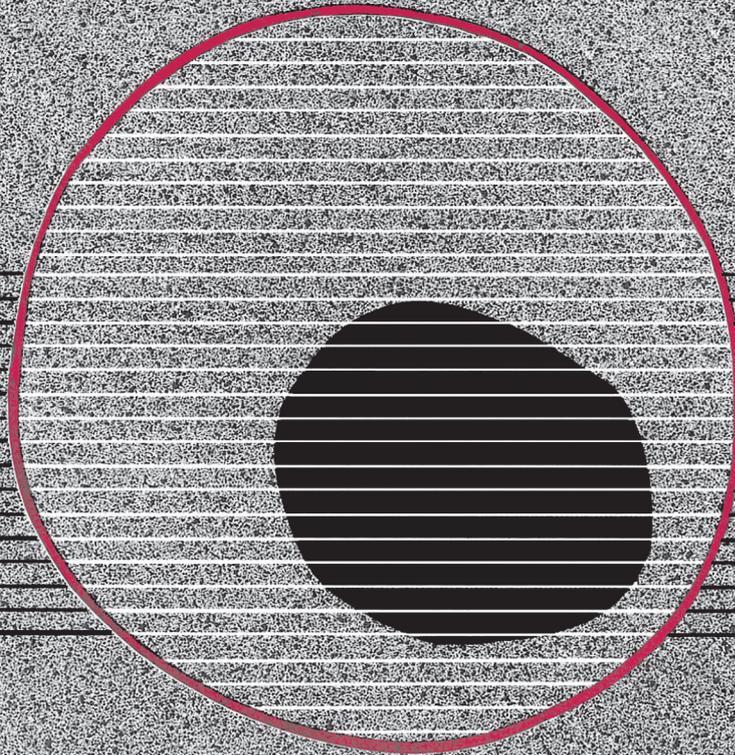


revisiones en

CANCER

COLÓN Y RECTO II

VOL. 18, NÚM. 4, 2004



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 18

NÚM. 4

Tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal R. Alfonso, S. López-Tarruella, J. Sastre, E. Díaz-Rubio	183
El papel de la radioterapia añadida a la cirugía en el cáncer rectal B. Glimelius	197
Cirugía de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal J. Figueras	209
Carcinoma colorrectal avanzado. Modulación farmacológica frente a infusión continua M. A. Gómez España, R. Serrano Blanch, E. Aranda Aguilar	217
Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal: quimioterapia intraarterial C. Grávalos Castro, T. Murillo González, M. Quintela-Fandino	226

Tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal

R. ALFONSO, S. LÓPEZ-TARRUELLA, J. SASTRE, E. DÍAZ-RUBIO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El tratamiento adyuvante del cáncer de colon ha sufrido cambios considerables en los últimos años. A principios de los años 90, la combinación de 5-FU más levamisol durante 1 año era considerado el tratamiento adyuvante estándar para pacientes en estadio III. Desde entonces, diferentes estudios han aportado datos que han originado un cambio radical en la práctica clínica. La reducción del tratamiento a 6 meses, la sustitución del levamisol por ácido folínico y más recientemente la adición de oxaliplatino han sido los más significativos.

En el cáncer de recto, la resección mesorrectal total (TME) se ha consolidado como la técnica quirúrgica de elección por su menor tasa de recidivas locales. La radioterapia preoperatoria añadida a la TME reduce significativamente las recidivas locales. El papel de la quimioterapia asociado a la radioterapia preoperatoria está en desarrollo. En los pacientes intervenidos, la quimiorradioterapia postoperatoria sigue considerándose estándar para pacientes en estadio II y III, si bien es preciso definir mejor la duración del tratamiento y el momento óptimo de aplicación de la radioterapia.

PALABRAS CLAVE: Adenocarcinoma. Colon. Recto. Tratamiento adyuvante.

ABSTRACT

Adjuvant chemotherapy for colon cancer patients has experienced some important changes along the past decade. At the beginning of the nineties, the combination of 5-FU plus levamisol for 1 year was considered as the gold standard for stage III colon cancer. Ever since, data reported from several studies concluded that 6 months of treatment is as effective as 12 months, folinic acid should replace levamisol and the addition of oxaliplatin to a 5-FU/folinic acid combination improves 3-year disease-free survival.

Total mesorectal excision (TME) has been established as the best surgical technique for patients with rectal adenocarcinoma. Low rate of local recurrences have been reported. Neoadjuvant radiotherapy has demonstrated a significant advantage in terms of local recurrences associated with TME. Large adjuvant trials are needed to help resolve the issue of adjuvant chemoradiation in rectal cancer.

KEY WORDS: Adenocarcinoma. Colon. Rectum. Adjuvant treatment.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal ocupa el segundo lugar en incidencia dentro de las neoplasias en los países industrializados. En España ocupa el segundo lugar en mortalidad en mujeres detrás del cáncer de mama y el tercero en varones tras el cáncer de pulmón y el de próstata.

El tratamiento curativo más importante del cáncer colorrectal es la extirpación quirúrgica. A pesar de ello,

el 50% de los pacientes operados recaerán, fundamentalmente en relación con el estadio, determinado por el nivel de invasión en la pared abdominal, la afectación ganglionar y la presencia de metástasis. En estadios II (tumores T3 y T4 sin afectación ganglionar) la supervivencia a 5 años es 60-80% y en estadios III (con afectación ganglionar) se estima en 30-60%. El propósito del tratamiento adyuvante es erradicar la enfermedad micrometastásica residual.

FACTORES PRONÓSTICOS BIOLÓGICOS

En los últimos años se están investigando marcadores moleculares que pudieran utilizarse como factores pronósticos para evaluar el riesgo de recaída que constituirían una herramienta más en la toma de decisiones terapéuticas después del tratamiento quirúrgico. Clásicamente, la edad, el estado funcional, la presencia de síntomas, la localización del tumor, el grado de diferenciación histológica, el nivel de CEA preoperatorio y la invasión vascular o perineural han sido señalados como factores pronósticos. Watanabe y cols. (1) han identificado tres factores moleculares relacionados con la supervivencia en pacientes con cáncer de colon estadios III. La pérdida de material cromosómico (también llamada pérdida de heterocigosidad) del cromosoma 18q confiere un peor pronóstico mientras que la inestabilidad de microsatélites y la mutación del gen del receptor tipo II del TGF beta se correlacionan con una buena evolución en estadios III. Combinando estos tres factores se identifican dos grupos de pacientes con diferente pronóstico.

El grupo finlandés de Hemminki (2) había previamente identificado la presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI) como un factor favorable en pacientes con cáncer colorrectal que recibían quimioterapia. En su serie de pacientes tratados con regímenes adyuvantes basados en 5-FU, el 90% de los pacientes MSI-positivos se encontraban libres de recaída a 4 años, frente al 43% en los MSI-negativos. Recientemente se ha publicado en el NEJM (3) un análisis retrospectivo del papel del estatus de MSI sobre 1.200 pacientes con cáncer de colon randomizados en ensayos clínicos con quimioterapia basada en 5-FU. Los resultados muestran que en los pacientes que no recibieron quimioterapia, aquellos tumores que presentaban alta frecuencia de inestabilidad de microsatélites tenían una mejor supervivencia global a 5 años que aquellos pacientes con tumores con estabilidad de microsatélites o inestabilidad de baja frecuencia (*hazard ratio* de muerte 0,31, intervalo de confianza 95%, 0.14-0.72; $p=0,004$). En pacientes que reciben quimioterapia adyuvante, la alta frecuencia de MSI no se correlaciona con incremento de la supervivencia global (*ratio* de muerte 1.07, 95% intervalo de confianza, 0.62-1.86; $p=0,80$). El beneficio de la quimioterapia difiere significativamente en relación con el estatus de la inestabilidad de microsatélites ($p=0,01$). La quimioterapia adyuvante mejora la supervivencia global en aquellos pacientes con tumores que presentan estabilidad de microsatélites o baja frecuencia de inestabilidad, según un análisis multivariante ajustado al estadio y al grado de diferenciación histológica (*hazard ratio* de muerte 0.72, 95% intervalo de confianza, 0.53-0.99; $p=0,04$). Sin embargo, la quimioterapia adyuvante con 5-FU no mejora la supervivencia en el grupo de pacientes con alta frecuencia de inestabilidad de microsatélites. Los autores concluyen que la quimioterapia adyuvante basada en 5-FU beneficia a pacientes con estadios II o III con tumores que presentan estabilidad de microsatélites o baja frecuencia de inestabilidad pero no en aquellos con alta frecuencia de inestabilidad de microsatélites.

Por otro lado, la medición intratumoral del nivel de expresión de genes dianas para agentes quimioterápicos como la TS y la DHPD para el fluoruracilo y el ERCC1 para cisplatino u oxaliplatino pueden ser utilizados para seleccionar el tratamiento en relación con la eficacia y/o la toxicidad (4).

El tratamiento de adyuvante con quimioterapia en el cáncer de colon representa un beneficio claramente establecido desde comienzos de la década de los noventa. Inicialmente, tras observarse que el 5-fluorouracilo, una fluoropirimida fluorada descubierta en 1957, ofrecía una actividad del 10-15% en cáncer de colon avanzado, comenzó a utilizarse en la adyuvancia. Los primeros estudios incluían pocos pacientes y los resultados comparados con datos de series históricas no fueron muy alentadores. Un metaanálisis publicado en 1988 por Buyse (5) en el que se analizaban 4.700 pacientes que habían sido randomizados en ensayos clínicos entre regímenes que contenían 5-FU frente a observación, mostró un pequeño beneficio en supervivencia a 5 años del 2,3%, con reducción del 10% del riesgo de muerte, que no fue estadísticamente significativo.

Posteriormente se desarrollaron grandes estudios fase III en adyuvancia con 5-FU (Tabla I). El NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) llevó a cabo el primer gran estudio randomizado que mostró beneficio estadísticamente significativo para los pacientes que recibían tratamiento quimioterápico, el NSABP C-01 (6). Se incluyeron 1.166 pacientes cáncer estadios II y III que fueron asignados a tres brazos de tratamiento: 5-FU más metil-CCNU y vincristina (MOF), BCG y observación. Los pacientes tratados con cirugía sola tenían 1,29 veces más riesgo de recaída y 1,31 veces más de riesgo de muerte que aquellos que recibían quimioterapia ($p=0,02$ y $p=0,05$, respectivamente). Tres pacientes que recibieron quimioterapia MOF desarrollaron leucemia aguda y otros tres síndromes mielodisplásicos.

En 1974 se empezó a utilizar el levamisol (7), un antihelmíntico con propiedades inmunomoduladoras en un estudio adyuvante no aleatorizado, observando un beneficio en la supervivencia a 5 años en los pacientes tratados (69%) frente a controles (37%). El NCCTG

TABLA I

ESTUDIOS FASE III CON 5-FU

Estudio	Nº pacientes	Régimen	SLP 5 a	SG 5 a
NSABP C01 (6)	1.116	5-FU-CCNU-VCR(MOF)	58	67
		BCG	56	67
		Observación	51	59
NCCTG (8)	401	5-FU-Levamisol	59	62
		Levamisol	59	60
		Observación	45	55
INT-0035 (9,10)	Estadio III/919	5-FU-Levamisol	61	71
		Levamisol	45	64
		Observación	44	55
	Estadio II/ 318	5-FU-Levamisol	79	72
		Observación	71	72

(North Central Cancer Treatment Group) condujo un estudio aleatorizado de tres brazos en pacientes con cáncer de colon estadios II y III operados con 5-FU más levamisol, levamisol sólo o no tratamiento. Los resultados, publicados por Laurie en 1989 (8) evidenciaron un beneficio en el intervalo libre de enfermedad (ILE) para los pacientes tratados con 5-FU y levamisol respecto al brazo control, aunque no hubo mejoría significativa en la supervivencia global. Estos datos se confirmaron en un gran estudio del NCI (National Cancer Institute), el INT-0035 publicado inicialmente en 1990 por Moertel (9) y finalmente comunicado en 1995 (10), en el que 929 pacientes con cáncer de colon estadio III y 318 en estadios II fueron aleatorizados a recibir 5-FU y levamisol, levamisol sólo u observación. En los pacientes con afectación ganglionar (estadios III) la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 44% con cirugía sola frente al 61% para los pacientes que recibían fluoruracilo y levamisol, lo que representa una reducción del 39% en mortalidad, altamente significativa ($p=0,001$). Los resultados en los pacientes en estadio II fueron menos concluyentes, con tendencia al aumento de la supervivencia en aquellos casos de tumores T4 o con factores desfavorables. La toxicidad más destacada fue mucositis, diarrea, neutropenia y en un 18% de los pacientes síntomas achacables al levamisol como neurotoxicidad, artralgia y leve elevación de transaminasas. Sobre la base de estos resultados, el Instituto Nacional del Cáncer acordó en la Conferencia de Consenso de 1990 (11) que la combinación de 5-FU y levamisol durante 12 meses constituía el tratamiento adyuvante estándar del cáncer de colon con afectación ganglionar.

Paralelamente, se iniciaron estudios en adyuvancia con 5-FU + leucovorin (Tabla II), basándose en el incremento en actividad antitumoral mostrado por esta pauta en la enfermedad avanzada (12). El NCCTG y la Clínica Mayo llevaron a cabo un estudio en 309 pacientes con cáncer de colon estadios II y III que se aleatoriza-

ban a recibir tratamiento con 5-FU 425 mg/m²/día i.v. durante 5 días y leucovorin (LV) 20 mg/día i.v. durante 5 días consecutivos, cada 28 días, durante 6 meses (el denominado esquema de la Clínica Mayo) u observación (13). Los pacientes tratados con el régimen de la Clínica Mayo presentaban un incremento del ILE del 64 al 77% ($p=0,004$) pero no en la supervivencia. Con un seguimiento más amplio (14), sí se objetivó beneficio en la supervivencia global en el grupo tratado ($p=0,02$). La toxicidad fundamental fue diarrea, mucositis y neutropenia.

Por otro lado, el NSABP llevó a cabo el estudio denominado C-03, publicado en el *JCO* en 1993 por Wolmark (15), en el que comparaba un año de tratamiento posquirúrgico con leucovorin 500 mg/m² en infusión continua de 2 horas, más 5-FU 500 mg/m² i.v. una hora después, semanal durante 6 semanas, cada 9 semanas (el denominado esquema del *Roswell Park Memorial Institute*), con su esquema MOF (5-FU, metilCCNU y vincristina). El tratamiento con 5-FU y leucovorin resultó ser superior al esquema MOF en términos de supervivencia libre de enfermedad (73 frente a 64%, $p=0,004$) y en supervivencia global (84 frente a 77%, $p=0,003$), tanto en los pacientes estadios II como III. La toxicidad observada fue diarrea y mucositis.

En 1995 se publicaron los resultados del estudio IMPACT (*International Multicenter Pooled Analysis of Colon Cancer Trials*) (16) en el que se analizaban los resultados de estudios muy similares realizados en 1.526 pacientes con cáncer de colon en estadios II y III desarrollados en Italia, Canadá y Francia. La supervivencia libre de enfermedad a 3 años en pacientes con estadio III era del 44% con cirugía sola frente al 62% para aquellos pacientes que recibían quimioterapia postoperatoria con 5-FU 370-400 mg/m² día i.v. más leucovorin 20 mg/m²/día por 5 días consecutivos cada 4 semanas, durante 6 meses. Asimismo se observó reducción de la mortalidad en un 22% en la rama de tratamiento y se incrementó la supervivencia global del 78 al 83%.

Otros estudios han comparado el esquema de 5-FU/levamisol como tratamiento estándar frente a diferentes regímenes de 5-FU/LV. Así, el estudio C-04 del NSABP (17) distribuyó aleatoriamente a 2.151 pacientes con cáncer de colon estadios II y III a recibir 5-FU y ácido folínico a dosis altas por un año, el mismo esquema más levamisol oral o 5-FU más levamisol durante un año. La SLE a 5 años es 65% para la rama de 5-FU/leucovorin versus 60% para el grupo de 5-FU/levamisol ($p=0,04$) sin diferencias en la supervivencia global. La adición de levamisol no aporta beneficio. Por otro lado, el NCI en el estudio denominado NCCTG 89465 (18), comparó 5-FU/levamisol con o sin leucovorin en un estudio dos por dos de 6 ó 12 meses de tratamiento. Los resultados de este estudio indican que 12 meses de tratamiento no es superior a 6 meses y que la adición de levamisol a 5-FU/leucovorin no aporta mejoría.

