleatoritzat alemany (Sauer 2004), en el grup de tractament preoperatori es descriu un 9% de toxicitat tardana gastrointestinal graus 3-4, amb un 2% d'enteritis ràdica que precisaren intervenció quirúrgica. En la sèrie reportada per Habr-Gama i col. (1998), només presenten un 1% de toxicitat tardana grau 3.

### **Control local de la malaltia**

La taxa de control local en els estudis de RT-QT preoperatòria oscil·len entre el 78 i el 98%. La del nostre estudi s'ha situat en el 91%.

Quins factors, en relació al tumor, poden afavorir un millor control local de la malaltia?. En realitat no hi ha massa acord en els estudis que s'han anat publicant:

- L'estadi pretractament: alguns autors troben que el grau de fixació amb el que es presenta el tumor és un factor important pel control local (Chan 2005: en els tumors fixos es presentà una taxa de control local del 63%, i d'un 98% quan aquests no estaven fixats amb una  $p < 0.000001$ ). D'altres

parlen de la importància de la grandària tumoral amb el tall a 6 cm (Janjan 1999).

- La resposta al tractament preoperatori: segons Valentini i col. (2002) si el tumor residual, després del tractament neoadjuvant, afectava menys d'un quart de la circumferència rectal i la seva dimensió cràneo-caudal era  $\leq 30$ mm, el control local era significativament millor, comparat amb tumors residuals més grans. D'altres autors parlen de la disminució de la T com a factor estadísticament significatiu per un millor control local (Chan 2005). En la nostra sèrie la gran majoria de recidives locals aparegudes (5 de 8) s'han produït en pacients sense resposta al tractament preoperatori.
- L'estudi de l'EORTC 22921 (Bosset 2005-a) fa referència a la importància de la QT en el conjunt del tractament per aconseguir un millor control local. La taxa de recurrències locals ha estat del 8.8%, 9.6% i 8% per als grups tractats amb QT preoperatòria, postoperatòria i les dues, i del 17.1% en el grup sense QT ( $p=0.002$ ). Volem remarcar que la taxa de recurrències locals del nostre estudi (9%) està en consonància amb aquests resultats.
- Cap dels autors fins aquí estudiats han pogut relacionar el control local i l'afectació ganglionar en l'espècimen quirúrgic (Janjan 1999, Valentini 2002, Chan 2005). En la nostra sèrie, 5 de les 8 recidives locals observades es presentaren en pacients amb afectació patològica ganglionar.

Per altra part, és important d'insistir en que no s'han observat diferències significatives en el control local de la malaltia, si tenim en compte el tipus d'intervenció quirúrgica realitzada, sigui una resecció anterior o una amputació abdòmino-perineal (Janjan 1999, Valentini 2002), fins i tot en pacients amb tumors molt baixos, amb el límit inferior del tumor entre 0 i 3 cm de l'anell anorrectal. En la nostra sèrie, de les 8 recidives locals que s'han observat, 5 es produïren després d'una amputació abdòmino-perineal i 3 després d'una resecció anterior.

## Supervivència

La supervivència global als 5 anys descrita en les diferents sèries en les que s'ha realitzat tractament neoadjuvant amb RT-QT oscil·la entre el 60 i el 88%. En la nostra sèrie és del 67%. Quant a la supervivència lliure de malaltia les xifres ballen entre el 56 i el 72% (Grann 2001, Valentini 2002, Sauer 2004, Chan 2005, Bosset 2005-a) i l'observada per nosaltres és del 69.7%.

Quins factors s'han trobat que influencien la supervivència:

- L'estadi pretractament: segons Chan i col. (2005) la supervivència estava disminuïda en els pacients amb tumors fixos en el moment del diagnòstic. La supervivència específica als 5 anys va ser del 41% en els pacients amb tumors fixos i del 83% quan no ho estaven ( $p=0.0000029$ ) i la supervivència lliure de malaltia del 35% i del 80% per al grup de pacients amb tumors fixos i els que no, respectivament ( $p=0.00004$ ). Valentini i col. (2002) van trobar la supervivència global disminuïda en els tumors que es presentaven com a T4, respecte els T3: supervivències del 62.2% i del 77.2%, respectivament,  $p=0.0497$ . En la nostra sèrie, la supervivència, segons l'estadificació clínica prèvia al tractament neoadjuvant, mostra diferències entre els pacients amb o sense afectació ganglionar. La supervivència global és del 81% i del 64%, per als estadis II i III, respectivament. La taxa de supervivència lliure de malaltia és del 80% en els estadis II i del 67% en cas de l'estadi III. Encara que aquestes diferències no han estat estadísticament significatives, sí que són importants i potser marquen tendències, deixant entreveure que l'estadi pretractament pot jugar algun paper en el resultat terapèutic final.
- L'estadi patològic: també en Chan i col. (2005) en l'anàlisi multivariada el pTNM postRT-QT va ser el factor pronòstic independent més significatiu per la supervivència específica als 5 anys ( $p=0.003$ ) i la supervivència lliure de malaltia, també als 5 anys ( $p<0.001$ ). Les diferències més grans es varen observar entre els estadis III-IV i entre els 0-II. Les diferències entre els estadis 0 i I i entre I i II eren, comparativament, petites. Altres sèries extreuen les mateixes conclusions (Berger 1997, Mohiuddin 2000-b).

- La disminució de l'estadificació: En la sèrie de Fernández-Matos i col. (2004) la taxa de supervivència lliure de malaltia va ser del 92% en els pacients amb disminució de l'estadificació i del 51% en els que no la presenten,  $p < 0.00001$ . La supervivència global també va ser més alta, de manera significativa, entre els pacients que van respondre al tractament, respecte els que no,  $p = 0.002$ . Valentini i col. (2002) obtenen uns resultats semblants. En la nostra sèrie, la supervivència als 5 anys en relació a la resposta al tractament preoperatori, separant els grups de pacients en remissió completa de la lesió, resposta parcial, estabilització i progressió, hi ha diferències que són estadísticament significatives, tant en la supervivència global com en la lliure de malaltia.
- L'afectació ganglionar patològica: tenir ganglis positius després del tractament preoperatori va ser un factor advers per als resultats terapèutics. La taxa de recurrència en els pacients amb ganglis positius va ser 6 cops més alta que per als pacients amb ganglis negatius i la supervivència va ser la meitat (85% i 42%) (Chan 2005). També en la sèrie del MD Anderson (Janjan 1999), l'afectació patològica ganglionar significava una reducció en la supervivència lliure de malaltia. En Valentini i col. (2002) l'afectació ganglionar afectava negativament totes les supervivències (global, lliure de malaltia i lliure de metàstasis a distància).