El estudio cooperativo norteamericano INT-0089 (19) incluye 3.759 pacientes con cáncer de colon estadios II de alto riesgo (20% de los pacientes) y III, comparando la combinación de 5-FU más levamisol (esquema del Intergroup) por 52 semanas, de 5-FU y

TABLA II

Estudio	ESTUDIOS FASE III CON 5-FU-LV			
	Nº pacientes	Régimen	SLP 3a	SG 3 a
NCCTG/ Clínica Mayo (13)	309	5-FU-LV Observación	77 64	75 71
NSABP C03 (15)	1.081	5-FU-LV MOF	73 64	84 77
IMPACT (16)	1.526	5-FU-LV Observación	71 62	83 78
NSABP C04 (17)	2.151	5-FU-LVI 5-FU-Levamisol	65 60	74 70
INT 0089 (19)	3.759	5-FU-LV-Levamisol	64	73
		5-FU-Levamisol	56	63
		5-FU-LV semanal	60	66
		5-FU-LV mensual	60	67
QUASAR-1 (20)	4.927	5-FU-LV	71	ND
		5-FU-LV Levamisol	69	ND

altas dosis semanales de leucovorin (esquema Roswell Park) durante 32 semanas, 5-FU y bajas dosis de leucovorin en 5 días consecutivos (esquema de la Clínica Mayo) durante 6 meses, o el esquema de la Clínica Mayo 5-FU/ bajas dosis de leucovorin más levamisol. Se objetiva una diferencia estadísticamente significativa en el ILE (60 frente a 56%, $p=0,014$) y en la supervivencia (67 frente a 63%, $p=0,0074$) de la rama de tratamiento 5-FU más leucovorin más levamisol durante 6 meses con respecto a 5-FU más levamisol durante un año.

El estudio QUASAR-1 (*quick and simple and reliable*) investiga el papel de altas *versus* bajas dosis de leucovorin, de la administración 5 días consecutivos *versus* semanal y la contribución del levamisol a la pauta de 5-FU/LV (20). Con 4.927 pacientes, los datos de supervivencia y tasas de recurrencia son similares para altas y bajas dosis de leucovorin. No se encontró diferencia en el esquema de 5 días frente al semanal en términos de eficacia, si bien el tratamiento con 5-FU/LV semanal se mostró menos tóxico. El levamisol no aporta beneficio.

Recientemente, Sargent y cols. (21) conducen un metaanálisis de siete estudios fase III que comparan quimioterapia frente a cirugía sola en pacientes con cáncer de colon estadios II y III. En cinco de los estudios se administra 5-FU/LV y en dos de ellos 5-FU/levamisol. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento con quimioterapia que en pacientes tratados sólo con cirugía. La terapia adyuvante tiene un efecto significativamente positivo en términos de supervivencia global y tiempo a la recaída ($p<0,001$, con una *ratio* de riesgo de muerte del 0.76 y 0.68, respectivamente), de modo que un 64% de los pacientes que sólo reciben tratamiento quirúrgico están vivos a los 5 años frente a un 71% en aquellos a los que se les añade quimioterapia adyuvante. Por otro lado, el metaanálisis indica que el beneficio es similar en pacientes mayores de 70 años sin incrementos llamativos en la toxicidad salvo la neutropenia.

La mayoría de las revisiones de la literatura indican que los regímenes de 5-FU/LV durante 6 meses son equivalentes en eficacia a los esquemas de 5-FU/levamisol por 1 año, el perfil de toxicidad es diferente y la combinación de 5-FU/leucovorin y levamisol no añade eficacia. En Norteamérica se utilizó el esquema de 5-FU/levamisol a principios de los 90 y desde 1996 el esquema 5-FU/LV, mientras que en Europa ha predominado 5-FU/LV. Respecto a la duración del tratamiento, la terapia de 12 meses no aporta mayor beneficio. Tampoco las dosis altas de leucovorin han demostrado ser superiores a las dosis bajas.

Por otro lado, el metaanálisis de Rougier (22) comunicado en ASCO de 1997 y publicado en 1999 (23), confirma que 5-FU administrado a altas dosis en infusión continua consigue una supervivencia mayor que el esquema de la Clínica Mayo en pacientes con enfermedad avanzada, y ello ha dado pie al diseño de varios estudios fase III en cáncer colon, como el estudio europeo PETACC-2 en el que pacientes con cáncer de colon

estadio III se aleatorizan a recibir tratamiento con 5-FU/LV según el esquema de la Clínica Mayo o 5-FU en infusión continua, cuyos resultados aún no están disponibles. Se han publicado recientemente (24) los resultados de un estudio aleatorio, factorial 2 x 2 que compara una pauta semimensual de 5-FU/LV (LV5-FU2) con un régimen mensual de fluorouracilo y leucovorin y 24 frente a 36 semanas en cada rama, como tratamiento adyuvante de pacientes con estadios II y III de cáncer de colon. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue similar para ambos grupos de tratamiento y entre 24 y 36 semanas. En el análisis de supervivencia global se mostró un ligero exceso en el número de muertes en la rama de LV5-FU2 comparado con FULV, pero no estadísticamente significativo. La toxicidad fue significativamente menor en el grupo de LV5-FU2.

Otro ensayo cerrado prematuramente por razones de seguridad, el PETACC-1, comparaba 5-FU/LV de la Clínica Mayo con Tomudex® (raltrited, un inhibidor de la timidilato sintetasa).

TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS II

El papel del tratamiento adyuvante en los estadios II no ha sido aún bien establecido. El pronóstico de los pacientes intervenidos de cáncer de colon estadio II es favorable, con una supervivencia a 5 años del 80%. Sin embargo, hay un subgrupo cuyo pronóstico es superponible al del estadio III. En la literatura existen datos en contra y datos a favor.

Por un lado, en el estudio INT-0035 (5-FU/levamisol *vs* cirugía sola) la reducción del porcentaje de recidivas es similar en estadios II y III, pero no mostró beneficio en la supervivencia (10). En el trabajo IMPACT B2 (un metaanálisis de 5 ensayos con 5-FU/leucovorin *vs* cirugía) un total de 1016 pacientes en estadio II fueron incluidos (25). Los pacientes de la rama de cirugía sola tenían una supervivencia a largo plazo del 81 frente al 83% de aquellos que recibían tratamiento adyuvante. En otra publicación del NSABP (26) se combinan datos de cuatro trabajos en adyuvancia (C0-1, C0-2, C0-3 y C0-4), y los autores concluyen que los pacientes con cáncer de colon estadio II se benefician de la quimioterapia complementaria, en términos de reducción de mortalidad, recidiva e ILE.

Un reciente estudio publicado por Gill (27) en 2004, analiza el beneficio de la quimioterapia basada en 5-FU para estadios II y III, basándose en una selección de datos de 3.302 pacientes incluidos en estudios comparativos de 5-FU/LV o 5-FU/levamisol frente a cirugía sola. Los autores, utilizando un modelo de regresión de Cox encuentran que el estatus ganglionar, el estadio tumoral y el grado son los únicos factores pronósticos independientes para supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. La edad fue sola significativa para supervivencia. En el análisis multivariante, el tratamiento adyuvante muestra un efecto beneficioso en todos los sujetos, si bien el beneficio es mayor en los estadios III que en los II.

TRATAMIENTO ADYUVANTE CON NUEVOS FÁRMACOS

Los agentes quimioterápicos que se han introducido en los últimos años en el tratamiento del cáncer de colon avanzado como irinotecan, oxaliplatino, UFT y capecitabina están siendo explorados en el campo de la adyuvancia (Tabla III).

TABLA III
ESTUDIOS FASE III CON NUEVOS FÁRMACOS

Estudio	Nº pacientes	Régimen
CALGB 89803	ND	IFL (Saltz) 5-FU-LV (AIO)
V307	2.333	LV5-FU2/AIO LV5-FU2-Irinotecan/AIO-Irinotecan
MOSAIC	2.243	LV5-FU2 FOLFOX-4
X-ACT	1.987	5-FU-LV (Clínica Mayo) Capecitabina
NSABP-C06	2.100	5-FU-LV (Clínica Mayo) UFT

En EE.UU., el GALGB C89803 compara el denominado esquema IFL de Saltz (irinotecan más 5-FU bolus y ácido folínico) frente a 5-FU/LV esquema Roswell Park. Los datos preliminares indican que no se observan diferencias significativas ni en tiempo a la progresión ($p=0,088$) ni en supervivencia global ($p=0,92$) entre los dos esquemas de tratamiento. Se documentó un 2,2% de muertes tóxicas tempranas en la rama de IFL, en relación con el peor perfil de toxicidad del 5-FU en bolus frente al 5-FU en infusión continua (28).

El grupo europeo PETACC ha llevado a cabo el denominado estudio PETACC-3/V307 en el que 2.333 pacientes con cáncer de colon operado estadios III han sido aleatorizados a 5-FU/LV sólo o 5-FU/LV más irinotecan, durante 6 meses. Los investigadores podían elegir entre el régimen de 5-FU/LV de De Gramont (LV5-FU2) o el esquema alemán denominado AIO. La dosis de irinotecan en el esquema LV5-FU2 eran de 180 mg/m² cada 2 semanas en 30-90 minutos al inicio de la infusión del leucovorin y 80 mg/m²/semana en la rama de AIO.

El estudio PETACC-4/FFDC/EORTC intentará resolver la incertidumbre del tratamiento adyuvante en estadios II. Los pacientes se aleatorizan a cirugía sola o cirugía seguida de tratamiento con irinotecan más 5-FU en infusión continua según el esquema de De Gramont, AIO o TTD, con estratificación por centro, T3 *versus* T4, grado de diferenciación patológica e inestabilidad de microsátélites.

El único estudio del cual conocemos datos de eficacia es el estudio MOSAIC (29) que compara LV5-FU2 con el denominado esquema FOLFOX-4 (LV5-FU2 más oxaliplatino) teniendo como objetivo principal demostrar mejoría significativa en el ILE. Se han incluido 2.243 pacientes con cáncer de colon estadios

II y III. Los resultados globales por intención de tratar con una mediana de seguimiento de 37 meses, comunicados en la reunión de ASCO del 2003, muestran que los pacientes que reciben tratamiento adyuvante con FOLFOX-4 muestran un ILE a los tres años significativamente mayor que los que recibieron el esquema de De Gramont (77,8 frente a 72,9%) y una reducción del riesgo de recaída del 23% ($p=0,001$). Hasta el momento no se han reportado datos de supervivencia global (SG) y en la comunidad científica se cuestiona si el ILE a tres años es un parámetro suficiente para analizar el beneficio de un tratamiento adyuvante. Sargent (30) ha encontrado que el ILE a 3 años es un buen predictor de la SG a los 5 años en un metaanálisis de 10.138 pacientes incluidos en estudios clínicos de tratamiento adyuvante. Por otro lado, los datos de toxicidad del esquema FOLFOX-4 resultan favorables para su introducción como tratamiento adyuvante. La toxicidad grado 3-4 más importante fue la neutropenia (41% en la rama experimental frente al 4,7% en la rama control), si bien en ambas ramas la tasa de fiebre neutropénica no alcanza al 1%. Un 92% de los pacientes del brazo FOLFOX-4 experimentaron neurotoxicidad periférica (31,5% en grado 2 y 12,4% en grado 3). Al año de suspender el tratamiento un 30% de los pacientes seguían presentando neurotoxicidad (24% grado 1, 5% grado 2 y 1% grado 3).

Capecitabina, una fluoropirimidina oral que se degrada a 5-FU preferentemente en tejido tumoral, y que ha demostrado ser activa y bien tolerada en pacientes con cáncer de colon avanzado ha sido evaluada como tratamiento adyuvante en el estudio X-ACT. Pacientes con estadio III han sido randomizados a recibir tratamiento con 5-FU/LV según el esquema de la Clínica Mayo o capecitabina 1.250 mg/m² dos veces al día durante 14 días cada 3 semanas. Hasta la fecha sólo han sido publicados los datos de seguridad en un análisis interino previsto a los 19 meses de la inclusión del último paciente (31). La rama de tratamiento con capecitabina experimentó menos diarrea, estomatitis, náuseas y vómitos, alopecia y neutropenia ($p<0,001$), pero más síndrome mano-pie que la rama de 5-FU/LV. No se encontraron diferencias en toxicidad en personas menores y mayores de 65 años. Los autores concluyen sobre la base del perfil de seguridad tan favorable, que capecitabina puede reemplazar a 5-FU/LV como estándar de tratamiento para pacientes con cáncer de colon. Un estudio fase II internacional en cáncer colorrectal metastásico en primera línea con capecitabina y oxaliplatino (esquema XELOX) ha mostrado una gran actividad, equivalente a la reportada con FOLFOX-4 y con menos neutropenia (32). Actualmente se encuentra en marcha un estudio que compara XELOX frente a 5-FU/LV según esquema de la Clínica Mayo como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III.

Se han publicado resultados de estudios japoneses que utilizan fluoropirimidinas orales en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon. Un reciente metaanálisis japonés (33) concluye que las fluoropirimidinas orales mejoran la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global con un *hazard ratio* de 0,85 (inter-

valo de confianza 95%, 0,77-0,93; $p=0,001$) y 0,89 (intervalo de confianza 95%, 0,80-0,99; $p=0,04$) respectivamente. El tratamiento adyuvante con fluoropirimidas orales reduce el riesgo de muerte en un 11%. El beneficio no depende del estadio tumoral (I, II o III), localización tumoral (recto o colon), edad o sexo.

La combinación de tegafur y uracilo (UFT) ha sido evaluada en el tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal estadios II y III en el estudio NSABP C-06 que compara UFT 300 mg/m²/día más leucovorin, durante 28 días, cada 5 semanas, durante 5 ciclos con el brazo control tratado con 5-FU/LV durante 6 meses.

TRATAMIENTO ADYUVANTE CON INMUNOTERAPIA

Los estudios llevados a cabo con inmunoestimuladores inespecíficos como interferón y BCG en monoterapia o asociados a 5-FU no han demostrado claro beneficio. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales específicos. Edrecolomab, un anticuerpo murino IgG2a dirigido contra el antígeno 17-1A (molécula de adhesión de células epiteliales) obtuvo unos resultados prometedores en el estudio llevado a cabo por Riethmuller en 1994 (34) en el que 189 pacientes con cáncer colorrectal estadio III fueron randomizados tras la cirugía a recibir tratamiento con edrecolomab u observación. La supervivencia a 3 años fue del 72% en la rama de tratamiento con el anticuerpo frente al 62% en la rama control. Un análisis posterior tras 7 años de seguimiento (35) mostró una importante reducción de la mortalidad (32%) y del riesgo de recurrencia (23%) en pacientes que recibían edrecolomab comparados con cirugía sola. Sin embargo, un gran estudio (36) en el que se incluyeron 2.761 pacientes con cáncer de colon estadios II y III asignados a tres brazos de tratamiento: edrecolomab más 5-FU/LV, 5-FU/LV sólo y edrecolomab solo, encuentra que la SLE a 3 años de la terapia combinada no difiere de la obtenida con quimioterapia sola (74,7 versus 76,1%, *hazard ratio* 0,94) y la SLE fue significativamente menor en los pacientes que recibieron edrecolomab solo frente a los que fueron tratados con quimioterapia (53 vs 65,5%, *hazard ratio* 0,62).

TRATAMIENTO ADYUVANTE Y NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE RECTO

DIFERENCIAS ENTRE CÁNCER DE COLON Y CÁNCER DE RECTO

Las principales diferencias existentes entre el tratamiento del cáncer de colon y el de recto tienen su base en las características anatómicas peculiares de este último. Los tumores rectales se definen por su distancia al margen anal en recto alto, medio y bajo, estos dos últimos bajo la reflexión peritoneal y enclavados en la pelvis exentos de serosa y en contacto con la grasa perirectal. Cada localización tiene un drenaje linfático peculiar. Al abordar el tratamiento del cáncer de recto

es fundamental preservar la funcionalidad de dicho órgano. Para ello hay que conocer la estructura anatómica que garantiza la continencia fecal, así como las íntimas relaciones de vecindad con el sistema nervioso autónomo de órganos pélvicos, implicado directamente en la función sexual y vesical. Un problema ligado directamente a su localización anatómica es que nos enfrentamos en la historia natural del tumor de recto, tanto a la posibilidad de diseminación a distancia, como en el cáncer de colon, como a una alta tasa de recurrencia local por invasión directa de la grasa extraperitoneal y de las estructuras adyacentes. Por este motivo está establecido que además del estadio tumoral, el riesgo de recurrencia local depende directamente de la técnica quirúrgica empleada y de la habilidad del cirujano (37). Es aquí donde se introduce el empleo de la radioterapia (RT) en el tratamiento del cáncer rectal, pues incluso tras la mejor cirugía existe un riesgo de recurrencia local que trata de limitarse con la inclusión de esta técnica, asociándola o no a la quimioterapia (QT) en múltiples combinaciones posibles tanto adyuvantes como neoadyuvantes (38).

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO

Según los consensos actualmente vigentes, el tratamiento adyuvante en cáncer de recto debe ser considerado en pacientes con estadio II (tumores primarios que atraviesan la muscular) o III (por afectación de ganglios linfáticos regionales) (39).

La clasificación pronóstica más universalmente aceptada es el TNM de la AJCC y la UICC, aunque existen descritas otras clasificaciones (40). Actualmente la clasificación en estadios está bajo análisis y en concreto se ha revisado el grupo de ganglios positivos (estadio III) pues no tiene en cuenta la invasión (T1-4) y número de ganglios implicados (N1-2). Proponiéndose la estratificación en tres subclases, en las que es beneficioso el tratamiento adyuvante, dado que difieren de modo significativo en la supervivencia asociada a cada una de ellas (IIIA: T1-2 N1; IIIB: T3-4 N1; IIIC: cualquier T N2) (41). En la toma de decisiones sobre el tratamiento quirúrgico hemos de basarnos en una valoración clínica (cTNM) de la extensión de la enfermedad a través del examen físico, proctoscopia, técnicas de imagen (TC, RMN) y últimamente la ultrasonoendoscopia. Queda pendiente de definir con estudios clínicos prospectivos cuál es el mejor método o combinación (42). Asimismo aún tenemos problemas en el diagnóstico de la erradicación local del cáncer rectal tras RT neoadyuvante, pues las técnicas empleadas no son lo suficientemente sensibles y específicas para diferenciar entre edema, fibrosis y tumor residual. Es preciso todavía el estadiaje patológico (pTNM), pero la optimización de la definición de las técnicas disponibles ahorraría cirugías potencialmente innecesarias evitando el tratamiento de un grupo de pacientes sin enfermedad postneoadyuvancia (43). Para aplicar o no tratamiento adyuvante postquirúrgico en pacientes con cáncer de recto es fundamental el estudio anatomopatológico de la

pieza quirúrgica incluyendo una descripción del estadio patológico, tipo histológico, grado, estado de invasión vascular del tumor y estado de los márgenes quirúrgicos (40). Este estudio de la pieza reseca es un indicador objetivo de la calidad de la excisión mesorrectal y por sí mismo tiene valor predictivo sobre las futuras recurrencias locales y a distancia. Hay puntos de controversia en cuanto a la dimensión anatomopatológica de la clasificación del cáncer de recto. Se discute sobre cuál es el número de ganglios que es preciso analizar para concluir la presencia de afectación ganglionar. Un mínimo de entre 12 y 15 podría acercarse a lo adecuado pero aún no hay consenso. La relevancia de este detalle se pone de manifiesto en aquellos pacientes T2 que si tienen afectación ganglionar pueden beneficiarse de tratamiento adyuvante y si se definen como N0 no resultan elegibles, lo cual tiene claras implicaciones pronósticas (44). Otro debate abierto tras el análisis retrospectivo de los datos de ensayos de tratamiento adyuvante postoperatorio es si existe un subgrupo de pacientes T3N0 que podrían no requerir tratamiento adyuvante dentro del estadio II. Así revisando las características histológicas de estos pacientes (invasión de la grasa perirrectal menor de 2 mm, tumores bien o moderadamente diferenciados y sin invasión linfovascular) los de características favorables obtienen mejor control local y supervivencia libre de recurrencia (SLR). Algunos autores postulan una nueva clasificación de los pacientes en tres grupos de riesgo; intermedio (T3N0 y T1-2 N1), moderadamente alto (T4N0, T1-2N2 y T3N1) y alto (T3N2, T4N1 y T4 N2) que se correlacionan con la tasa de recurrencia local y metástasis a distancia, planteándose la posibilidad de emplear distintas estrategias terapéuticas según se trate de riesgo intermedio o moderado-alto (45) pues el empleo del tratamiento adyuvante estándar en lesiones de riesgo intermedio podría resultar excesivo (46). Para aclarar definitivamente este aspecto son precisos ensayos clínicos fase III que establezcan el estándar de tratamiento (47).

Es preciso considerar las aportaciones que en el tratamiento de este tumor ha representado la cirugía mesorrectal (TME). En la elección de la técnica quirúrgica hay que tener en cuenta la localización y extensión del tumor así como las características biológicas y las condiciones generales del paciente. Los tumores de recto superior se resecan como los tumores colónicos, por su similar comportamiento. En el tercio medio la resección baja anterior (LAR) con anastomosis coloanal y preservación del esfínter es lo más empleado y finalmente en el tercio inferior del recto hay gran dificultad en equilibrar el deseo de control local del tumor y la preservación del esfínter y la técnica estándar es la resección abdominoperineal (APR) valorándose en tumores pequeños la posibilidad de excisión local si están confinados a la pared (48). La TME es la clave de la resección oncológicamente adecuada del cáncer de recto, consistiendo en la resección en bloque del recto y su mesenterio hasta el suelo de la pelvis con un margen de resección distal y radial negativo, disecando finamente por el espacio avascular entre la fascia pélvica parietal y visceral preservando el sistema nervioso autónomo en

el procedimiento (49). En los tumores de recto superior hay controversia sobre el papel de esta técnica y la excisión mesorrectal parcial con transección del mesorrecto 5 cm sobre el tumor puede ser adecuada (50). Pero en recto medio y bajo es fundamental su práctica independientemente de la técnica empleada para restaurar la continuidad (47). Con la TME se minimiza el riesgo de dejar tejido ganglionar residual y se maximizan los márgenes circunferenciales quirúrgicos (39). Los resultados de la TME en cuanto a tasas de recurrencia local sin tratamiento adyuvante asociado son, en las diferentes series, menores del 10%, frente al 20-40% con las técnicas tradicionales (51-55).

Hay un factor pronóstico importante en cáncer de recto que depende del cirujano que realiza la intervención y de sus habilidades técnicas (56), pues de ello depende el tipo de intervención realizada. Por ello es deseable la revisión de los resultados con frecuencia, llevando a cabo un periódico control de calidad para optimizar los resultados (57,58).

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

El tratamiento neoadyuvante tiene una serie de ventajas: disminuye la siembra tumoral, la toxicidad aguda, aumenta la radiosensibilidad por existir más células oxigenadas y favorece la preservación de esfínteres. La principal desventaja es la posibilidad de sobretratamiento de pacientes con estadios precoces (T1-2 N0) o de tratamiento de enfermedad metastásica no detectada (59).

RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE FRENTE A CIRUGÍA

Hay numerosos estudios que han comparado diversos esquemas de RT preoperatoria seguida de cirugía frente a cirugía sola (Tabla IV). En la mayoría de estos ensayos randomizados se demuestra un descenso en las recurrencias locales, siendo en al menos 6 de ellos estadísticamente significativa. No obstante en cuanto a beneficio en la supervivencia tan sólo el estudio SRCT demuestra beneficio estadísticamente significativo a

TABLA IV

RESULTADOS DE ENSAYOS DE RT PREOPERATORIA A DOSIS MODERADAS FRENTE A CIRUGÍA DE BOSSET ET AL (37)

<i>Ensayo</i>	<i>Descenso en recurrencia local</i>	<i>Aumento de supervivencia</i>
Norway (60)	No	No
RCG (61)	Sí	No
Stockholm I (62)	Sí (p <0,01)	No
EORTC (63)	Sí (p =0,003)	No
Manchester (64)	Sí (p <0,001)	Sí (p =0,03)
Stockholm II (65)	Sí (p <0,01)	Sí (p =0,01)
MRC (66)	Sí (p =0,02)	No
SRCT (67)	Sí (p =0,001)	Sí (p =0,004)

favor de la RT preoperatoria. Analizando sus resultados, dicho estudio partía de un deficiente estudio de estadificación pretratamiento sin empleo de la ecoendoscopia para determinar el T, permitiendo el sesgo entre ramas y la posibilidad de hacer RT preoperatoria en T1; se llevó a cabo un inadecuado seguimiento para detectar la SLE; la rama de cirugía demuestra un porcentaje de recidivas locales inaceptable tal vez debido a que se trata de un estudio multicéntrico y podría atribuirse a diferencias en la habilidad quirúrgica y finalmente la secuencia temporal elegida de RT y cirugía es de una semana de intervalo y la reducción del tumor precisa al menos 4-5 semanas para ser notable (67).

Hay que tener en cuenta la aportación de la TME como modalidad quirúrgica desarrollada en los últimos años frente a la cirugía clásica. El incremento en control local y supervivencia con TME replantea la cuestión de si la RT preoperatoria beneficia a los pacientes. Para responder hay que dirigirse a los ensayos diseñados con este objetivo concreto pues la obtención de datos indirectos de estudios no homogéneos en cuanto a criterios de selección, evaluación de complicaciones postquirúrgicas, utilización de RT y QT combinadas o RT adyuvantes pueden dar lugar a conclusiones erróneas (59). Kapiteijn y cols., en el ensayo CKVO 95-04, compararon la administración de RT preTME frente a TME sola y observaron que la RT preoperatoria redujo el riesgo de recurrencia local del 8,2 al 2,4% a 2 años, sin claras diferencias en la supervivencia global (SG) (51). Así mismo en cuanto al análisis de las complicaciones del tratamiento combinado de RT prequirúrgica y TME parece existir una similar mortalidad preoperatoria con mayor morbilidad perineal y hemorrágica sin impacto en la estancia hospitalaria ni en otras complicaciones, considerándose un procedimiento seguro (68). El paso siguiente del ensayo anterior es el estudio PROCTOR (*preoperative radiotherapy and/or adjuvant chemotherapy combined with TME surgery in operable rectal cancer*) que tiene el objetivo primario de examinar si la QT postquirúrgica mejora la SG. Resulta prioritaria la validación de la técnica y la reproducibilidad de los resultados de los ensayos clínicos en la población general (69).

Al menos 2 metaanálisis estudian la aportación de la RT neoadyuvante y aunque ambos concluyen que consigue descenso en la tasa de recurrencia local, sólo el análisis de Camma mostró ventajas en cuanto a SG (70,71). Por otro lado no parece existir incremento en la mortalidad postoperatoria pero sí en la morbilidad (sepsis, dehiscencia de suturas y obstrucción intestinal).

QUIMIORRADIOTERAPIA NEOADYUVANTE FRENTE A RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Dado el éxito del tratamiento combinado en adyuvancia, el empleo de la combinación en neoadyuvancia está siendo analizado actualmente en ensayos fase II que comparan la tasa de respuestas completas patológicas de ambas modalidades. Hay varios ensayos fase II de QT y RT preoperatoria que han obtenido respuestas

patológicas entre un 20 y 26% comparado con el 6-12% de la RT sola. Además con la terapia combinada aproximadamente un 60-80% de pacientes con cáncer de recto bajo logran la preservación del esfínter con anastomosis colorrectal (72-74). Actualmente las guías de tratamiento de la NCCN recomiendan que se considere el tratamiento combinado con RT y 5-FU en bolus o infusión continua para aquellos pacientes con tumores T3 o T4.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Los modelos que contemplan el tratamiento postquirúrgico se basan en el objetivo de disminuir las recaídas según el patrón de diseminación de los tumores rectales. La principal ventaja de este abordaje es que permite la óptima selección de los pacientes de acuerdo con los hallazgos quirúrgicos e histológicos permitiendo excluir a los grupos con enfermedad precoz o avanzada, disminuyendo así la tasa de sobretratados.

Hay más de 6 ensayos fase III controlados evaluando el tratamiento radioterápico adyuvante, algunos de los cuales demuestran beneficio en cuanto al control local pero sin beneficio en cuanto a SG (37). Un metaanálisis que se centra en el papel de la RT adyuvante ha determinado que existe un descenso significativo del riesgo de recurrencia local comparado con los resultados de la cirugía sólo (17 frente a 28%), sin impacto en la tasa de mortalidad (58 frente a 59%) (75). Por este motivo se trata de una técnica cuyo uso aisladamente no está justificado como práctica rutinaria (37).

La quimiorradioterapia adyuvante pretendió originalmente aumentar el efecto del control local de la RT y reducir las metástasis a distancia. Estudios clásicos llevados a cabo por grupos cooperativos norteamericanos durante los años 80 y 90 previos a la introducción de la TME, establecieron las bases para la posterior determinación del *National Institute of Health*, en 1990, de indicar el tratamiento postoperatorio con 5-FU y RT en estadios II y III de cáncer de recto. Dichos estudios demostraron beneficio de la terapia combinada postoperatoria tanto en reducción de recidivas locales como en SG (Tabla V). Los estudios posteriores están intentando aclarar cuestiones como: esquema óptimo de citostáticos, secuencia de administración de la quimiorradioterapia o duración de la misma.

Aclarar cuál es el régimen de QT más adecuado es algo que han pretendido varios trabajos. Los ensayos del GITSG y NCCTG ponen de manifiesto que la adición de MeCCNU al 5-FU no mejora los resultados en cuanto a ILE o SG, incrementando los efectos indeseables, lo cual desterró su uso en cáncer colorrectal. Cuál es la combinación de 5-FU y RT más rentable ha sido también objeto de varios trabajos: el estudio Mayo/NCCTG 86-47-51 (80) se diseñó para determinar si era necesario el empleo de MeCCNU, que resultó claramente desfavorable y comparar la eficacia relativa del bolus frente a la infusión continua de 5-FU, demostrando el beneficio del empleo de 5-FU en infusión continua durante la RT; el ensayo INT 0114 (81) es un estudio de 4 brazos en que los pacientes recibieron 6 ciclos de QT

TABLA V
RESULTADOS DE ENSAYOS DE QT-RT POSTOPERATORIA EN CÁNCER DE RECTO DE KACHNICY ET AL (39)

Ensayo	Brazos de tratamiento	Nº pacientes	RL (%)	SLE (%)	SG (%)
GITSG (76)	Cirugía sola	202 total	24	46	45
	RT		20	52	NA
	5-FU/MeCCNU		27	54	NA
	RT+QT		11 (p=0,08)	70 (p=0,009)	58 (p= 0,005)
Mayo Clinic NCCTG (77)	RT	204 total	25	38	48
	RT+5-FU/MeCCNU		13,5 (p=0,04)	58 (p=0,002)	58 (0,025)
NSABP R-01 (78)	Cirugía sola	555 total	25	30	43
	RT		16 (p=0,06)	35	NA
	MOF		21	41 (p=0,006)	53 (0,05)
NSABP R-02 (79)	QT	348	13	50	58
	RT+QT	346	8 (p=0,02)	50 (p=0,90)	58 (p= 0,89)

postoperatoria con RT concurrente durante los ciclos 3 y 4 y pretende determinar si la adición de leucovorin y/o levamisol al bolus de 5-FU tiene ventajas en cuanto a control local o SG frente al bolus de 5-FU solo, concluyendo que a dosis equitoxicas, 5-FU bolus sólo es similar a la modulación bioquímica, y finalmente INT 0144 (82) pretende determinar si es mejor la infusión continua de 5-FU durante toda la RT frente a administrar la infusión continua sólo durante el segmento de tratamiento combinado. Los resultados preliminares presentados en ASCO 2003 muestran un ILE a 3 años y una SG similares en todos los brazos con una toxicidad superponible hasta el momento. La secuencia temporal concreta que optimice los resultados disponibles se encuentra actualmente en estudio. Según Lee y cols., la introducción precoz de la RT a partir del primer ciclo de los 8 de 5-FU/LV programados frente a la diferida desde el tercero, en un esquema de QM-RT adyuvante, supone una mejor SLE sin influencia sobre la SG. Se demuestra una tendencia a la reducción tanto en recidivas locales como sistémicas, partiendo de la TME como técnica quirúrgica en ambas ramas y sin diferencias significativas en cuanto a toxicidad en ambos grupos (83).