Com hem pogut observar, sembla que la supervivència està fortament influïda pels resultats aconseguits amb la RT-QT preoperatoria. Els tres darrers factors que hem analitzat, el pTNM, la disminució de l'estadificació i l'afectació ganglionar patològica, depenen de l'eficàcia del tractament neoadjuvant i, a més, estan estretament relacionats.

El pTNM aconseguit després del tractament neoadjuvant és una variable en la que hi intervenen dos factors: per una part l'estadificació del tumor original i, per l'altra, la resposta tumoral al tractament preoperatori. Els estadis més baixos postoperatoris (E 0, I i II) podrien incloure pacients amb malaltia menys avançada o pacients amb malaltia avançada que han respost favorablement al tractament neoadjuvant. Dels dos grups s'espera que tinguin uns resultats favorables. Contràriament, els estadis post-tractament més alts (III i IV), probablement inclouen pacients amb la malaltia més avançada i que no ha

respost favorablement a la RT-QT preoperatòria. En aquesta darrera situació s'espera, per tant, un risc més alt de recurrència i mort per càncer.

Per altra part, les nostres dades, en concordança amb la de varis autors citats anteriorment, mostren que hi ha un grup de pacients que responen al tractament preoperatori i que aquests tenen uns resultats terapèutics millors. Això pot representar l'existència d'una subpoblació distinta dins del grup de T3-4, o sigui, l'existència, en el càncer de recte localment avançat, de certa heterogeneïtat de la conducta tumoral i que la RT-QT preoperatòria podria facilitar, que aquesta, sigui posada de manifest.

### **Tumors irreseccables**

Per altra banda, hem volgut analitzar, de manera separada, què ha passat amb els pacients amb malaltia irreseccable de debut. Una pregunta que ens fèiem era que, si pel fet de presentar-se amb un estadi local més avançat, significués, de manera intrínseca, un grau d'agressivitat més alt i que fos independent del tractament administrat. Dels 15 pacients amb aquesta presentació en la nostra sèrie, vàrem observar una taxa de remissions completes del 13.3% i una taxa de respostes globals al tractament del 73%. Pensem que aquestes xifres no són diferents a les de la sèrie total (17% de RC i 68% de respostes globals al tractament).

També, com en la sèrie global, a més bona resposta al tractament neoadjuvant hi ha més possibilitats d'estar viu i lliure de malaltia. On realment el pronòstic s'enfosqueix és en els pacients que mostren afectació ganglionar en l'espècimen quirúrgic.

Per tant, podem dir, que malgrat que l'estadi inicial juga un paper en el pronòstic de la malaltia, el que realment importa és si la lesió cancerosa respon o no al tractament preoperatori. Les sèries descrites per Mohiuddin i col. (2000) i Reerink i col. (2003) mostren resultats semblants i els autors arriben a les mateixes conclusions. Per tant, sembla que la presentació del càncer de recte amb un estadi irreseccable, per afectació local, no comporta "per se" un pitjor pronòstic.

## **ESTUDI COMPARATIU DE LES SÈRIES AMB TRACTAMENT PRE I POSTOPERATORI**

Les dues sèries que comparem en l'estudi, no semblen diferents, fins i tot tenint en compte la diferència radical en el sistema d'estadificació, clínic per una banda i patològic per l'altra. En la sèrie amb RT-QT preoperatòria hi ha un 16% de pacients irreseccables (alguns d'ells després de realitzar una laparoscòpia) i d'entre els resecables, la gran majoria presentaven tumors localment avançats, T3-4, N+. En la sèrie quirúrgica, en el 7.5% dels pacients, la cirurgia que es va practicar va ser amb marges positius i el 60% dels pacients tenien afectació ganglionar en l'espècimen quirúrgic.

Els tractaments que es realitzaren, tampoc van ser substancialment diferents, excepte en el "timing" (RT-QT pre o postoperatòria). Les indicacions i les tècniques quirúrgiques foren fonamentalment les mateixes; també la tècnica i dosis de RT (exceptuant l'administració de dosis més altes en els pacients amb cirurgia incompleta i la irradiació perineal en el cas de RT postcirurgia i quan aquesta havia estat una amputació abdòmino-perineal). Respecte la QT, les diferències tampoc són substancials, amb el 5FU administrat en infusió contínua durant tota la RT i en bolus i afegint LV en els cicles sense la RT.

### **Preservació d'esfínter**

En la sèrie preoperatòria es practicaren un 56% de reseccions anteriors i un 40.8% d'amputacions abdòmino-perineals. En la sèrie postoperatòria la taxa de reseccions anteriors va ser del 66% i la de les amputacions abdòmino-perineals del 33%.

A primera vista sembla que hi hauria més cirurgies conservadores d'esfínter en el grup en que la cirurgia es practicà com a primera opció terapèutica. En realitat no tenim quantificada la distància del límit inferior del tumor al marge anal en aquest grup de pacients, però hi havia una tendència, no escrita, per part dels diferents serveis de cirurgia que ens remetien els pacients per RT-QT, a indicar el tractament preoperatori en els pacients amb tumors rectals més baixos. D'entre els pacients als que s'indica tractament preoperatori el 60.5% presentaven el límit inferior del tumor a  $\leq 6$  cm del marge anal.

## Complicacions a la cirurgia

Respecte a les complicacions de la cirurgia, en el grup de pacients amb RT-QT preoperatoria i intervinguts en l'H de Bellvitge, hem referit un 42.3% de pacients amb complicacions globals, amb un 7.6% de reintervencions, un 2% de dehiscències de sutura i un 2% de morts postoperatòries. En el grup de pacients tractats amb RT-QT postoperatoria, també intervinguts en l'H de Bellvitge, hem descrit un 19.6% de pacients amb complicacions quirúrgiques globals i un 3% de reintervencions.

La comparació de les toxicitats és a favor dels pacients amb cirurgia com a primera opció terapèutica. De totes maneres la comparació està esbiaixada, doncs, és molt possible que els pacients amb problemes greus post-cirurgia mai arribessin al nostre servei per RT-QT postoperatoria. En els estudis aleatoritzats que comparen RT-QT pre o post-cirurgia no es demostra un increment clar de les complicacions a la cirurgia en els grups amb el tractament preoperatori (Hyams 1997, Sauer 2004).