TRATAMIENTO PRE- FRENTE A POSTOPERATORIO

Hay trabajos en marcha que tratan de comparar el tratamiento pre- y postquirúrgico. El estudio NSABP R03 (84) pretendía determinar si la QT preoperatoria con 5-FU/Lv y la RT seguida de QT postquirúrgica era más efectiva en cuanto a ILE y SG que la combinación de QT y RT postquirúrgica en pacientes con cáncer de recto operable. Según un informe preliminar con un seguimiento medio de 1 año se vio que la toxicidad global asociada al tratamiento era similar en ambos grupos, si bien en el brazo de tratamiento prequirúrgico se evidenciaba una tendencia a la conservación de esfínter y un descenso en el estadiaje tumoral pendientes de con-

cluir al completar el seguimiento proyectado. El principal ensayo realizado en este campo es el denominado CAO/ARO/AIO 94 (85,86). Este ensayo alemán ha completado el reclutamiento con suficiente muestra para poder extraer conclusiones con suficiente poder estadístico. En él se comparan dos brazos de tratamiento, el primero cirugía seguida de RT, tras 4 semanas, con 5-FU en infusión continua de 120 h a dosis de 1000 mg/m²/d la 1ª y 5ª semanas de RT seguido de 5-FU bolus 500 mg/m²/d 5 días consecutivos cada 4 semanas por 4 ciclos y el segundo brazo inicia la secuencia con RT y QT con 5-FU en infusión continua y a las 4-6 semanas de completar la neoadyuvancia se procede a la cirugía completándose el esquema con los 4 ciclos de 5-FU en bolus como en el otro brazo. Los primeros resultados de toxicidad demostraban que la combinación neoadyuvante era bien tolerada, siendo la diarrea la principal toxicidad aguda, con un 12% de complicaciones postquirúrgicas en ambos brazos. Los primeros resultados de eficacia parecen indicar que la QT y RT preoperatorias mejoran significativamente el control local y favorecen la preservación de esfínter en algún subgrupo.

MODERNOS ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA-RADIOTERAPIA EN DESARROLLO

El fármaco estándar empleado en combinación con la RT pélvica para el cáncer de recto ha sido el 5-FU pero hay otros que han demostrado su utilidad en el tratamiento de la enfermedad metastásica y se está estudiando su uso en adyuvancia. Entre ellos destacan fármacos como: el oxaliplatino, derivado del platino, que ha demostrado ser útil como radiosensibilizante dando lugar a varias combinaciones en estudio hoy en día, el irinotecan, alcaloide que interacciona con la topoisomerasa I, que también parece tener poder radiosensibilizante, el raltitrexed, un inhibidor específico de la timidilato

sintasa que ha demostrado actividad similar al bolus de 5-FU y leucovorin en cáncer colorrectal avanzado (87). La capecitabina, una fluoropirimidina oral, es un fármaco en desarrollo actualmente y está tratándose de definir en los ensayos actuales la combinación más adecuada dentro de los regímenes de quimiorradioterapia. Nuevos moduladores biológicos como celecoxib, inhibidor de la COX-2; gefitinib, anticuerpo monoclonal inhibidor del EGFR o bevacizumab, anticuerpo quimérico monoclonal anti-VEGF podrían tener un papel en un futuro en el

tratamiento complementario del cáncer de recto aún por definir y que a la vista de los resultados obtenidos a distintos niveles, ya son tenidos en cuenta al diseñar nuevos enfoques en los ensayos clínicos (88).

Los nuevos esquemas y combinaciones en estudio actualmente son múltiples y en distintas fases de desarrollo (Tabla VI). Hay que señalar finalmente la importancia de desarrollar ensayos fase III que aclaren el papel de estos fármacos en el tratamiento adyuvante del cáncer de recto.

TABLA VI
NUEVOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO EN CÁNCER DE RECTO

Autor	Fase estudio	Dosis RT	Esquema QT	% RC patológica
<i>Combinaciones de oxaliplatino</i>				
Freyer et al (89)	I	45 Gy en 5 sem a 1,8 Gy/frac	Oxaliplatino 80-100-130 mg/m ² /d bolus i.v. y 5-FU 350 mg/m ² /d i.c. días 1 a 5 (FolfoR1) concomitante con RT	2/8
Gerard et al (90)	II	50 Gy en 5 sem a 45 Gy/25 frac + refuerzo de 5 Gy/5 frac d5,12,19,26,33	Oxaliplatino 130 mg/m ² d1+1-Lv 100 mg/m ² /d y 5-FU 350 mg/m ² /d i.c. días 1 a 5 (FolfoR2) cada 28 d concomitante con RT	15
Sebag-Montefiore et al (91)	I	45 Gy/25 frac a 1,8 Gy/frac	Oxaliplatino 85-130-150 mg/m ² /d bolus i.v. días 2 y 30 + Lv 20 mg/m ² y 5-FU 350 mg/m ² /d infusión de 1 h días 1 a 5 y 29 a 33 concomitante con RT	14
Aschele C et al (92)	I-II	50,4 Gy/28 frac	Oxaliplatino 25-35-45 y 60 mg/m ² /d semanal 6 veces y 5-FU 200 y 225 mg/m ² /d i.c. días 1 a 38 concomitante con RT	29
Rosenthal I et al (93)	I	50,4 Gy en 5,5 sem	Oxaliplatino 55-70 y 85 mg/m ² /d infusión 2 h días cada 14 d y 5-FU 225 mg/m ² /d, 7 días en semana concomitante con RT. En 21-42 d post-cirugía adyuvancia con 5-FU 500 mg/m ² /d + Lv 500 mg/m ² días 1 a 5 cada 21 d por 4 ciclos	7/12 (incluye RC patológica y microscópica residual)
<i>Combinaciones de irinotecan</i>				
Mitchell E et al (94)	I-II	45 a 54 Gy a 1,8 Gy/frac	CPT-11 30-50 mg/m ² días 1, 8, 15, 22 y 5-FU 300 mg/m ² /d en i.c. inicialmente y después 225 mg/m ² /d días 1-5 semanalmente concomitante con RT. En 8-10 semanas cirugía	25
Voelter V et al (95)	I	HART-41,6 Gy en 1,6 Gy 2 veces al día con 6 h diferencia por 13 d comenzando al 8º día de tratamiento	CPT-11 30-105 mg/m ² /sem días 1,8 y 15 concomitante con RT. En 1 semana cirugía y tras ello QT adyuvante con CPT-11 250-350 mg/m ² con escalada de dosis cada 21 d por 4 ciclos	NA (10/28 disminuyen en T con el tratamiento)
MehtaVK et al (96)	II	45 Gy a 1,8 Gy/frac en cadenas ganglionares y 50,4 Gy a 1,8 Gy/frac en tumor	CPT-11 50 mg/m ² días 1, 8, 15 y 22 y 5-FU 200 mg/m ² /d 7 días/sem, días 1 a 33 concomitante con RT. En 6-10 semanas cirugía	12/32

TABLA VI (CONTINUACIÓN)

NUEVOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO EN CÁNCER DE RECTO

Autor	Fase estudio	Dosis RT	Esquema QT	% RC patológica
<i>Combinaciones de raltitrexed</i>				
Valentini V et al (97)	I	45 Gy en 5 sem a 1,8 Gy/frac y refuerzo de 5,4 Gy sobre el tumor	Raltitrexed 2,0-2,5 y 3,0 mg/m ² días 1, 19 y 38 concomitante con RT	2/15
Botwood N et al (98)	I	50,4 Gy en 5-6 sem a 1,8 Gy/frac	Raltitrexed 2,0-2,6 y 3,0 mg/m ² cada 3 sem concomitante con RT	NA
<i>Combinaciones de raltitrexed y oxaliplatino</i>				
Valentini V et al (99)	II-III	45 a 54 Gy en 5 sem a 1,8 Gy/frac y refuerzo de 5,4 Gy sobre el tumor	Oxaliplatino 130 mg/m ² y raltitrexed 3,0 mg/m ² días 1, 19 y 38 concomitante con RT	6/16
<i>Combinaciones de capecitabina</i>				
Dunst J et al (100)	I	50,4 Gy en aprox 6 sem a 1,8 Gy/frac	Capecitabina 250-1.250 mg/m ² dos veces al día con escalada de dosis concomitante con RT	1/10
Dunst J et al (101)	II	50,4-55,8 Gy en aprox 6 sem a 1,8 Gy/frac	Capecitabina 825 mg/m ² dos veces al día 2 h antes y concomitante con RT	NA (72% disminuyen de estadiaje)
Kim JS et al (102)	II	45 Gy/25 frac y refuerzo de 5,4 Gy/3 frac sobre el tumor	Capecitabina 1.650 mg/m ² /d dos veces al día y Lv 20 mg/m ² /d durante 14 d con 7 de descanso en 2 ciclos concomitante con RT	31
<i>Combinaciones de capecitabina y oxaliplatino</i>				
Rodel C et al (103)	I-II	50,4 Gy a 1,8Gy/frac	Capecitabina 825 mg/m ² /d dos veces al día 1-14 y 22-35 con oxaliplatino comenzando con 50 mg/m ² días 1,8,22 y 29 con escalada de dosis de 10 mg/m ² concomitante con RT	19
Sebag-Montefiore et al (104)	I	45 Gy/25 frac a 1,8 Gy/frac	Capecitabina continua 500-650 y 825 mg/m ² /d dos veces al día con oxaliplatino 130 mg/m ² días 1 y 29 concomitante con RT	4/13
Chau I et al (105)	II	45 Gy/25 frac y refuerzo de 5,4-9 Gy sobre el tumor	Capecitabina continua 2.000 mg/m ² /d por 14 d cada 3 sem con oxaliplatino 130 mg/m ² cada 3 sem; comienza RT sem 13 y entonces capecitabina 1.650 mg/m ² /d continua. Cirugía tras 6 sem y capecitabina adyuvante 12 sem 2.500 mg/m ² /d	4/20

HART = radioterapia acelerada hiperfraccionada; i.c. = infusión continua; NA = no aplicable.

CORRESPONDENCIA:
M^a Rosario Alfonso San Segundo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 1196-206.
2. Hemminki A, Mecklin JP, Jarvinen H, et al. Microsatellite instability is a favorable prognosis indicator in patients with colorectal cancer receiving chemotherapy. *Gastroenterology* 2000; 119: 921-8.
3. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluoracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 247-57.
4. Salonga D, Danenberg K, Johnson M, et al. Colorectal tumors responding to 5-fluoracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1322-7.
5. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers T, et al. Adjuvant

- therapy of colorectal cancer: why we still don't know. *JAMA* 1988; 259: 3571-8.
6. Woolmark N, Fisher B, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from the C-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 30-6.
 7. Verhagen H, DeCree J, DeCock W, et al. Levamisole therapy in patients with colorectal cancer. In: Terry WD, Rosenberg SA, eds. *Immunotherapy of Human Cancer*. New York, NY: Elsevier, 1982. p. 225-9.
 8. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, et al. Surgical adjuvant therapy of large bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1447-56.
 9. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Eng J Med* 1990; 322: 352-8.
 10. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995; 122: 321-6.
 11. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50.
 12. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: Evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992; 10: 896-903.
 13. O'Connell MJ, Laurie JA, Sheperd L, et al. A prospective evaluation of chemotherapy duration and regimen as surgical adjuvant treatment for high-risk colon cancer: A collaborative trial of the North Central Cancer Treatment Group and The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 478 (abstr).
 14. O'Connell MJ, Maillard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 246-50.
 15. Woolmark N, Fisher B, Rockette H, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer. Results from National Surgical Adjuvant Breast Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1879-87.
 16. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT). Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345: 939-44.
 17. Woolmark N, Rockette H, Mamounas EP, et al. The relative efficacy of 5-FU + leucovorin (FU-LV), 5-FU + levamisole (FU-LEV) y 5-FU + leucovorin + levamisole (FU-LV-LEV) in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon. The first report of NSABP C-04. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 14: 460 (abstr).
 18. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn MJ, et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 295-300.
 19. Peeters M, Haller DG. Therapy for early-stage colorectal cancer. *Oncology (Huntingt)* 1999; 13: 307-15.
 20. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomized trial. QUASAR Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1588-96.
 21. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1091-7.
 22. Rougier P, Buyse M, Ryan L, et al. Meta-analysis of all trials comparing intravenous bolus administration to continuous infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 267 (abstr).
 23. The Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 301-8.
 24. Andre T, Colin P, Louvet C, et al. Semimonthly versus Monthly Regimen of Fluorouracil and Leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2896-903.
 25. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) investigators. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1356-63.
 26. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: Results from four national surgical adjuvant breast and bowel project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03 and C-04). *J Clin Oncol* 1999; 17: 1349-55.
 27. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and how much. *J Clin Oncol* 2004 (in press).
 28. En Cascinu S, Georgoulas V, Kerr D, et al. Colorectal cancer in the adjuvant setting: perspectives on treatment and the role of prognostic factors. *Ann of Oncol* 2003; 14 (Supl.): ii25-ii29.
 29. De Gramont A, Banzi M, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: Results of the international randomized Mosaic trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 253 (abstr).
 30. Sargent D, Wieand S, Goldberg R, et al. 3 year DFS vs 5 year OS as an endpoint for adjuvant colon cancer studies. Data from randomised trials. Available in www.fda.gov (search: Sargent).
 31. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-Fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized phase III. *Ann of Oncol* 2003; 14: 1735-43.
 32. Van Cutsem E, Twelves C, Taberero J, et al. XELOX: mature results of a multinational, phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin, an effective first-line option for patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 255 (abstr).
 33. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5 year results from three randomized trials. Meta-analysis of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum and the Meta-Analysis Group Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 484-92.
 34. Riethmuller G, Scheneider-Gadicke E, Schlimok G, et al. Randomized trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes' C colorectal carcinoma. *Lancet* 1994; 343: 1177-83.
 35. Riethmuller G, Holz E, Schlimok G al. Monoclonal antibody therapy for resected Dukes' C colorectal cancer: seven year outcome of a multicentre randomized trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1788-94.
 36. Punt CJ, Nagy A, Douillard JY, et al. Edrecolomab alone or in combination with fluorouracil and folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: a randomised study. *Lancet* 2002; 360: 671-7.
 37. Bosset JF, Mantion G, Lorchel F, et al. Adjuvant and neoadjuvant radiation therapy for rectal cancer. *Semin Oncol* 2000; 27 (Supl. 10): 60-5.
 38. Tepper J. Radiation therapy in the multimodality management of rectal cancer. *Am Soc Clin Oncol. Educational book*. 2003: 517-20.
 39. Kachnic L, Shih H.A, Willet C.G. Advances in combined radiation therapy for the management of rectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003; 3 (4): 471-83.
 40. Compton CC. The pathology report in colorectal cancer: a user's guide. *Am Soc Clin Oncol. Educational book*, 2003. p. 502-16.
 41. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. New Tumor-Node-Metastases staging strategy for node positive (stage III) rectal cancer: an analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22 (10): 1778-874.
 42. Willet CG. Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *UptoDate online* 11.3. 2004.
 43. Kahn H, Alexander A, Rakinic J, et al. Preoperative staging of irradiated rectal cancers using digital rectal examination, computed tomography, endorectal ultrasound, and magnetic resonance imaging does not accurately predict T0N0 pathology. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 140-4.
 44. 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* 2001; 19: 157-63.
 45. Gunderson LL, Haddock MG, Schild SE. Rectal cancer: preoperative versus postoperative irradiation as a component of adju-