## Toxicitat a la RT-QT

Comparació de la toxicitat

		Preop	Postop	
RT-QT (aguda)	G2	24.4%	34%	
	G3	3%	2,5%	
QT (aguda)	G2	36%	54.5%	
	G3	27%	31.8%	
	G4	11.5%	16.6%	
Tardana	G2	2.5%	7.2 %	p=0.022
	G3	5.3%	5.5%	
	G4		4.2%	
Mortalitat		2%	0.8%	

En referència a la toxicitat aguda, aquesta no és diferent entre les dues sèries. Per una altra part, la RT-QT preoperatoria no provoca toxicitat que interfereixi en el moment de la cirurgia. Per contra, les complicacions de la cirurgia sí que condicionen la instauració del tractament postoperatori, amb retards en alguns dels pacients. Encara que un cop instaurat, el compliment del tractament és bo.

En l'estudi alemany de RT-QT pre o postoperatori (Sauer 2004), observen que va haver-hi més pacients amb modificacions de l'esquema de RT en la branca de tractament complementari postoperatori, respecte el neoadjuvant ( $p=0.04$ ). En l'estudi de l'EORTC (Bosset 2005-a), un de cada 4 pacients no reberen la QT postoperatoria tal com estava prevista i entre els que la reberen, només el 60% ho feren a dosis plenes.

Respecte a la toxicitat tardana, la incidència de toxicitat grau 3 és semblant en les dues sèries, però en el grup de tractament neoadjuvant no s'observà toxicitat grau 4 i arribà al 4.2% en el grup de RT-QT postoperatoria. Això dona significació estadística a les diferències entre els dos grups, a favor de la sèrie amb tractament neoadjuvant ( $p=0.022$ ).

En els dos estudis comparatius de RT o RT-QT pre o postoperatoria (Pahlman 1990, Frykholm 1993, Sauer 2004) es mostra una taxa inferior de complicacions tardanes, en forma d'enteritis ràdica, en el grup de tractament preoperatori que és estadísticament significatiu.

Això pot ser el reflex de dos fets: si la RT s'administra en el període preoperatori, s'inclou menys quantitat de budell prim en el volum d'irradiació i aquest és mòbil; si la RT s'administra després de la intervenció, pot produir-se adherències que fixen les nanses de budell prim i aquestes poden prolapsar dins l'espai pèlvic. Tot plegat, significa un risc més alt d'irradiació i per tant de dany a aquest nivell quan la RT s'administra en el postoperatori.



## **Control local de la malaltia**

No hem observat diferències, entre les dues sèries, respecte el control local de la malaltia: taxa global de recidiva local en el grup de RT-QT preoperatoria del 9% i del 7.3% quan aquesta s'ha administrat en el postoperatori ( $p=0.3$ ).

El fet de no haver observat diferències, en el control local de la malaltia, en la sèrie amb tractament preoperatori, respecte la sèrie del tractament postoperatori, pot reflectir el nombre limitat de pacients que hem analitzat, sobretot en el primer grup. Tota la bibliografia que hem anat citant anteriorment dona avantatges, respecte el control local, als pacients tractats preoperatoriament. Els dos estudis aleatoritzats que hi ha de RT o RT-QT pre o postoperatoria (Pahlman 1990, Frykholm 1993, Sauer 2004) mostren un clar avantatge, estadísticament significatiu, en referència al control local, en la branca de tractament preoperatori.

Per una altra part i si tenim en compte que el control local de la malaltia, en el grup d'estudi, és correcta, comparant-la amb la de les sèries publicades, incloent el darrer estudi de l'EORTC (Bosset 2005-a) hem de concloure que el control local de la nostra sèrie de RT-QT postoperatoria és excel·lent.

## **Recidiva sistèmica**

Hi ha un 25.8% de recidives sistèmiques en l'estudi de RT-QT preoperatoria i un 33.3% en el grup control de RT-QT postoperatori, amb una  $p=0.19$ .

En cap estudi de neoadjuvència, en el càncer de recte, s'ha mostrat alguna diferència en relació a la taxa de recaiguda a distància.

## **Supervivència**

Tampoc, respecte la supervivència, no hem observat diferències entre les dues sèries que hem descrit.

De tots els estudis d'adjuvència o neoadjuvència en el càncer de recte, els únics que han mostrat avantatges en la supervivència, respecte la cirurgia sola, són les sèries que administraren RT-QT en el postoperatori. Hi ha una sola sèrie de RT preoperatòria que mostra avantatges en la supervivència, respecte la cirurgia sola (Swedish Rectal Cancer 1997). Els estudis comparatius de RT o RT-QT pre o postoperatòria mostren un increment del control local en la branca de RT preoperatòria, però cap avantatge en la supervivència (Pahlman 1990, Frykholm 1993, Sauer 2004). En el darrer estudi de l'EORTC (Bosset 2005-a), la QT afegida al tractament neoadjuvant millora el control local, però no la supervivència.

Per trobar avantatges en la supervivència ens hem de remuntar a les metaanàlisis. Les dues metaanàlisis que hi han publicades, fins ara, sobre RT en el càncer de recte (Cammà 2000, Colorectal Cancer Collaborative Group 2001), mostren avantatges en la supervivència en els pacients tractats amb RT preoperatòria a dosis altes, respecte els tractats amb cirurgia sola. Referent a la RT postoperatòria, el seu efecte en la supervivència és inferior al de la RT preoperatòria.

## **Malaltia localment avançada**

Hem vist que, en la malaltia irreseccable de debut, tres quartes parts dels pacients responen al tractament preoperatori i la meitat d'ells estan vius i lliures de malaltia amb una mediana de seguiment de 6 anys.

Per contra, en el grup de pacients tractats amb cirurgia com a primera opció, en els que no s'aconsegueix una radicalitat quirúrgica, i a pesar de realitzar tractament postoperatori, la taxa de curacions és ben minsa, 2 de 18.

També és cert que, en els pacients de la nostra sèrie, la causa principal de mort va ser per malaltia a distància i una clara progressió tumoral local, només, va ser vista en 3 pacients. Però és ben factible, la possibilitat de metastatitzar a distància a partir de la malaltia local no controlada.