- vant treatment. *Semin Oncol* 2003; 13 (4): 419-32.
46. 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* 2004; 22 (10): 1785-96.
 47. 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* 1999; 42 (2): 167-73.
 48. McNamara DA, Parc R. Methods and results of sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Cancer Control* 2003; 10(3): 212-8.
 49. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery: the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 64: 613-6.
 50. Rullier E, Laurent C. Advances in surgical treatment of rectal cancer. *Minerva Chir* 2003; 58: 459-67.
 51. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal LD, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-46.
 52. Leong AF. Selective total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1237-40.
 53. Bolognese A, Cordi M, Muttillio A, et al. Total mesorectal excision for surgical treatment of rectal cancer. *J Surg Oncol* 2000; 74: 21-3.
 54. Enker WE, Merchant N, Cohen AM, et al. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a speciality service. *Am Surg* 1999; 230: 544-52.
 55. McFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 341: 457-60.
 56. Colquhoun P, Wexner SD. Adjuvant therapy is valuable in treatment of rectal cancer despite total mesorectal excision. *J Surg Oncol* 2003; 83: 133-9.
 57. Peeters KCMJ, Kapiteijn E, Van de Velde CJH. Managing rectal cancer: the Dutch experience. *Colorectal Dis* 2003; 5: 423-42.
 58. Arenas RB, Fichera A, Mhoon D, et al. Total mesenteric excision in the surgical treatment of rectal cancer. A prospective study. *Arch Surg* 1998; 133: 608-12.
 59. Wexner SD, Rotholtz NA. Surgeon influenced variables in resectional rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1606-27.
 60. Minsky BD. Adjuvant therapy for rectal cancer - The transatlantic view. *Colorectal Dis* 2003; 5: 416-22.
 61. Dahl O, Horn A, Morild I, et al. Low dose preoperative radiation postpones recurrences in operable rectal cancer. *Cancer* 1990; 66: 2286-94.
 62. Goldberg PA, Nicholls RJ, Porter NH, et al. Long term results of randomised trial a short course low-dose adjuvant preoperative radiotherapy for rectal cancer: reduction in local treatment failure. *Eur J Cancer* 1994; 30 A: 1602-4.
 63. Cedemark B, Johansson H, Rutqvist LE, et al. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomised trial. *Cancer* 1995; 75: 2269-75.
 64. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of randomised study of the European Organisation on Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Ann Surg* 1996; 208: 606-14.
 65. Marsh PJ, James RD, Schofield PF. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal cancer. Results of a prospective, randomised trial. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1205-14.
 66. Cedemark B, for the Stockholm II trial on preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomised trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13 abstr 198.
 67. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party: randomised trial of surgery alone *versus* radiotherapy followed by surgery for potentially operable advanced rectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1605-10.
 68. Swedish Rectal Cancer Trial Group: improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-7.
 69. Marijnen CAM, Kapiteijn E, Van de Velde CJH. 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* 2002; 20: 817-25.
 70. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, et al. Effect of surgical training programme on outcome of rectal cancer in the country of Stockholm. *Lancet* 2000; 356: 93-6.
 71. Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. A metaanalysis. *JAMA* 2000; 284: 1008.
 72. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358: 1291.
 73. Minsky BD, Cohen AM, Kemery N, et al. Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by 5-FU in high dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992; 10: 79-84.
 74. Grann A, Minsky BD, Cohen AM, et al. Preliminary results of preoperative 5-FU, low dose leucovorin and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 515-22.
 75. Crane CH, 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 Radiation Oncology Biol Phys* 2003; 57 (1): 84-9.
 76. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease free survival in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985; 312: 1465-72.
 77. Krook JE, Maertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 324: 709-15.
 78. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer; results from NSABP protocol R01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 21-9.
 79. Wolmark N, Wieand S, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiation for carcinoma of the rectum: National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R02: *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 388-96.
 80. O'Connell MJ, Materson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protected infusion 5 FU with irradiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 502-7.
 81. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki DR, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer analysis of stage, sex, and local control: final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1744-50.
 82. Smalley SR, Benedetti J, Williamson S, et al. Intergroup 0144 phase III trial of 5-FU based chemotherapy XRT in postoperative adjuvant rectal cancer. Bolus 5-FU vs prolonged venous infusion before and after XRT + PVI vs bolus 5-FU + LV + LEU before and after XRT + bolus 5-FU + LV. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003. Abs 1006.
 83. Lee JH, Lee JH, Ahn JM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy a preliminary report. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1751-8.
 84. Hyams DM, Eleftherios PM, 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 of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol R03. *Dis Colon Rectum* 1997; 40 (2): 131-9.
 85. Sauer R, Fietkam R, Wittekind C, et al. Adjuvant vs neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis* 2002; 5: 406-15.
 86. Sauer R, et al. Adjuvant vs neoadjuvant combined modality treatment for locally advanced rectal cancer: first results of the German Rectal Cancer Study (CAO/ARO/AIO-94). *Int J Rad Oncol* 2003; 57(2): 5124-25. Abstr 45th ASTRO meeting.
 87. Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, et al. Open, randomized, multicenter trial of Raltitrexed *versus* fluorouracil plus high dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2943-52.
 88. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Bevacizumab (Avastin, a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC): results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-FU, leucovorin) as first line therapy in

- subjects with metastatic CRC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 2107.
89. Freyer G, Bossard N, Romestaing P, et al. Addition of oxaliplatin to continuous fluorouracil, L-folinic acid and concomitant radiotherapy in rectal cancer: the Lyon R97-03 phase I trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2433-8.
 90. Gerard JP, Chapet O, Romestaing P, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation an oxaliplatin-containing regimen: the Lyon R0-04 phase II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1119-24.
 91. Sebag-Montefiore D, Glynne-Jones, Falk S, et al. Preoperative radiation and oxaliplatin in combination with 5-FU and low-dose leucovorin in locally advanced rectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; abst 580.
 92. Aschele C, Frisco ML, Pucciarelli S, et al. A phase I-II study of weekly oxaliplatin (OXA), 5-fluorouracil (FU) continuous infusion (CI) and preoperative radiotherapy (RT) in locally advanced rectal cancer (LARC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; abst 527.
 93. Rosenthal DI, Catalano D, Haller DG, et al. ECOG 1297: a phase I study of preoperative radiation therapy (RT) with concurrent protracted continuous infusion 5-FU and dose escalating oxaliplatin followed by surgery, adjuvant 5-FU and leucovorin for locally advanced (T3/4) rectal adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; abst 1094: 273.
 94. Mitchell E, Anne PR, Fry R, et al. Chemoradiation with CPT-11, 5 FU in neoadjuvant treatment of locally advanced or recurrent adenocarcinoma of the rectum: a phase I/II study update. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; abst 1052: 262.
 95. Voelter V, Stupp R, Matter M, et al. Preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy (HAART) and concomitant CPT-11 in locally advanced rectal carcinoma: a phase I study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003; 56 (5): 1288-94.
 96. Mehta VK, Cho C, Ford JM, et al. Phase II trial of preoperative 3D conformational radiotherapy, protracted venous infusion 5-FU and weekly CPT-11, followed by surgery for ultrasound staged rectal cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003; 55: 132-7.
 97. Valentini V, Doglietto GB, Morganti AG, et al. Preoperative chemoradiation with raltitrexed (Tomudex) for T2/N+ and T3/N+ rectal cancers: a phase I study. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2050-5.
 98. Botwood N, James R, Vernon C, et al. Raltitrexed ('Tomudex') and radiotherapy can be combined as postoperative treatment for rectal cancer. *Ann Oncol* 2000; 11 (8): 1023-8.
 99. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, et al. Raltitrexed ('Tomudex') and oxaliplatin (Tomox) preliminary results of a phase II study of chemoradiation with pre-operative treatment of stage II/III resectable rectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; abst 603.
 100. Dunst J, Reese T, Sutter T, et al. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3983-91.
 101. Dunst J, Reese T, Hoelscher V, et al. Capecitabine combined with radiotherapy as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; abst 1113: 277.
 102. Kim JS, Kim JS, Cho MJ, et al. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 54 (2): 403-8.
 103. Rödel C, Grabenbauer GG; Papadopoulos T, et al. Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3098-104.
 104. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore A, McDonald A, et al. A phase I study of preoperative radiation and capecitabine in combination with oxaliplatin in locally advanced rectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; abst 1174: 292.
 105. Chau I, Cunningham D, Tait D, et al. Twelve weeks of neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in MRI defined poor risk locally advanced rectal cancer resulted in promising tumour regression and rapid symptomatic relief. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; abst 1087: 271.

El papel de la radioterapia añadida a la cirugía en el cáncer rectal

B. GLIMELIUS

Departamento de Oncología, Radiología e Inmunología Clínica. Hospital Universitario. Uppsala. Departamento de Oncología y Patología. Hospital Karolinska. Estocolmo, Suecia

RESUMEN

Los resultados del tratamiento del cáncer rectal han mejorado enormemente durante las últimas décadas. Una mejor estadificación, disecciones quirúrgicas más precisas (excisión mesorrectal total, EMT), la aceptación de que se necesitan cirujanos especializados en cáncer rectal, un uso adecuado de la radioterapia y la retroalimentación procedente del examen anatomopatológico de la pieza y de los registros de control de calidad, son todos factores que han contribuido a que haya muchas menos recurrencias locales y a que la supervivencia sea ligeramente mejor. Basándose en una revisión sistemática de la literatura, puede concluirse que tanto la mejor cirugía como la radioterapia han contribuido a la marcada disminución de las tasas de fallos locales en aproximadamente la misma medida. La radioterapia preoperatoria es la preferida, ya que es más eficaz y menos tóxica. El papel de la quimioterapia añadida a la radioterapia no se ha establecido aún, a pesar de que se usa frecuentemente para reducir el tamaño y el estadio de los tumores rectales. Las mejores estadificaciones preoperatorias ayudarán aun más a seleccionar el tratamiento quirúrgico más adecuado (ninguno, radioterapia de curso corto o radio(quimio)terapia prolongada).

PALABRAS CLAVE: Radioterapia. Radioquimioterapia. Cáncer rectal. Recurrencia local. Conservación del esfínter.

ABSTRACT

The results of rectal cancer care have improved substantially during the past decades. Better staging, more precise surgical dissection (total mesorectal excision, TME), the recognition of the requirement of specialized, rectal cancer surgeons, adequate use of radiotherapy, and feed-back from the pathological examination of the specimen and from quality control registers, have all contributed to much fewer local recurrences and slightly improved survival. Based upon a systematic overview of the literature, it can be concluded that both improved surgery and the use of radiotherapy have contributed to the marked decrease in local failure rates, and to about the same extent. Preoperative radiotherapy is preferred, since it is both more effective and less toxic. The role of chemotherapy in addition to radiotherapy is not yet settled, in spite of its frequent use to down-size and down-stage the rectal tumours. Better preoperative staging will further help in the selection of the most adequate preoperative therapy (none, short-course radiotherapy or prolonged radio(chemo)therapy).

KEY WORDS: Radiotherapy. Radiochemotherapy. Rectal cancer. Local recurrence. Sphincter preservation.

INTRODUCCIÓN

El cáncer rectal constituye aproximadamente un tercio de todos los cánceres colorrectales. Actualmente, la mayoría de los investigadores tiende a llamar rectales a los cánceres cuyo límite inferior está a menos de 15 cm del margen anal. También se han usado otras definiciones diversas. Estas definiciones han supuesto la inclusión en los ensayos de los cánceres que se extienden

desde los 12 cm hasta alrededor de los 20 cm desde el margen anal. Cuando se trata de decidir si debe o no administrarse radioterapia además de la cirugía, es importante conocer con precisión la tasa absoluta de fallos locoregionales que presentan los cánceres a distintas alturas respecto al margen anal.

Las cifras de supervivencia general del cáncer rectal a 5 años han mejorado lentamente a través de las décadas (1). Actualmente, la cifra de supervivencia a 5 años es de

alrededor del 60%, mientras que hace algunas décadas era del 40%. La mortalidad del cáncer rectal también ha disminuido durante las últimas décadas, a pesar de que las cifras de incidencia permanecen estables.

Entre el 10 y el 15 por ciento de todos los pacientes recién diagnosticados de cáncer rectal presentan tumores que ya han invadido órganos adyacentes que no pueden extirparse fácilmente. Estos casos se consideran fundamentalmente no resecables. Aproximadamente, el 15-20% de los pacientes ya han desarrollado metástasis a distancia (estadio IV, D de Dukes) en el momento del diagnóstico. Entre los pacientes que ya han sido sometidos a una cirugía aparentemente curativa, los dos motivos principales de evolución mortal son las metástasis ocultas a distancia, no encontradas durante la intervención, y la recurrencia locorregional. Las recurrencias locorregionales y los cánceres rectales primarios que no pueden extirparse se acompañan de intensos padecimientos para el paciente, siendo síntomas frecuentes el dolor, las hemorragias, los escapes fecales, las úlceras y las fístulas, que deterioran profundamente la calidad de vida. Las acciones emprendidas recientemente para mejorar la evolución de los cánceres rectales han eliminado más o menos el problema local (2,3), y el reto que existe en la actualidad es, además de la implantación de estas acciones en todos los hospitales, lograr disminuir el riesgo de recaída sistémica. La radioterapia desempeña un papel de primer orden en la eliminación de los fracasos locales. Esta descripción general resumirá los logros obtenidos. Se basa en recientes revisiones sistemáticas de toda la evidencia contenida en la literatura (4,5).

VALORACIÓN DE LA LITERATURA

MÉTODOS DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN

La radioterapia del cáncer rectal ha sido objeto de varias revisiones sistemáticas y de otros análisis de la experiencia acumulada (4,5). Se ha realizado una búsqueda de estas características en la literatura del año 2003 para el presente artículo. También se han incluido los informes preliminares de ensayos presentados en las principales reuniones científicas durante 2003.

En conjunto, se han identificado y analizado 27 ensayos aleatorizados que compararon la radioterapia pre y postoperatoria con la ausencia de radioterapia en pacientes con cánceres rectales considerados como resecables en primera instancia. Además, 9 ensayos aleatorizados emplearon posquirúrgicamente diversas combinaciones de quimioterapia y radioterapia, contribuyendo todos ellos al conocimiento del papel que desempeña la radio(quimio)terapia en el cáncer rectal. Además, al menos cuatro ensayos compararon la radioterapia preoperatoria con la postoperatoria (sola o con quimioterapia). Unos cuantos ensayos, la mayoría bastante recientes, evaluaron también el uso de la radio(quimio)terapia prequirúrgica en los cánceres rectales bajos para aumentar las probabilidades de conservar la función del esfínter anal.

Finalmente, también se revisan los estudios que emplearon la radioterapia preoperatoria, sola o combi-

nada con quimioterapia, en los cánceres rectales no resecables y en los casos de recurrencia local. Como son muy pocos los ensayos aleatorizados que han evaluado la radioterapia en esta situación, también se han incluido estudios prospectivos recientes identificados a través de una búsqueda en Medline.

RESULTADOS

RECURRENCIAS LOCALES DESPUÉS DE ÚNICAMENTE CIRUGÍA

En los ensayos aleatorizados que contienen un grupo tratado únicamente con cirugía, dicho grupo muestra, con pocas excepciones, tasas de recurrencia local superiores al 20 y de un 28% de media (5). Así, puede considerarse que esta cifra representa los resultados conseguidos tras un seguimiento que normalmente pasa de 5 años, después de haber empleado lo que solía ser la cirugía habitual del cáncer rectal en todo el mundo. Sin embargo, la cirugía empleada en estos ensayos no es óptima; los pacientes fueron reclutados normalmente durante los años 80, y evidencias más recientes han mostrado que pueden lograrse menos recurrencias locales si la cirugía es mejor. Las instituciones con cirujanos dedicados y bien entrenados publicaron cifras menores (6-8). La mejor eliminación lateral, tras una cuidadosa disección del plano exterior a la fascia que rodea el mesorrecto, es probablemente la responsable de estas tasas de recurrencia local marcadamente inferiores. Suele usarse el término "excisión mesorrectal total" (EMT) para describir este tipo de cirugía, incluso aunque no siempre se extirpe todo el mesorrecto en los cánceres rectales altos. La concentración de la cirugía del cáncer rectal en una unidad de cáncer colorrectal y los extensos programas de entrenamiento quirúrgico también han reducido las tasas de fracasos locales (aproximadamente, del 10-15% al cabo de 2-5 años) en poblaciones de pacientes escandinavos sin seleccionar (2,9,10). Varias publicaciones señalan la importancia que tiene el cirujano de cara al resultado final (11,12). Sólo en un ensayo aleatorizado se ha empleado la EMT en todos los pacientes, con una tasa de fracasos locales del 8% en el grupo tratado únicamente con cirugía tras un seguimiento de 2 años (13). El seguimiento ampliado revela que la tasa de recurrencias locales tras únicamente la EMT, entre los pacientes con resecciones R0 o R1, será de alrededor del 12-15% al cabo de 4-5 años (C van de Velde, *pers commun*).

Es importante preguntarse cuántos pacientes presentarán un fracaso local después de únicamente una EMT, pues así se define la magnitud de lo que la radioterapia puede añadir, aunque no hay cifras definitivas al respecto. Varios grupos (si no se cita ninguno, no se olvida ninguno) ya han publicado tasas de fracaso local muy bajas, con porcentajes muy pequeños. Además de que a veces se publican tras seguimientos más bien cortos, los resultados suelen basarse solamente en los resultados quirúrgicos favorables (p. ej., resección R0, a veces R0-1, sin perforación; cirugía curativa). Como los fracasos locales son frecuentes en los casos que se excluyen, los resultados presentados resultan tendenciosamente favorables. Para poder

reflejar adecuadamente la calidad asistencial, incluidos tanto la estadificación como el tratamiento, el denominador debe ser "todos los pacientes sometidos a cirugía con resección del tumor primario, independientemente del resultado quirúrgico". Entonces, los resultados podrán compararse, por ejemplo, con los de los ensayos aleatorizados en los que, por lo general, se llevan a cabo análisis "por intención de tratar".

RECURRENCIAS LOCALES TRAS LA CIRUGÍA Y LA RADIOTERAPIA

En la mayoría de los ensayos que comparan la radioterapia preoperatoria seguida de cirugía con la cirugía sola se han observado menores tasas de recurrencia estadísticamente significativas, así como en algunos de los ensayos que comparan las cirugías con y sin radioterapia postoperatoria. Estos ensayos han utilizado distintas pautas de radiación con distintos fraccionamientos. Entre los que emplearon la radioterapia preoperatoria, un grupo de ensayos utilizó 1-5 fracciones de 5 Gy y

otro fracciones convencionales de 1,8-2 (-2,3) Gy. En los ensayos con radioterapia postoperatoria, sólo se utilizaron fracciones convencionales (1,8-2,0 Gy). Para poder comparar las dosis, los ensayos pueden clasificarse según el modelo del tiempo cuadrático lineal (tiempo QL), que se explica en la tabla I (4, 14). Los ensayos con radioterapia preoperatoria aparecían en los meta-análisis más exhaustivos realizados hasta la fecha (4) agrupados arbitrariamente en tres grupos, con tiempos QL inferiores a 20 Gy, de entre 20 y 30 Gy, y superiores a 30 Gy (máximo 37,5). Todos los ensayos con radioterapia postoperatoria caían dentro del grupo de 30+ Gy (intervalo, 35,4-43,8 Gy).

En los ensayos preoperatorios se observó que la dosis influía sobre la tasa de fracasos locales, y la radioterapia preoperatoria parecía ser más dosis-eficiente que la postoperatoria. Esta última afirmación se confirmó en el único ensayo que comparó directamente la radioterapia preoperatoria con la postoperatoria (15) (Tabla II). Estas relaciones de dosis-respuesta, utilizando toda la evidencia disponible en la literatura, se han analizado también más extensamente (14,16).

TABLA I
RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER RECTAL RESECABLE; RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE TODOS LOS ENSAYOS ALEATORIZADOS EN QUE SE COMPARARON LAS CIRUGÍAS CON Y SIN RADIOTERAPIA PRE O POSTOPERATORIA

Autor/Año (ref.)	Grupos de tratamiento	Resultados	Conclusión/Comentarios
Colorectal Cancer Collaborative Group, 2001 (4)	Metaanálisis de 22 ensayos desde antes de 1987. 6.350 pcs. en 14 ensayos con RT preop. 2.157 pcs. en 8 ensayos con RT postop.	Tasa de muertes global reducida	La RT preop. (a BED de 30 + Gy) reduce el riesgo de fracasos locales y de muertes por cáncer rectal. Aumentan las muertes no debidas a cáncer rectal, lo que depende la técnica (Tabla IV).
	BED preop. <20 Gy	6% (SE 9) p = 0,6	El efecto sobre la supervivencia general es pues limitado. La RT preop. (a BED de 20-30 Gy) da lugar a una ligera reducción de los fracasos locales, pero no influye sobre la supervivencia. No se observan efectos significativos al utilizar dosis preop menores. La RT postop. (a BED de 35 + Gy) reduce el riesgo de fracasos locales (menos que la RT preop.), pero no influye sobre la supervivencia.
	20-30 Gy	1% (5) p = 0,9	
	30+ Gy	10% (5) p = 0,04	
	, todos	6% (3) p = 0,09	
	Postop. todos (35+ Gy)	5% (6) p = 0,4	
	BED preop. <20 Gy	11% (11) p = 0,3	
	20-30 Gy	1% (6) p = 0,9	
	30+ Gy	22% (5) p = 0,00002	
	, todos	13% (4) p = 0,0006	
	Postop. todos (35+ Gy)	9% (7) p = 0,2	
	BED preop. <20 Gy	-20% (29) p = 0,05	
20-30 Gy	24% (15) p = 0,10		
30+ Gy	57% (7) p <0,00001		
, todos	46% (6) p <0,00001		
Postop. todos (35+ Gy)	37% (10) p = 0,00002		
BED preop. <20 Gy	-5% (16) p = 0,8		
20-30 Gy	-1% (10) p = 0,9		
30+ Gy	-37% (12) p = 0,001		
, todos	-15% (7) p = 0,02		
Postop. todos (35+ Gy)	-12% (14) p = 0,1		

BED: dosis biológica efectiva. Calculada como $QL = n \cdot d \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \frac{d}{\alpha} (T - T_k)$, donde n = número de fracciones, d =

dosis (Gy) por fracción, α/β = el cociente cuadrático lineal común (establecido en 10 Gy), γ/α = índice de reparación (establecido en 0,6 Gy/día), T = tiempo total de tratamiento (días) y T_k = tiempo de retardo inicial (días, establecido en 7 días). La elección de coeficientes refleja efectos agudos. Pcs: pacientes; RT: radioterapia; SE: error estándar. Modificado de (5), con la autorización de Taylor & Francis.

TABLA II

Auton/Año (ref.)	Grupos de tratamiento	Población de pacientes	Resultados	Conclusión/Comentarios
Uppsala 1993 (15)	A: RT preop. (5 x 5,1 Gy, BED 37,8) + cirugía B: Cirugía + RT postop. (25 x 2 Gy, BED 52,2) para estadios II+III	1980-1985 A: 236 pcs B: 235 pcs	Tasa de fracasos locales a 5 a. A: 13%, B: 22%, p = 0,02 Sin aumento de mortalidad postop Sin diferencias de supervivencia Riesgo de ileo a 10 a. Cirugía sola 6% RT preop. + surg 5% Cirugía + RT postop. 11%, p = 0,01	La RT preop. a corto plazo es más eficiente para reducir los fracasos locales que la RT postop. convencional, y menos tóxica. La RT preop. (3 haces) no aumenta la mortalidad postop.
EMT 2001 (13,35)	A: EMT sola B: RT preop. RT (5 x 5 Gy, BED 37,5) + EMT	1996-1999 1805/1861 elegibles A: 937 pcs B: 924 pcs	Tasa de fracasos locales a 2 a. A: 8,2%, B: 2,4%, p < 0,001 Supervivencia global a 2 a. A+B 82% p = 0,8 Sin aumento de la mortalidad postop.	La RT preop. a corto plazo reduce el riesgo de fracaso local también con la EMT. La reducción relativa parece ser mayor con la EMT (71%) que con la cirugía no estandarizada (ver Tabla II y Figura 1)
Bosset (23) 2001	A: RT postop. de pelvis sólo (50 Gy/25 fr) B: RT postop. de pelvis (50 Gy), ganglios paraaórticos + hígado (25 Gy/19 fr)	1983-1992 451/484 elegibles A: 229 pcs B: 222 pcs	Supervivencia sin enfermedad y global a 10 a. Similar Tasa de fracasos locales a 10 a. 30% ambos grupos	La RT preop. (3 ó 4 haces) no aumenta la mortalidad postop. La RT postop. a dosis bajas RT para volúmen extendido no mejora la supervivencia
Lyon 1999 (55, 56)	A: RT 13 x 3 Gy, cirugía tras 2 semanas B: misma RT, cirugía tras 6-8	1991-1995 201/210 elegibles A: 99 pcs B: 102 pcs	Intervención para conservar el esfínter A: 68%, B: 76% ns No se detectaron otras diferencias	Se observan reducciones del estadio tras intervalos largos, pero el ensayo no aporta pruebas a favor de más intervenciones de conservación del esfínter. Sin diferencias de tasas de fracasos locales, ni de supervivencia
Polaco (59)	A: RT 5 x 5 Gy, cirugía inmediata B: RTQT (28 x 1,8 Gy)	1999-2002 A: 155 pcs B: 157 pcs	Intervención para conservar el esfínter A: 61%, B: 58% ns	Se observan reducciones del estadio, pero sin mayor tasa de conservación del esfínter. La pauta 5 x 5 Gy fue menos tóxica
Alemán (Sauer, pers commun) 2003	A: RTQT preop. (28 X 1,8 Gy) B: RTQT postop. (31 x 1,8 Gy)	1994-2003 799/823 elegibles A: 405 pcs B: 394 pcs	Tasa de fracasos locales a 5 a. A: 6%, B: 12%, p = 0,006 Intervención conservadora de esfínter en un subgrupo (n = 194, A 109 pcs, B 85 pcs) A: 39%, B: 20%	Sólo resultados preliminares en subgrupos. En un subgrupo pequeño en que "se precisó RAP" antes de la aleatorización, la tasa de conservación de esfínteres aumenta. En conjunto, la RTQT preop. es menos tóxica y más eficaz (menos recurrencias locales) que la RTQT postop.

BED: dosis efectiva biológica. Para el cálculo, ver la Tabla I; QT: quimioterapia; fr: fracciones; pcs: pacientes; RT: radioterapia; EMT: excisión mesorrectal total; a.: año(s).

En los ensayos que formaban parte de los metaanálisis (4,17,18), la cirugía no fue estandarizada. Sin embargo, sí lo fue en un gran ensayo de colaboración que se inició en 1996 (13). Este ensayo mostró que la tasa de fracasos locales se reducía con la radioterapia y la EMT (Tabla II). En realidad, la reducción relativa de las tasas de fracasos locales fue mayor en el ensayo de la EMT (alrededor del 70%) que en los ensayos anteriores que habían utilizado la pauta preoperatoria de 5 x 5 Gy (50-60%) (19,20). Así, las menores tasas de fracasos locales observadas en todos los ensayos anteriores en los grupos con radiación más cirugía no se deben a la compensación de una cirugía de baja calidad. Lo cierto es más bien lo contrario, es decir, que la radioterapia potencia relativamente más a la "buena cirugía", la que se deja atrás depósitos más pequeños y menos cuantiosos, que a la cirugía antigua habitual (21).

Importancia del fraccionamiento de la radiación

En los ensayos preoperatorios se han utilizado fraccionamientos convencionales (10-20 fracciones de alrededor de 2 Gy) o unas pocas fracciones (generalmente 5) de 5 Gy. Con ambas pautas se observó una reducción de las tasas de fracasos locales. Ningún ensayo ha comparado directamente las dos pautas de fraccionamiento, por lo que no puede deducirse de la literatura si una es superior a la otra para reducir los fracasos locales. En el ensayo que comparó la radioterapia preoperatoria con la postoperatoria se emplearon distintas pautas (15) (Tabla II). Por lo tanto, la importancia relativa del fraccionamiento no puede evaluarse. Además de sobre la actividad antitumoral, las dos formas de fraccionamiento poseen distintas ventajas e inconvenientes en relación con la toxicidad sobre el tejido normal y los costes (22).

SUPERVIVENCIA TRAS LA CIRUGÍA Y LA RADIOTERAPIA

En los meta-análisis de los ensayos de radioterapia preoperatoria, la supervivencia general fue mejor entre los pacientes que se aleatorizaron en el grupo con radioterapia (4,17) (Tabla I). Cuando se analizó la mortalidad por cáncer rectal en los ensayos preoperatorios, se observó una mejoría estadísticamente muy significativa. En el ensayo de la EMT (13), el seguimiento es aún muy corto como para permitir un análisis de supervivencia con sentido (Tabla II). Sin embargo, es posible que la reducción absoluta de las tasas de fracasos locales con la EMT (alrededor de 8-10 unidades de porcentaje, o de un 12-15% a un 4-6% al cabo de 4-5 años) no suponga un aumento de supervivencia general en el ensayo, mientras que esto sí se observó, por ejemplo, en el *Swedish Rectal Cancer Trial* (SRCT), donde la reducción absoluta fue de 16 unidades de porcentaje (de un 27 a un 11% al cabo de 5 años) (20).

Por sí sola, la radioterapia postoperatoria no ha mejorado la supervivencia global del cáncer rectal en ninguno de los ensayos, ni en los metaanálisis (4) (Tabla I). La reducción absoluta de las tasas de fracasos locales

(alrededor de 8 unidades porcentuales, o del 28 al 20%) es demasiado pequeña como para suponer una ganancia de supervivencia, teniendo en cuenta el número de pacientes incluidos en los ensayos. La adición de la irradiación a dosis bajas de los ganglios paraaórticos y el hígado no mejoró la supervivencia en uno de los ensayos (23) (Tabla II). En algunos ensayos postoperatorios se ha comunicado una ganancia de supervivencia, pero sólo cuando la radioterapia se combinó con la quimioterapia (24-26) (Tabla III). La quimiorradioterapia postoperatoria combinada se ha considerado también el tratamiento estándar en EE.UU. durante más de una década (27). A causa de las distintas maneras en que se administraron la quimioterapia y la radioterapia en los diferentes ensayos, junto con el aumento de supervivencia observado en un ensayo para la quimioterapia sola (28) y los resultados negativos de dos ensayos recientes (29,30) (Tabla III), resulta imposible esclarecer la importancia relativa que tiene ninguna de estas modalidades por sí solas, ni ninguna de sus combinaciones concretas, de cara a una mayor supervivencia. La infusión continua de 5-fluorouracilo parece mejor que los bolos intermitentes durante la radioterapia (31), y el metil-CCNU no mejora la eficacia, sino que sólo añade toxicidad (32). Una publicación reciente indica que retrasar el comienzo de la radioquimioterapia empeora los resultados (33).

TOXICIDAD DE LA RADIOTERAPIA PREOPERATORIA Y POSTOPERATORIA

El equilibrio entre los efectos favorables que el tratamiento (neo)adyuvante tiene para algunos pacientes y los efectos potencialmente negativos que supone para todos, ha sido objeto de gran preocupación y de numerosas revisiones. En los ensayos sobre el cáncer rectal, la mayor preocupación ha sido el aumento de la morbilidad postoperatoria a causa de la radioterapia preoperatoria. También se han observado otros efectos agudos y tardíos de la radioterapia tanto pre como postoperatoria, que son el tema de varios estudios clínicos y experimentales y objeto de varias revisiones. Esta publicación sólo describirá la influencia que ejerce la radioterapia preoperatoria sobre la mortalidad postoperatoria (Tabla IV), y la influencia de la radioterapia pre y postoperatoria sobre las muertes por cáncer colorrectal, según los resultados de un metaanálisis (4) (Tabla I). También se describirá brevemente lo que se conoce, aún de forma limitada, sobre los efectos tardíos.