El fet de la presència d'una bona supervivència entre els pacients amb malaltia irreseccable que responen al tractament preoperatori està ben documentada en la literatura (Minsky 1997, Mohiuddin 2000, Reerink 2003). També la realitat que la RT-QT postoperatòria, rarament supleix una cirurgia no radical (Allee 1989, Marijnen 2003).

La política del nostre centre, en els malalts que han arribat al quiròfan i és allà on es detecta que la malaltia és irreseccable, de no practicar cap mena d'exèresi de la lesió i remetre el pacient per a tractament neoadjuvant és la més adequada, si tenim en compte aquests resultats.

## **CONTINUA SENT NECESSÀRIA LA CIRURGIA EN EL CÀNCER DE RECTE?**

Una pregunta que toca fer-se després de comentar les taxes de resposta al tractament neoadjuvant i el millor pronòstic en els pacients que responen: la cirurgia, és encara necessària en el casos de remissió completa tumoral al tractament neoadjuvant?

Per contestar aquesta pregunta ens n'hem de fer una altra: ens en podem fiar de la resposta clínica completa?

En la nostra sèrie, no vàrem fer un estudi exhaustiu prequirúrgic per valorar la resposta clínica al tractament, doncs la cirurgia era inqüestionable i la taxa de respostes l'obtindríem en l'anàlisi patològica del material quirúrgic. De totes maneres, en 21 pacients hi havia tumor residual en forma de restes microscòpiques i per tant, de molt difícil valoració clínica.

Alguns autors sí que han fet una anàlisi de la taxa de positivitat, per la presència de cèl·lules canceroses en el material quirúrgic, de pacients amb resposta clínica completa al tractament neoadjuvant: Chari i col. (1995) van trobar un 45% de positivitat i Bujko i col. (2004) parlaven de la presència de cèl·lules tumorals en el 56% dels casos a nivell de la paret del budell i del 33% en els ganglis limfàtics.

En la sèrie descrita per Meterissian i col. (1994), es va practicar una ecografia endorectal amb biòpsia després del tractament neoadjuvant i abans de la cirurgia. En 14 pacients es va concloure que no hi havia tumor residual. Després de la cirurgia i en l'anàlisi patològica definitiva, només en 5 d'aquests 14 pacients, es va trobar que no hi havia tumor en la peça quirúrgica. Quan hi ha hagut resposta al tractament neoadjuvant, en forma de restes microscòpiques, una de les característiques d'aquesta resposta és que les cèl·lules tumorals residuals es poden localitzar en l'interior de la capa muscular o, fins i tot, en el greix perirrectal, quedant la mucosa rectal intacta, cosa que fa molt difícil la valoració clínica d'una esterilització tumoral completa.

Per altra part, Habr-Gama i col. (2004) han presentat l'experiència de realitzar només seguiment, en pacients que havien aconseguit una remissió completa clínica de la lesió tumoral, després de 50.4 Gy de RT combinada amb 5FU i àcid folínic. La resposta completa es valorava a les 8 setmanes de finalitzar el tractament preoperatori i es realitzava un tacte rectal amb rectoscòpia i biòpsia, a més d'una TAC abdominal i RX de tòrax per valorar la disseminació a distància. De 71 pacients en RC i en observació, amb una mitjana de seguiment de 57 mesos (rang 12-156) detectaren, només, dues recidives endoluminals que es rescataren, una, amb una excisió local transanal i en l'altre cas amb braquiteràpia.

En una altra sèrie, Nakagama i col. (2002), varen deixar en observació 10 pacients amb RC clínica de la lesió rectal després de realitzar RT-QT; 8 d'aquests 10 pacients presentaren una recidiva local entre els 3.7 i els 8.8 mesos de la finalització de la RT-QT. Bosset i col. (2000) en la seva sèrie de RT-QT preoperatoria, dos de tres pacients en resposta clínica completa que refusaren la cirurgia van recaure localment i van ser salvats amb una amputació AP.

Per tant, podríem dir que no disposem, de moment, d'un sistema d'estadificació post RT-QT fiable per a discernir una real desaparició de la lesió tumoral. Que, hi ha un consens generalitzat que la cirurgia encara és imprescindible en aquesta localització tumoral. Que la poca experiència clínica que hi ha no és favorable a deixar en observació els pacients en remissió clínica de la lesió. Que l'experiència presentada per la Dra Habr-Gama és única i no hi cap altre autor que hagi obtingut resultats semblants, sobretot, tenint en compte, que les dosis de RT que usa no són radicals, com seria desitjable, si el que es vol és una curació de la malaltia amb RT-QT i evitar al màxim la cirurgia.

## **CONCLUSIONS**

**Primera:** El tractament del càncer de recte, localment avançat, amb l'associació de radioquimioteràpia a títol preoperatori és eficaç i altament recomanable pels següents motius:

- Un índex de respostes alt, que en una tercera part dels malalts, aconsegueix fer **desaparèixer** tota la neoplàsia o deixa, només, petites restes microscòpiques residuals.
- Una tolerància bona, amb **escassa toxicitat** aguda. Això implica un alt índex d'acompliment del tractament proposat i l'absència de retard per poder fer la cirurgia.
- Una **clara disminució de la toxicitat tardana**, respecte als pacients tractats amb RT-QT postoperatoria, en forma d'enteritis ràdica.
- Possibilita una **cirurgia conservadora de l'esfínter** en una tercera part dels pacients que presenten tumors molt baixos, estalviant la cirurgia mutiladora de l'esfínter.
- No augmenta les complicacions del tractament quirúrgic.
- Els resultats, a llarg termini, demostren un **bon control de la malaltia local** i taxes de **supervivència similars** a la dels pacients tractats amb cirurgia i RT-QT postoperatoria.
- La resposta al tractament selecciona el grup de pacients amb un millor pronòstic, tant per la supervivència global com per la lliure de malaltia.
- Els **tumors inicialment irreseccables** tenen una taxa de respostes similar a la del grup global de pacients, per tant es desaconsella qualsevol tipus de cirurgia intempestiva en aquests malalts, com a primera opció terapèutica: en aquests pacients **la indicació de tractament preoperatori és obligat**.

**Segona:** L'escàs rendiment de les proves de reestadificació, després del tractament de radioquimioteràpia, fa que calgui replantejar la seva utilitat en el futur.