INFLUENCIA SOBRE LA MORTALIDAD POSTOPERATORIA

En los ensayos que utilizan la radioterapia preoperatoria con fraccionamiento convencional, o una sola fracción de 5 Gy, no se observa ningún aumento de la mortalidad. Los resultados de los ensayos que utilizan 3-5 fracciones de 5 Gy se muestran en la tabla IV. Se observó un aumento de la mortalidad postoperatoria en los dos ensayos en que se emplearon dos haces antero-poste-

TABLA III

RADIOTERAPIA, QUIMIOTERAPIA O RADIOQUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA; RESULTADOS DE ENSAYOS ALEATORIZADOS SOBRE CÁNCERES RECTALES EN ESTADIOS II + III (LOS ENSAYOS QUE SÓLO COMPARAN DOS PAUTAS DE RTQT NO SE INCLUYEN EN LA TABLA)

Autor/Año (ref.) ⁽¹⁾	Grupos de tratamiento	Población de pacientes	Resultados	Conclusión/Comentarios
GITSG 7175 1985 (24)	A: cirugía sola B: cir + RT 40-48 Gy C: cir + QT (MF) D: cir + RT + 5-FU + QT (MF)	1975-1980 202/227 elegibles A: 58 pcs B: 50 pcs C: 48 pcs D: 46 pcs	Tasa de fracasos locales a 5 a. A: 24%, B: 20%, C: 27%, D: 11% ns Supervivencia global a 6 a. A: 28%, B: 43%, C: 43%, D: 57% p = 0,05	Ensayo pequeño, interrumpido antes de tiempo, respalda las ventajas de la RTQT postop. Se vio un aumento de toxicidad aguda
NCCTG 794751 1991 (25,63)	A: RT 45 Gy ± potenc. de 5,4 Gy B: RT + 5-FU + QT (MF)	1980-1986 204/209 elegibles A: 100 pcs B: 104 pcs	Tasa de fracasos locales a 5 a. A: 25%, B: 14% p = 0,04 Supervivencia global a 5 a. A: 47%, B: 58% p = 0,04	Respalda las ventajas de la RTQT sobre la RT sola. Mayor toxicidad aguda, especialmente diarrea (grado 3-4, 22% vs 4%, p = 0,001)
NSABP-R01 1988 (28)	A: cirugía sola B: cir + RT 46,5 Gy C: cir + QT (MOF)	1977-1986 555/574 elegibles A: 185 pcs B: 184 pcs C: 187 pcs	Tasa de fracasos locales a 5 a. A: 25%, B: 16%, C: 21% ns Supervivencia global a 5 a. A: 43%, B: 41%, C: 53% p = 0,05	No se vieron ventajas de la RT postop. Ventaja de supervivencia con QT sola, poniendo en entredicho los resultados del ensayo GITSG 7175. La ventaja se limitó a los varones
ECOG-EST 1991 (64)	A: RT B: QT (MF) C: RT + QT	1986-? 248 elegibles 237 evaluables	Supervivencia global A: 46%, B: 47%, C: 50% ns	Comunicado sólo como abstract. Sin QT concomitante. No aporta evidencias de ventajas de supervivencia
Tveit 1997 (26)	A: cirugía sola B: cir + RT + 5-FU	1987-1991 A: 72 pcs B: 72 pcs	Tasa de fracasos locales A: 32%, B: 11% p = 0,01 Supervivencia global A: 49%, B: 63% p = 0,05	Ensayo pequeño, pero respalda las ventajas de la RTQT concomitante sin QT prolongada
Cañero 2000 (29)	A: RT 50 Gy B: QT x 1 + RT + QT x 5 (5-FU + levamisol)	1992-1998 A: 108 pcs B: 110 pcs	Tasa de fracasos locales A: 15%, B: 21% ns Supervivencia proyectada a 5 a. A: 56%, B: 39% ns	No se vieron beneficios al añadir QT a la RT postop. Mayor toxicidad aguda, con enteritis sig. más grave (p = 0,03)
NSABP-R02 2000 (30)	A: QT (MOF o FLv) B: QT+RT 45 Gy + potenc. 5,4 Gy + 5-FU + QT	1987-1992 694/742 elegibles A: 348 pcs B: 356 pcs	Tasa de fallos locales inicial a 8 a. A: 14%, B: 8%, p = 0,02 Supervivencia global a 8 a. A = B: 58%, p = 0,9	La RT con QT reduce las tasas de fracasos locales pero no mejora la supervivencia

QT: quimioterapia; FLv: 5-FU + leucovorina; MF: metil-CCNU + vincristina + 5-FU; MOF: metil-CCNU + vincristina + 5-FU; pcs: pacientes; RT: radioterapia; RTQT: radioquimioterapia; cir: cirugía. Modificada con autorización de la Oxford University Press (65).

TABLA IV

VOLÚMENES DE RADIOTERAPIA EN ENSAYOS ALEATORIZADOS CON 5 X 5 Gy, Y MORTALIDAD POSTOPERATORIA

<i>Volumen</i>	<i>Estocolmo I (19)</i> <i>L2 medio</i> <i>2 haces</i>	<i>Uppsala (15)</i> <i>L3 medio</i> <i>3 haces</i>	<i>SRCT (20)</i> <i>L4 medio</i> <i>3/4 haces</i>	<i>Stockholm II (66)</i> <i>(como SRCT, pero</i> <i>sin protecciones)</i>	<i>EMT (35)</i> <i>L5 medio</i> <i>3/4 haces</i>
PTV (L)	1,5	1,2-1,4	1,3	1,3	1,0-1,2
TV 95% (L)	5,6	2,1-2,4	2,1	2,5	1,6-1,9
TV 95%intestino (L)	1,8	0,5	0,4	0,5	0,3
Energía impartida (J)	310	210-250	190	270	140-170
Aumento de mortalidad postop.	Sí	No	No	Tendencia	No

L2-5 = límite del haz superior en vértebras lumbares 2-5; PTV = volumen objetivo planificado; TV = volumen tratado. La variabilidad de los volúmenes observados en dos ensayos depende de si se incluyó o no el canal anal en la diana. Ver también (34). Modificada con autorización de Oxford University Press (65).

riores (AP-PA), pero no en ninguno de los otros. Así pues, parece que existe correlación entre el volumen de radiación y la influencia sobre el curso postoperatorio. Esto se ha analizado separadamente en un estudio modelo (34). El hallazgo es en cierto modo trivial y no es exclusivo de los ensayos sobre cáncer rectal, pero ha creado mucha incertidumbre a la hora de interpretar los datos arrojados por estos ensayos.

En el ensayo de la EMT, no hubo ningún aumento general de la mortalidad postoperatoria. Sin embargo, en un análisis de subgrupos (35), se observó un incremento entre los pacientes ancianos operados al cabo de más de 10 días de la primera fracción de radiación de 5 Gy. El intervalo recomendado fue de 7-10 días. Se desconoce si este hallazgo es cierto o no. También se observó que las pautas de 5 x 5 Gy producían una mayor toxicidad, en el ensayo de Estocolmo (19) (T Fokstuen, *pers commun*) y en un hospital escocés (36,37), cuando el retraso era mayor de 10 días.

En el metaanálisis (sin incluir el ensayo de EMT) que estudia los datos de cada paciente (4), se observó un aumento estadísticamente significativo de las muertes ajenas al cáncer rectal en el grupo con irradiación preoperatoria (Tabla I). Se limita al primer año después de la aleatorización y se explica, probablemente, por el aumento de las muertes posquirúrgicas que se observa en algunos ensayos. También se observó un aumento de las muertes ajenas al cáncer rectal en los ensayos postoperatorios, aunque sin significación estadística.

INFLUENCIA SOBRE LA TOXICIDAD TARDÍA

Varios ensayos han comunicado que la función esfinteriana de los pacientes operados mediante resección anterior baja es peor entre los irradiados posquirúrgicamente (38-41) y prequirúrgicamente (42) que entre los no irradiados. La importancia de la inclusión del canal anal en el volumen diana, como solía ser también el caso con los tumores situados en zonas más altas del recto, se desconoce. Tampoco se conoce la evolución a largo plazo después de aplicar radioquimioterapia a los esfínteres (ver también más abajo).

Se ha observado un mayor riesgo de íleo posquirúrgico en los ensayos en que se irradian grandes volúmenes

de intestino delgado, ya sea en el preoperatorio (43) o en el postoperatorio (44,45), pero no cuando los volúmenes irradiados son menores (15,43,44).

LA RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER RECTAL NO RESECABLE

No existe ninguna definición uniforme de lo que es la no-resecabilidad. Las invasiones de órganos o tejidos que no pueden resecarse fácilmente, como la base de la vejiga o la pelvis ósea, y los tumores muy grandes e inmóviles normalmente indican no-resecabilidad, aunque algunos opinarían que podría hacerse una resección radical mediante un abordaje quirúrgico multidisciplinario. La resonancia magnética (RM) facilita la evaluación de las posibles invasiones (46), pero no se ha empleado en los ensayos. En el futuro, la RM y otras técnicas de imagen dividirán probablemente a los enfermos de cáncer rectal en grupos pronósticos, que serán candidatos a distintos tratamientos preoperatorios.

En ningún ensayo aleatorizado se ha comparado la radioterapia preoperatoria, destinada a hacer que el tumor resulte resecable al esterilizar la invasión tumoral, con otros planteamientos terapéuticos, incluidos los intentos de cirugía ampliada. En los ensayos en que se administró radioterapia o radioquimioterapia preoperatoria a lo largo de 4-5 semanas, se observaron regresiones tumorales notables, incluso completas, y supervivencias a largo plazo sin enfermedad. Así, sólo existen evidencias indirectas de que la radio(quimio)terapia preoperatoria aumente las probabilidades de que se produzca una resección radical o la curación. Si no puede controlarse el crecimiento tumoral en la pelvis, los pacientes sufren dolores intensos y otros síntomas, y la mediana de supervivencia es de unos 8-10 meses.

Numerosos ensayos han comunicado que la radio(quimio)terapia preoperatoria permite la resección radical en el 40-80% de los pacientes, y que el 20-30% sobreviven a largo plazo (5). Cuatro de estos ensayos han comparado de forma aleatorizada la radioterapia sola con la radioterapia más 5-fluorouracilo (47-50) (Tabla V). Estos ensayos, todos ellos pequeños y a veces de metodología defectuosa, no aportan en conjunto ninguna prueba a favor de que la radioquimioterapia

TABLA V
RADIOTERAPIA SOLA COMPARADA CON RADIOTERAPIA MÁS QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER RECTAL NO RESECABLE.
RESULTADOS DE ENSAYOS ALEATORIZADOS

Autor/Año (ref.)	Grupos de tratamiento	Población de pacientes	Resultados	Conclusión/Comentarios
Moertel 1969 (47)	A: RT 35–40 Gy + placebo B: RT 35–40 Gy + 5-FU	A: 33 pcs B: 32 pcs	Supervivencia media, meses A: 17%, B: 25%, p <0,05 Supervivencia a 3 a. A: 9%, B: 19%, ns	Colon y recto juntos (el estudio también contó con pes con cáncer gástrico y pancreático). En este estudio se interpretó enseguida que la RTQT (3 días de 5-FU) era superior a la RT sola
Rominger 1985 (48)	A: RT 45–51 Gy + potenc. B: misma RT + 5-FU + QT de mantenimiento	129/147 evaluables A: 65 pcs B: 64 pcs	Supervivencia a 2 a. A: 36%, B: 44%, ns Sin diferencias en el patrón de fallos Más complicaciones en B	Sin diferencias entre RTQT y RT, mayor riesgo de complicaciones
Overgaard 1993 (49)	A: RT 50 Gy + potenc. B: misma RT + 5-FU semanal	A: 29 pcs B: 30 pcs	Supervivencia a 3 a. A: 7%, B: 16%, ns Toxicidad aguda A: 13%, B: 33%, p = 0,07	Efecto paliativo significativo en 73%, sin diferencias entre grupos, excepto más toxicidad con RTQT
Frykholm 2001 (50)	A: RT 46 Gy B: RT 40 Gy ciclo partido + metotrexato + 5-FU + leucovorina	A: 36 pcs B: 34 pcs	LFS a 5 a A: 38%, B: 66%, p = 0,03 OS a 5 a. A: 18%, B: 29%, p = 0,3	Respalda en cierta medida que la RTQT es superior a la RT, pero no empleó la misma pauta de RT en los dos brazos

5-FU: 5-fluorouracilo; LFS: supervivencia libre de fracaso local; OS: supervivencia global; pcs: pacientes; RT: radioterapia; RTQT: radioquimioterapia; a.: años. Modificada con autorización de Oxford University Press (65).

sea mejor que la radioterapia sola. Otros estudios con enfermos de cáncer localmente irresecable (o localmente recurrente) son ensayos en fase I o II –generalmente han explorado alguna combinación de quimioterapia y radioterapia– o ensayos en fase III que comparan dos pautas de quimiorradiación. No se han revisado aquí los datos de cada uno de estos ensayos, ya que, debido a su diseño, no aportan nueva información sobre si la radioquimioterapia es mejor que la radioterapia sola, o si una combinación es mejor que otra. Es posible que la selección de los pacientes sea tan importante de cara a los resultados del tratamiento como la pauta concreta que se ensaye. En los ensayos publicados más recientemente, que exploran todas las combinaciones de nuevos citostáticos con radioterapia, la mejora de los métodos de estadificación ha supuesto normalmente la inclusión de los tumores menos avanzados a nivel local. Así, este desplazamiento del estadio podría ser uno de los motivos por los que se observan resultados aparentemente favorables en los ensayos recientes (51-54). Únicamente los ensayos aleatorizados pueden demostrar que una pauta combinada es mejor que otra más simple o que la radioterapia sola.

MAYOR CONSERVACIÓN DEL ESFÍNTER EN LOS CÁNCERES RECTALES BAJOS

Durante la pasada década, la radio(quimio)terapia preoperatoria de un tumor considerado resecable no sólo se indicaba para reducir las tasas de fracasos locales, sino también para facilitar la conservación del esfínter, al disminuir el tamaño del tumor. Esto se ha atribuido con frecuencia a un efecto de reducción del estadio por parte de la terapia preoperatoria, aunque este término es inexacto, ya que lo importante no es que disminuya el estadio, sino el tamaño. Lo apropiado, entonces, sería de hablar de reducción del tamaño. Actualmente, no existe ninguna evidencia firme de que los procedimientos de conservación del esfínter vayan a ser posibles más frecuentemente tras el tratamiento preoperatorio, ni de que ello vaya a mejorar la calidad de vida. En un estudio aleatorizado de la cronología de la cirugía después de la RT preoperatoria se observaron ligeramente más procedimientos de conservación del esfínter en el grupo con intervalo largo, que permitía reducir el tamaño (55, 56) (Tabla II). También se observaron ligeramente más procedimientos de conservación del esfínter en un ensayo R-03 NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel*) interrumpido antes de tiempo, en el que se comparaba la radioquimioterapia preoperatoria con la postoperatoria (48 frente a 39%; no se especifica el nivel de significación) (57). El tratamiento preoperatorio tendría a ser más tóxico que el postoperatorio (toxicidad de grado 4/5, 34 frente a 24%, $p = 0,07$). Un gran ensayo alemán en el que se incluía un total de 823 pacientes contó con un diseño parecido (58). La terapia neoadyuvante se toleró bien en este ensayo, sin que aumentara el riesgo de morbilidad durante el postoperatorio. Actualmente sólo se han publicado, en reuniones científicas, resultados preliminares respecto a la conser-

vación del esfínter. Muestran que, en el subgrupo de pacientes en que se consideró necesaria una resección abdomino-perineal (194 pacientes, 19% de los incluidos), la radioquimioterapia preoperatoria aumentó la tasa de conservaciones esfinterianas del 20 al 39% (Tabla II) (R. Sauer y cols., *pers. commun*). Finalmente, un ensayo polaco comparó la radioterapia de ciclo corto (25 Gy en una semana) con la cirugía inmediata, y la radioquimioterapia hasta 50 Gy con la cirugía retardada en el grupo de pacientes en que, en teoría, la reducción del tamaño del tumor podía facilitar un procedimiento de conservación del esfínter (59). Los porcentajes de procedimientos de conservación del esfínter fueron los mismos en ambos grupos (Tabla II).

Además de estos ensayos aleatorizados, se han publicado numerosos ensayos en fase II (5,60). Todos los ensayos afirman que, tras el ciclo prolongado de radioquimioterapia preoperatoria, pudieron realizarse más intervenciones restauradoras de lo que cabría haber esperado en ausencia de dicho tratamiento preoperatorio o si sólo se hubiera administrado radioterapia. Sin una aleatorización no pueden sacarse estas conclusiones, y tampoco se detallan los resultados de los tratamientos. La función anal a largo plazo se ha analizado en muy pocas ocasiones. En un grupo de 18 pacientes con cáncer rectal primario o recurrente localmente avanzado, tratado con quimiorradioterapia y radioterapia intraoperatoria, el resultado funcional fue generalmente malo al cabo de una mediana de 24 meses tras la cirugía (61).

CONCLUSIONES Y COMENTARIOS

Los resultados de la cirugía del cáncer rectal han mejorado durante la última década. Los hechos en que se basa esta conclusión son bastante sólidos, incluso no habiéndose comprobado en ensayos aleatorizados el concepto de EMT. Es probable que las tasas de fracasos locales tras 5 años de seguimiento hayan decrecido desde más de un 30% hasta un 12-15% en los hospitales que han adoptado el concepto de EMT. En algunas series se han comunicado tasas de fracasos locales menores, pero sólo en los subgrupos de pacientes con resultados quirúrgicos favorables. Las tasas de fracasos locales deben evaluarse para todos los pacientes candidatos a resección, o al menos para todos los pacientes sometidos a resección, independientemente del resultado quirúrgico.