**Tercera:** La disminució del nombre de ganglis aïllats en els pacients tractats amb radioquimioteràpia preoperatoria, fet constatat per la majoria d'autors, obliga a replantejar-se el valor pronòstic del nombre de ganglis, tant dels aïllats com dels afectats, quan es realitza aquest tipus de tractament.

**Quarta:** La cirurgia, com a primera opció terapèutica, en els tumors de recte localment avançats, però resecables, malgrat que continua essent una opció terapèutica, es perd l'important benefici d'evitar la mutilació de l'esfínter, en un terç dels malalts amb tumor de recte baixos.



## **BIBLIOGRAFIA**

Alektiar KM, Zelefsky MJ, Paty PB et al: High-dose-rate intraoperative brachytherapy for recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 219-226, 2000

Allee PE, Tepper JE, Gunderson LL et al: Postoperative radiation therapy for incomplete resected colorectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 1171-1176, 1989

Allegra CJ, Paik S, Colangelo LH et al: Prognostic value of thymidylate synthase, ki-67 and p53 in patients with Dukes' B and C colon cancer: a National Cancer Institute- National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project collaborative study. *J Clin Oncol* 21: 241-250, 2003

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* 84: 352-357, 1997

Bhatavdekar JM, Devendra D, Patel MS et al: Molecular markers are predictors of recurrence and survival in patients with Dukes B and C colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 44: 523-533, 2001

Bentzen SM, Balslev I, Pedersen M et al: Time to loco-regional recurrence after resection of Dukes B and C colorectal cancer with and without adjuvant postoperative radiotherapy. A multivariate regression analysis. *Br J Cancer* 65: 102-107; 1992

Beresford M, Glynn-Jones R, Richman P et al: The reliability of lymph-node staging in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Clin Oncol* 17: 448-455, 2005

Berger Ch, Muret A, Garaud P et al: Preoperative radiotherapy for rectal cancer: predictive factors of tumor downstaging and residual tumor cell density: prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 619-627, 1997

Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U et al: Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 23: 6126-6131, 2005

Bokey EL, Öjerskog B, Chapuis PH et al: Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection. *Br J Surg* 86: 1164-1170, 1999

Borràs J, Viladiu P, Galcerán J et al: La incidència del cancer a Catalunya. En: *Epidemiologia i prevenció del càncer a Catalunya 1975-1992*. Edita: Servei Català de la Salut, Institut Català d'Oncologia, Barcelona, 1997

Bosari S, Viale G: The clinical significance of p53 aberrations in human tumours. *Virchows Arch* 427: 229-241, 1995

Bosset JF, Magnin V, Maignon Ph et al: Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer patients: long-term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 323- 327, 2000

Bosset JF, Horiot JC, Hamers HP et al: Postoperative pelvic radiotherapy with or without elective irradiation of para-aortic nodes and liver in rectal cancer patients. A controlled clinical trial of the EORTC Radiotherapy Group. *Radiother Oncol* 61: 7-13, 2001

Bosset JF, Calais G, Daban A et al: Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC radiotherapy group. *Eur J Cancer* 40: 219-224, 2004

(a) Bosset JF, Calais G, Mineur L et al: Preoperative radiation (preop RT) in rectal cancer: effect and timing of additional chemotherapy (CT) 5-year results of the EORTC 22921 trial. *J Clin Oncol* 23, 16S: 3505.abstr, 2005

(b) Bosset JF, Calais G, Mineur L et al: Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results-EORTC 22921. *J Clin Oncol* 24: 5620-5627, 2005

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. Trial of the European Organization on Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Group. *Cancer* 53: 1811-1818, 1984

Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H: Long-term survival of cancer patients in Germany achieved by the beginning of the third millennium. *Ann Oncol* 16: 981-986, 2005

Brink M, Stiggelbout AM, Hout WB et al: Clinical nature and prognosis of locally recurrent rectal cancer after total mesorectal excision with or without preoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 22: 3958-3964, 2004

Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al: Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomized trial comparing short-term radiotherapy vs conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 72: 15-24, 2004

Bujko K, Nowacki MP, Kepka L et al: Postoperative complications in patients irradiated pre-operatively for rectal cancer: report of a randomized trial comparing short-term radiotherapy vs chemoradiation. *Colorectal Dis* 7: 410-416, 2005

Calvo FA, Gómez-Espí M, Díaz-González JA et al: Pathologic downstaging of T3-4 Nx rectal cancer after chemoradiation: 5-Fluorouracil vs Tegafur. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 1264-1270, 2001

Cammà C, Giunta M, Fiorica F et al: Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. A Meta-analysis. JAMA 284: 1008-1015, 2000

Cecil TD, Sexton R, Moran BJ et al: Total mesorectal excision results in low local recurrence rates in lymph node-positive rectal cancer. Dis Colon Rectum 47: 1145-1149, 2004

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 75: 2269-2275, 1995

Chan AKP, Wong A, Jenken D et al: Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61: 665-677, 2005

Chari RS, Tyler DS, Anscher MS et al: Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. Ann Surg 221: 778-787, 1995

Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE: Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31: 1213-1236, 1995

Colorectal Cancer Collaborative Group: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. Lancet 358: 1291-1304, 2001

Coucke PA, Sartorelli B, Cuttat JF et al: The rationale to switch from postoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy to preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy in rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32: 181-188, 1995

Crane Ch H, Skibber JM, Birnbaum EH et al: The addition of continuous infusion 5-FU to preoperative radiation therapy increases tumor response, leading to

increased sphincter preservation in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 84-89, 2003

De Gramont A, Figer A, Seymour M et al: Leucovorin and fluorouracil with and without oxaliplatin as first line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 16: 2938-2947, 2000

Diez M, Medrano MJ, Muguerza JM et al: Influence of tumor localization on the prognostic value of p53 protein in colorectal adenocarcinoma. *Anticancer Res* 20: 3907-3912, 2000

Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 355:1041-1047, 2000.

Dukes CE: Cancer of the rectum: an analysis of 1000 cases. *J Pathol Bacteriol* 50: 527-539, 1940

Dzik-Jurasz ASK, Brooker S, Husband JE et al: What is the prevalence of symptomatic or asymptomatic femoral head osteonecrosis in patients previously treated with chemoradiation? A magnetic resonance study of anal cancer patients. *Clin Oncol* 13: 130-134, 2001

Ferlay J, Bray F, Pisani P et al: *Globocan 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC CancerBase n° 5 version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004

Fernández-Martos C, Aparicio J, Bosch C et al: Preoperative uracil, Tegafur, and concomitant radiotherapy in operable rectal cancer: a phase II multicenter study with 3 years' follow-up. *J Clin Oncol* 22: 3016-3022, 2004

Finlay IG, Brunton GF, Meek D et al: Rate of growth of hepatic metastasis in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 69: 689, 1982

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*, 80: 21-29, 1998

Francois Y, Nemoz Ch, Baulieux J et al: Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 17: 2396-2402, 1999

Freyer G, Bossard N; Romestaing P et al: Addition of oxaliplatin to continuous fluorouracil, folinic acid and concomitant radiotherapy in rectal cancer: The Lyon R 97-03 phase I trial. *J Clin Oncol* 19: 2433-2438, 2001

Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L: Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 36: 564-572, 1993

Frykholm GJ, Pahlman L, Glimelius B: Treatment of local recurrences of rectal carcinoma. *Radiother Oncol* 34: 185-194, 1995

Frykholm GJ, Isacson U, Nygard K et al: Preoperative radiotherapy in rectal carcinoma- aspects of acute adverse effects and radiation technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 1039-1048, 1996

Gallagher MJ, Brereton HD, Rostock RA et al: A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 1565-1573, 1986

Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 312: 1465-1472, 1985

Gastrointestinal Tumor Study Group: Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 315: 1294-1295, 1986

Gérard A, Berrod JL, Pene F et al: Interim analysis of a phase III study on preoperative radiation therapy in resectable rectal carcinoma. Trial of the Gastrointestinal tract cancer cooperative group of the European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC). *Cancer* 55: 2373-2379, 1985

Gérard A, Buyse M, Nordlinger B et al: Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the EORTC. *Ann Surg*, 208: 606-614, 1988

Gérard A, Chapet O, Nemoz Ch et al: Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: the Lyon R0-04 phase II trial. *J Clin Oncol* 21: 1119-1124, 2003

Gérard A, Chapet O, Nemoz Ch et al: Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the Lyon R96-02 randomized trial. *J Clin Oncol* 22: 2404-2409, 2004

Gérard JP, Freyer G, Bonnetain F et al: Oxaliplatin, fluorouracil, l-leucovorin and radiotherapy as preoperative treatment of advanced rectal cancer: the Lyon RO-04 phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21, p 146 abstr, 2002

Gérard JP, Bonnetain F, Conroy T et al: Preoperative (preop) radiotherapy (RT) +/- 5FU/folinic acid (FA) in T3-4 rectal cancer: results of the FFCD 9203 randomized trial. *J Clin Oncol* 23 16S: 3504.abstr, 2005

Glimelius B, Isacson U, Jung B et al: Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: evidence for a dose-response effect favoring preoperative treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 37: 281-287, 1997



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* 30A: 1602-1606, 1994

Goldstein NS: Lymph node recoveries from 2.427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 26: 179-189, 2002

González JR, Moreno V, Fernández E et al: Probabilidad de desarrollar y morir por cáncer en Catalunya en el período 1998-2001. *Med Clin* 124: 411-414, 2005

Graf W, Dahlberg M, Osmann MM et al: Short-term preoperative radiotherapy results in down-staging of rectal cancer: a study of 1316 patients. *Radiother Oncol* 43: 133-137, 1997

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* 40: 515-522, 1997

Grann A, Feng C, Wong D et al: Preoperative combined modality therapy for clinically resectable uT3 rectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 987-995, 2001

Greene FL, Stewart AK, and Norton HJ: New tumor-node-metastasis staging strategy for node-positive (stage III) rectal cancer: an analysis. *J Clin Oncol* 22: 1778-1784, 2004

Griffin MR, Bergstralh EJ, Coffey RJ et al: Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 60: 2318-2324, 1987

Grigsby PW, Roberts HL, Perez CA: Femoral neck fracture following groin irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 63-67, 1995

Grinnell RS: The chance of cancer and lymphatic metastasis in small colon tumors discovered on X-Ray examination. *Ann Surg* 159: 132-138, 1964

Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE et al: Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 22: 1785-1796, 2004

Habr-Gama A, de Souza PS, Ribeiro U et al: Impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 41: 1087-1096, 1998

Habr-Gama A, Oliva Pérez R, Nadalin W et al: Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy. Long-term results. *Ann Surg* 240: 711-718, 2004

Hakulinen T: Cancer survival corrected for heterogeneity in patients withdrawal. *Biometrics* 38: 933-942, 1982

Havelaar I, Sugarbaker PH: Rate of growth of intraabdominal metastases from colon and rectal cancer followed by serial EOE CT. *Cancer* 54: 163-171, 1984

Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH: The mesorectum in rectal cancer – the clue to pelvic recurrence?. *Br J surg* 69: 613-616, 1982

Heald RJ, Smedh RK, Kald A et al: Abdominoperineal excision of the rectum – an endangered operation. *Dis Colon Rectum* 40: 747-751, 1997

Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH et al: Rectal cancer. The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 133: 894-899, 1998

Hermanek P, Guggenmoos-Haltzman I, Gall FP: Prognostic factors in rectal carcinoma. A contribution to the further development of tumour classification. *Dis Colon Rectum* 32: 593-599, 1989

Higgins GA, Conn H, Jordan PH et al: Preoperative radiotherapy for colorectal cancer. *Ann Surg* 181: 624-631, 1975

Higgins GA, Humphrey EW, Dwight RW et al: Preoperative radiation and surgery for cancer of the rectum. Veterans administration surgical oncology group trial II. *Cancer* 58: 352-359, 1986

Hirano K, Minamoto T: Altered expression of p53 and p27 proteins, alone or in combination, are predictor of metastatic potential in early invasive carcinoma of colon and rectum. A comparative clinicopathologic and molecular analysis. *Cancer Detect Prev* 24: 343-355, 2000

Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE et al: Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. *Cancer* 78: 968-976, 1996

Horn A, Halvorsen JF, Dahl O. Preoperative radiotherapy in operable rectal cancer. *Dis Col & Rect* 33: 823-828, 1990

Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N et al: A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum. A progress report of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 40: 131-139, 1997

ICRU, Report 50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. International commission on radiation units and measurements, Washington; 1993

International Agency for Research on Cancer (WHO), International Association of Cancer Registries: Cancer incidence in five continents, Vol VIII. Edited by Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. IARC Scientific Publications n° 155. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2002

Jakob C, Aust D, Meyer W et al: Thymidilate syntetase, thymidine phosphorilase, dihydropyrimidine dehydrogenase expression, and histological tumor regression after 5FU based neo-adjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer. *J Patol* 204: 562-568, 2004

(a) Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J et al: Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the MD Anderson cancer center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 1027-1038, 1999

(b) Janjan NA, Abbruzzese J, Pazdur R et al: Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 51: 153-160, 1999

Janjan NA, Crane ChN, Feig BW et al: Prospective trial of preoperative concomitant boost radiotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 713-718, 2000

Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345: 638-646, 2001

Kim JS, Kim JS, Cho MJ: Preoperative chemoradiation using oral Capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 403-408, 2002

Klautke G, Feyerherd P, Ludwig K et al: Intensified concurrent chemotherapy with 5-fluorouracil and irinotecan as adjuvant treatment in patients with locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 92: 1215-1220, 2005

Köckerling F, Reymond MA, Altendorf-Hoffmann A et al: Influence of surgery on metachronous distant metastases and survival in rectal cancer. *J Clin Oncol* 16: 324-329, 1998

Krook JE, Moertel ChG, Gunderson LL et al: Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Eng J Med* 324: 709-715, 1991

Lanza G, Matteuzzi M, Gafa R et al: Chromosome 18q allelic loss and prognosis in stage II and III colon cancer. *Int J Cancer* 79: 390-395, 1998

Law WL, Chu KW: Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg* 240: 260-268, 2004

Letschert JGJ, Lebesque JV, Boer RW et al: Dose-volume correlation in radiation-related late small-bowel complications: a clinical study. *Radiother Oncol* 18: 307-320, 1990

Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL et al: Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 21: 2912-2919, 2003

Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR et al: Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 124: 612-617, 1998

Lyman JT, Wolbarst AB: Optimization of radiation therapy III: a method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 103-109, 1987

Manne U, Myers RB, Moron C et al: Prognostic significance of bcl-2 expression and p53 nuclear accumulation in colorectal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 74: 346-358, 1997

Marijnen CAM, Kapiteijn E, Van de Velde CJH et al: Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 20: 817-825, 2002

Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kapiteijn E et al: Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 1311-1320, 2003

Marks G, Mohiuddin M, Masoni L: The reality of radical sphincter preservation surgery for cancer of the distal 3 cm of rectum following high-dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 779-783, 1993

Marks LB, Carroll PR, Dugan TC et al: The response of the urinary bladder, urethra and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1257-1280, 1995

Martí-Ragué J, Parés D, Biondo S et al: Supervivencia y recidiva en el tratamiento multidisciplinario del carcinoma colorrectal. *Med Clin* 123: 291-296, 2004

Marsh PJ, James RD, Schofield PF: Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. Results of a prospective, randomized trial. *Dis Col & Rect* 37: 1205-1214, 1994

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* 78: 217-225, 1996

Martínez-López E, Abad A, Font A et al: Allelic loss on chromosome 18q as a prognostic marker in stage II colorectal cancer. *Gastroenterology* 114: 1180-1187, 1998

Martling A, Holm T, Rutqvist LE et al: Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the Country of Stockholm. *Lancet* 356: 93-96, 2000

Martling A, Holm T, Johansson H, et al: The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. Long-term follow-up of a population-based study. *Cancer* 92: 896-902, 2001

Medical Research Council Rectal Cancer Working Party: A trial of preoperative radiotherapy in the management of operable rectal cancer. *Br J Surg* 69: 513-519, 1982

(a) Medical Research Council Rectal Cancer Working Party: Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *The Lancet*, 348: 1605-1610, 1996

(b) Medical Research Council Rectal Cancer Working Party: Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *The Lancet*, 348: 1610-1614, 1996

Meterissian S, Skibber J, Rich T et al: Patterns of residual disease after preoperative chemoradiation in ultrasound T3 rectal carcinoma. *Ann Surg* 1: 111-116, 1994

Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M et al: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47: 207-214, 1981

Minsky BD, Mies C: The clinical significance of vascular invasion in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 32: 794-803, 1989

Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N et al: Combined modality therapy of rectal cancer: decreased acute toxicity with the preoperative approach. *J Clin Oncol* 10: 1218-1224, 1992

Minsky BD, Cohen AM, Enker WE et al: Sphincter preservation with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 553-559, 1995

Minsky BD, Cohen AM, Enker WE et al: Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 289-295, 1997

Mohiuddin M, Marks G: High dose preoperative radiation and sphincter preservation in the treatment of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 839-842, 1987

Mohiuddin M, Regine WF, Marks GJ et al: High-dose preoperative radiation and the challenge of sphincter-preservation surgery for cancer of the distal 2 cm of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 569-574, 1998

(a) Mohiuddin M, Regine WF, John WJ et al: Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 883-888, 2000

(b) Mohiuddin M, Hayne M, Regine WF et al: Prognostic significance of postchemoradiation stage following preoperative chemotherapy and radiation for advanced/recurrent rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 1075-1080, 2000

Muto T, Bussey HJR, Morson BC: The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 36: 2251-2270, 1975

Nakagawa WT, Rossi BM, Ferreira F et al: Chemoradiation instead of surgery to treat mid and low rectal tumors: is it save?. *Ann Sug Oncol* 9: 568-573, 2002

NCIC CTG Expanded common toxicity criteria. Revised: december 21th, 1994

NIH Consensus Conference: adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 264: 1444,1990

O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS et al: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N England J Med* 331: 502- 507, 1994



Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5: 649-655, 1982

Ono C, Yoshinaga K, Enomoto M et al: Discontinuous rectal cancer spread in the mesorectum and the optimal distal clearance margin *in situ*. *Dis Colon Rectum* 45: 744-749, 2002

Ooi B, Tjandra J, Green MD: Morbidities of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for respectable rectal cancer: an overview. *Dis Colon Rectum* 42: 403-418, 1999

Pahlman L, Glimelius B: Pre or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 211: 187-195, 1990

Papillon J, Gerard JP: Role of radiotherapy in anal preservation for cancers of the lower third of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 1219-1220, 1990

Peeters KCMJ, van de Velde CJH, Leer JWH et al: Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients – a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 25: 6199-6206, 2005

Pricolo VE, Finkelstein SD, Wu TT et al: Prognostic value of TP53 and k ras-2 mutational analysis in stage III carcinoma of the colon. *Am J Surg* 171: 41-46, 1996

Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML et al: Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome. *Dis colon rectum* 47: 1798-1807, 2004

Quirke P, Durdey P, Dixon MF et al: Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet*: 996-998, 1986

Rebischung C, Gerard JP, Gayet J et al: Prognostic value of p53 mutations in rectal carcinoma. *Int J Cancer* 100: 131-135, 2002

Reerink O, Verschueren RCJ, Szabo BG et al: A favorable pathological stage after neoadjuvant radiochemotherapy in patients with initially irresectable rectal cancer correlates with a favourable prognosis. *Eur J Cancer* 39: 192-195, 2003

Reis Neto JA, Quilici FA, Reis JA et al: A comparison of nonoperative vs preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: a 10-year randomized trial. *Dis Colon Rectum* 32: 702-709, 1989

Reynolds JV, Joyce WP, Dolan J et al: Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Br J Surg* 83: 1112-1115, 1996

Rich TA, Skibber JM, Ajani JA et al: Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 1025-1029, 1995

Ruo L, Tickoo S, Klimstra D et al: Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 236: 75-81, 2002

Sanfilippo NJ, Crane CH, Skibbe RJ et al: T4 rectal cancer treated with preoperative chemoradiation to the posterior pelvis followed by multivisceral resection: patterns of failure and limitations of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 176-183, 2001

Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351: 1731-1740, 2004

Saw R, Morgan M, Koorey D et al: p53 deleted in colorectal cancer gene and thymidilate syntetase as predictors of histopathologic response and survival in

low, locally advanced rectal cancer treated with preoperative adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 46: 192-202, 2003

Scott N, Jackson P, al-Jaberi T et al: Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 82: 1031-1033, 1995

Sebag-Montefiore D, Maughan T, Falk S et al: A phase I dose escalation study of oxaliplatin when given in combination with 5-fluorouracil, low dose folinic acid and synchronous pre-operative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* abs 585, 2001

Sebag-Montefiore D, Glynne-Jones R, Falk S et al: Preoperative radiation and oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil, low dose leucovorin in locally advanced rectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* abs 580, 2002

Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T: Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer* 76: 388-392, 1995

Shumate ChR, Rich TA, Skibber JM et al: Preoperative chemotherapy and radiation therapy for locally advanced primary and recurrent rectal carcinoma. A report of surgical morbidity. *Cancer* 71: 3690-3696, 1993

Spratt JS, Ackerman LV: The growth of colonic adenocarcinoma. *Am surg* 27:23-28, 1961

Stryker SJ, Kiel KD, Rademaker A et al: Preoperative "chemoradiation" for stages II and III rectal carcinoma. *Arch Surg* 131: 514-519, 1996

Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N England J Med* 336: 980-987, 1997

Symonds DA, Vickery AL: Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 37: 1891-1900, 1976

Tai P, Hammond A, Van Dyk J et al: Pelvic fractures following irradiation of endometrial and vaginal cancers - a case series and review of literature. *Radiother Oncol* 56: 23-28, 2000

Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR et al: Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* 15: 2030-2039, 1997

Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D et al: Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 19: 157-163, 2001

Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D et al: Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex and local control- final report of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* 20: 1744-1750, 2002

Tjandra JJ, Reading DM, McLachlan SA et al: Phase II clinical trial of preoperative combined chemoradiation for T3 and T4 resectable rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 44:1113-1122, 2001

Tocchi A, Mazzone G, Lepre L et al: Total mesorectal excision and low rectal anastomosis for the treatment of rectal cancer and prevention of pelvic recurrences. *Arch Surg* 136: 216-220, 2001

Tournigand C, André T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22:1-9, 2004.

Treurniet-Donker AD, van Putten WLJ, Wereldsma JCJ et al: Postoperative radiation therapy for rectal cancer: an interim analysis of a prospective, randomized multicenter trial in the Netherlands. *Cancer* 67:2042-2048, 1991

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 Surg* 84: 1130-1135, 1997

UICC International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours. 4<sup>th</sup> ed, 2<sup>nd</sup> revision. New York: Springer Verlag, 1992

Valentini V, Morganti AG, De Franco A et al: Chemoradiation with or without intraoperative radiation therapy in patients with locally recurrent rectal carcinoma. Prognostic factors and long term outcome. *Cancer* 86: 2612-2624, 1999

Valentini V, Coco C, Picciocchi A et al: Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 664-674, 2002

Vauthey JN, Marsh R, Zlotecki RA et al: Recent advances in the treatment and outcome of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 229: 745-754, 1999

Videtic GMM, Fisher BJ, Perera FE et al: Preoperative radiation with concurrent 5-fluorouracil continuous infusion for locally advanced unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 319-324, 1998

Wang Z, Zhou Z, Wang C et al: Microscopic spread of low rectal cancer in regions of the mesorectum: detailed pathological assessment with whole-mount sections. *Int J Colorectal Dis* 20: 231-237, 2005

Wellin S, Youker J, Spratt JS et al: The rates and patterns of growth of 375 tumors of the large intestine and rectum observed serially by double contrast enema study (Malbo technique). *Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med* 90: 673-687, 1963

Wichmann MW, Müller C, Meyer G et al: Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. Arch Surg 137: 206-210, 2002

Wiggers T, de Vries MR, Veeze-Kuypers B: Surgery for local recurrence of rectal carcinoma. Dis Colon Rectum 39: 323-328, 1996

Willet CG, Hagan M, Daley W et al: Changes in tumor proliferation of rectal cancer induced by preoperative 5-fluorouracil and irradiation. Dis colon rectum 41: 62-67, 1998

Willet CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M et al: Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy?. Dis colon rectum 42: 167-173, 1999

Williams NS, Dixon MF, Johnston D: Reappraisal of the 5 centimeter rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. Br J Surg 70: 150-154, 1983

Withers HR, Peters LJ, Taylor JMG: Dose-response relationship for radiation therapy of subclinical disease. Int J Oncol Biol Phys 31: 353-359, 1995

Wolmark N, Wieand S, Hyams DM et al: Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol R-02. J Natl Cancer Inst 92: 388-396, 2000

Zhao GP, Zhou ZG, Lei WZ et al: Pathological study of distal mesorectal cancer spread to determine a proper distal resection margin. World J Gastroenterol 11: 319-322, 2005