La radioterapia preoperatoria a dosis efectivas biológicas superiores a 30 Gy reduce el riesgo relativo de fracasos locales en más de un 50% (50-70%). La radioterapia postoperatoria disminuye el riesgo en un 30-40%, a dosis que habitualmente son más altas que las utilizadas de manera preoperatoria. Así pues, la radioterapia preoperatoria es más efectiva que la postoperatoria.

Existen evidencias de que la radioterapia preoperatoria reduce significativamente la tasa de fracasos locales (del 8 al 2% a los 2 años o de alrededor del 12-15% al 4-6% al cabo de 4-5 años) también con la EMT. En consecuencia, la radioterapia no supone una compensación de

la cirugía subóptima. En vez de eso, la eficacia relativa de la radioterapia preoperatoria es mayor con la EMT que con las cirugías en que es más probable dejarse atrás depósitos de células tumorales (21). Existen sólidas evidencias de que la radioterapia preoperatoria mejora la supervivencia (en aproximadamente un 10%), pero no de que lo haga la radioterapia postoperatoria. Aún no se dispone de evidencias sobre una mayor supervivencia con la EMT y la ganancia podría ser limitada, ya que el incremento de ganancia es limitado. Existen indicios de que la supervivencia se prolonga cuando se combina la radioterapia postoperatoria con una quimioterapia concomitante. La importancia del tratamiento adyuvante con quimioterapia o radioterapia combinada con quimioterapia de cara a la supervivencia es difícil de evaluar, pues los resultados de los ensayos son parcialmente conflictivos.

En los ensayos preoperatorios se han empleado varias pautas de radioterapia. En ausencia de ensayos aleatorizados que comparen las distintas pautas, es imposible definir cuál es la óptima. En los ensayos aleatorizados, la experiencia más amplia consiste en una pauta de corta duración (5 x 5 Gy en una semana, con cirugía a la semana siguiente). Postoperatoriamente, parece como si la eficacia de la radioterapia aumentase al combinarse una quimioterapia concomitante, pero esta conclusión se basa en ensayos pequeños y parcialmente conflictivos. La combinación de radioterapia y quimioterapia no se ha evaluado suficientemente en el preoperatorio, aunque se están llevando a cabo ensayos al respecto. Los resultados preliminares de algunos de estos ensayos revelan que la quimiorradioterapia preoperatoria es más eficaz y menos tóxica que la quimiorradioterapia postoperatoria.

La RT preoperatoria puede administrarse con baja toxicidad. En algunos ensayos preoperatorios, en que se irradiaron grandes volúmenes por haberse empleado técnicas subóptimas, se observaron toxicidades elevadas e inaceptables en términos de aumento de la mortalidad postoperatoria y de la tasa de muertes de origen no colorrectal durante el primer año. La RT postoperatoria también puede administrarse con una toxicidad aceptable. Las consecuencias a largo plazo de la radioterapia parecen limitadas con las técnicas de irradiación apropiadas, aunque se han estudiado menos. Antes de poder sacar conclusiones firmes, se necesitan seguimientos más prolongados.

La radioterapia preoperatoria –preferiblemente preoperatoria, por ser más efectiva– se recomienda rutinariamente para la mayoría de los pacientes con cáncer rectal, ya que puede reducir sustancialmente el riesgo de fracaso local y aumentar la supervivencia. No se sabe exactamente si los grupos de pacientes con riesgo de fracaso local muy bajo podrían quedar exentos de radioterapia, aunque la ecografía endoscópica y, especialmente, la RMN parecen muy prometedoras como herramientas de selección.

En un tumor en principio no resecable, la radioterapia preoperatoria puede inducir la regresión tumoral, permitiendo una posterior cirugía radical. Este tratamiento se indica rutinariamente, pues se basa en claras evidencias procedentes de muchos estudios observacionales. No está claro si la radioquimioterapia es más eficiente que la radioterapia sola en los tumores no resecables, ya que los resultados de cuatro pequeños ensayos aleatorizados son parcialmente conflictivos. Es de esperar que los resultados de unos ensayos recientemente clausurados solucionen la cuestión.

La radioterapia preoperatoria, con frecuencia combinada con quimioterapia, se ha utilizado para aumentar las probabilidades de la cirugía conservadora del esfínter en los tumores de situación baja. La literatura no es concluyente respecto a la frecuencia con que esto ocurre y a la función anal a largo plazo, pero se están llevando a cabo varios ensayos aleatorizados que esclarecerán no sólo si la (quimio-)radiación prolongada va a facilitar los procedimientos de conservación del esfínter, sino también si dará lugar a un resultado favorable a largo plazo. Si un tumor está situado en el recto tan distalmente que se necesita reducir su tamaño para poder realizar una intervención restauradora, los esfínteres deben incluirse dentro del objetivo a irradiar.

Las expresiones expresadas más arriba sobre la importancia que tiene combinar la radioterapia con la quimioterapia –antes con 5-fluorouracilo solo, ahora con otros fármacos o combinaciones de fármacos– para mejorar la resecabilidad en sí o como procedimiento conservador del esfínter, no coinciden exactamente con las expresadas en varias publicaciones (de nuevo, no se cita ninguna). Mi opinión no es la de un purista sino más bien la contraria, ya que creo firmemente en las combinaciones de fármacos y radiaciones (62). Los dos motivos principales de mi escepticismo son, en primer lugar, que los nuevos métodos de estadificación han exagerado lo que normalmente se denomina cáncer rectal “localmente avanzado”, y en segundo lugar, que los resultados inmediatos más favorables se consiguen con pautas más tóxicas –aunque “tolerables”–, cuya toxicidad a largo plazo se desconoce prácticamente. Sospecho que, a largo plazo, la función anal de muchos de estos pacientes será mala.

CORRESPONDENCIA:

Bengt Glimelius

Dept. of Oncology, Radiology and Clinical

Immunology University Hospital

SE-751 85 Uppsala, Suecia

Teléfono: +46 18 611 55 13 - Fax: + 46 18 611 10 27

e-mail: bengt.glimelius@onkologi.uu.se

BIBLIOGRAFÍA

1. Talbäck M, Stenbeck M, Rosén M, et al. Cancer survival in Sweden. *Acta Oncol* 2003; 42: 637-59.
2. Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L. Changing strategy for rectal cancer is associated with improved outcome. *Br J Surg* 1999; 86: 379-84.
3. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000; 356: 93-6.
4. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant therapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358: 1291-304.
5. Glimelius B, Grönberg H, Järhult J, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol* 2003; 42: 476-92.
6. Enker WE. Total mesorectal excision - the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med* 1997; 29: 127-33.
7. MacFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 341: 457-60.
8. Havenga K, Enker WE, Norstein J, et al. Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 368-74.
9. Lehander Martling A, Holm T, Rutqvist L-E, et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. *Lancet* 2000; 356: 93-6.
10. Wibe A, Moller B, Norstein J, et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer--implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 857-66.
11. Martling A, Cedermark B, Johansson H, et al. The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1008-13.
12. Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, et al. Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 157-67.
13. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy in combination with total mesorectal excision improves local control in resectable rectal cancer. Report from a multicenter randomized trial. For the Dutch Colo Rectal Cancer Group and other cooperative investigators. *New Engl J Med* 2001; 345: 638-46.
14. Glimelius B, Isacson U, Jung B, et al. Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: evidence for a dose-response effect favouring preoperative treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 281-7.
15. Frykholm G, Glimelius B, Pahlman L. Pre- or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 564-72.
16. Suwinski R, Taylor JMG, Withers HR. Rapid growth of microscopic rectal cancer as a determinant of response to preoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 943-51.
17. Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1008-15.
18. Munro AJ, Bentley AHM. Adjuvant radiotherapy in operable rectal cancer: a systematic review. *Sem Colon & Rectal Surg* 2002; 13: 31-42.
19. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1990; 66: 49-55.
20. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987.
21. Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal cancer - more to learn? *Radiother Oncol* 2001; 61: 1-5.
22. Dahlberg M, Pahlman L, Glimelius B. Cost-effectiveness of preoperative radiotherapy in rectal cancer. Results from the Swedish Rectal Cancer Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 654-60.
23. 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* 2001; 61: 7-13.
24. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *New Engl J Med* 1985; 312: 1465-72.
25. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal cancer. *New Engl J Med* 1991; 324: 709-15.
26. 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* 1997; 84: 1130-5.
27. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50.
28. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: Results from NSABP Protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 21-9.
29. Cafiero F, Gipponi M, Peressini A, et al. Preliminary analysis of a randomized clinical trial of adjuvant postoperative RT vs. postoperative RT plus 5-FU and levamisole in patients with TNM stage II-III resectable rectal cancer. *J Surg Oncol* 2000; 75: 80-8.
30. Wolmark N, Wieand HS, 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* 2000; 92: 388-96.
31. 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 Engl J Med* 1994; 331: 502-7.
32. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. *J Clin Oncol* 1992; 10: 549-57.
33. Lee J-H, Lee J-H, Ahn J-H, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: A preliminary report. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1751-8.
34. Frykholm-Jansson G, Isacson U, Sintom K, et al. Preoperative radiotherapy in rectal carcinoma - aspects of adverse effects and radiation technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 1039-48.
35. Marijnen CAM, Kapiteijn E, van de Velde CJ, 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* 2002; 3: 817-25.
36. Hartley A, Giridharan S, Gray L, et al. Retrospective study of acute toxicity following short-course preoperative radiotherapy. *Br J Surg* 2002; 89: 889-95.
37. Hartley A, Giridharan S, Srihari N, et al. Impaired postoperative neutrophil leucocytosis and acute complications following short course preoperative radiotherapy for operable rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 155-7.
38. Kollmorgen CF, Meagher AP, Wolff BG, et al. The long-term effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function. *Ann Surg* 1994; 220: 676-82.
39. Lewis WG, Williamson MER, Stephenson BM, et al. Potential disadvantages of postoperative adjuvant radiotherapy after anterior resection for rectal cancer: a pilot study of sphincter function, rectal capacity and clinical outcome. *Int J Colorectal Dis* 1995; 10: 133-7.
40. Lundby L, Jensen VJ, Overgaard J, et al. Long-term colorectal function after postoperative radiotherapy for colorectal cancer. *Lancet* 1997; 350: 564.
41. Lundby L, Krogh K, Qvist N, et al. Severe late anorectal radiation morbidity following post operative radiotherapy for rectal cancer - longtime results from a randomized trial. *Radiother Oncol* 2000; 57 (Supl. 1): abstr 25.
42. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, et al. Preoperative irradiation affects the functional results after surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 543-9.

43. Holm T, Singnomklo T, Rutqvist L, et al. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. *Cancer* 1996; 78: 968-76.
44. Letschert JGJ, Lebesque JV, de Boer RW, et al. Dose-volume correlation in radiation-induced late small-bowel complications: a clinical study. *Radiother Oncol* 1990; 18: 307-20.
45. Mak AC, Rich TA, Schultheiss TE, et al. Late complications of postoperative radiation therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 597-603.
46. Beets-Tan R, Beets G, Vliegen R, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001; 357: 497-504.
47. Moertel CG, D S Childs Jr, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; 2: 865-7.
48. Rominger CJ, Gelber RD, Gunderson LL, et al. Radiation therapy alone or in combination with chemotherapy in the treatment of residual or inoperable carcinoma of the rectum and rectosigmoid or pelvic recurrence following colorectal surgery. Radiation Therapy Oncology Group study (76-16). *Am J Clin Oncol* 1985; 8: 118-27.
49. Overgaard M, Bertelsen K, Dalmark M, et al. A randomized feasibility study evaluating the effect of radiotherapy alone or combined with 5-fluorouracil in the treatment of locally recurrent or inoperable colorectal carcinoma. *Acta Oncol* 1993; 32: 547-53.
50. Jansson-Frykholm G, Pählman L, Glimelius B. Combined chemo- and radiotherapy vs radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 427-34.
51. Rodel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, et al. Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3098-104.
52. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: the Lyon R0-04 phase II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1119-24.
53. James RD, Botwood N, Vernon CC, et al. Raltitrexed plus radiotherapy for the treatment of unresectable/recurrent rectal cancer: a phase I study. *Ann Oncol* 2003; 14: 570-3.
54. Dunst J, Reese T, Sutter T, et al. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3983-91.
55. Francois Y, Nemoz CJ, 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* 1999; 17: 2396-402.
56. Glehen O, Chapet O, Adham M, et al. Long-term results of the Lyons R90-01 randomized trial of preoperative radiotherapy with delayed surgery and its effect on sphincter-saving surgery in rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 996-8.
57. Roh M, Petrelli N, Wieand S, et al. Phase III randomised trial of preoperative versus postoperative multimodality therapy in patients with carcinoma of the rectum (NSABP R-03). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; abstr 490.
58. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, et al. Adjuvant versus neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. A progress report of a phase-III randomized trial (protocol CAO/ARO/AIO-94). *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 173-81.
59. Bujko K, Nowacki M, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004; in press.
60. Crane CH, Skibber JM, Feig BW, et al. Response to preoperative chemoradiation increases the use of sphincter-preserving surgery in patients with locally advanced low rectal carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 517-24.
61. Shibata D, Guillem JG, Lanouette N, et al. Functional and quality-of-life outcomes in patients with rectal cancer after combined modality therapy, intraoperative radiation therapy, and sphincter preservation. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 752-8.
62. Glimelius B, Nordenskjöld B, Kjellén E, et al. and the Swedish Cancer Society Investigation Group. Interactions between chemotherapy, endocrine therapy and radiation. *Acta Oncol* 2002; 41: 635-8.
63. Miller RC, Martenson JA, Sargent DJ, et al. Acute treatment-related diarrhea during postoperative adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 593-8.
64. Mansour EG, Lefkopoulou M, Johnson R, et al. A comparison of postoperative adjuvant chemotherapy, radiotherapy or combination therapy in potentially curable resectable rectal carcinoma. An ECOG study Est 4276. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10: 154 abstr.
65. Glimelius B. Radiotherapy in rectal cancer. *Br Med Bull* 2002; 64: 141-57.
66. Holm T, Rutqvist LE, Johansson H, et al. Postoperative mortality in rectal cancer treated with or without preoperative radiotherapy: causes and risk factors. *Br J Surg* 1996; 83: 964-8.

Cirugía de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal

J. FIGUERAS

Servicio de Cirugía General y Digestiva IDIBELL. Hospital Universitario de Bellvitge. Universidad de Barcelona

RESUMEN

La resección hepática es el tratamiento de elección de los pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal. Actualmente se alcanzan índices de supervivencia del 25-40% a los 5 años. A pesar de que se ha demostrado la importancia de algunos factores de riesgo, actualmente la única premisa necesaria para indicar la cirugía es poder extirpar toda la enfermedad macroscópica con márgenes libres de tumor.

Desde enero de 1991 hasta diciembre del 2002 hemos practicado en nuestro centro, 394 hepatectomías por metástasis de carcinoma colorrectal, en 368 pacientes. El índice de reseabilidad fue del 91,4% (368/402) y la mortalidad postoperatoria de 3%. En 26 se llevó a cabo una segunda resección hepática y en 37 pacientes se realizó una resección de metástasis pulmonares. En 253 pacientes se indicó quimioterapia (QT), 66 previa a la cirugía (QT neoadyuvante) y en 187 (62%) posterior a la misma (QT adyuvante). La supervivencia actuarial a los 1, 3 y 5 años fue de 89, 61 y 40%, respectivamente. En el estudio multivariante, la presencia de 4 o más metástasis, la bilobaridad, la enfermedad extrahepática y la invasión del margen fueron factores independientes de peor pronóstico.

Conclusiones: El tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal, asociado a quimioterapia pre o postoperatoria, en combinación con una actitud agresiva en la detección y tratamiento mediante cirugía o radiofrecuencia de las recidivas hepáticas, permite lograr una excelente supervivencia a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: Hepatectomía. Metástasis. Carcinoma colorrectal. Supervivencia.

HISTORIA NATURAL Y ESTADO ACTUAL DE SU TRATAMIENTO

El carcinoma colorrectal (CCR) es el tumor digestivo más frecuente. Entre un 10 y un 20% de casos la enfer-

ABSTRACT

Surgical resection is the best therapeutic option for colorectal liver metastases. Aggressive surgical indication, the systematic follow-up, the surgical rescue of hepatic recurrences with curative intention give a 5-year survival of 25-40%. A multidisciplinary treatment is needed in order to obtain the best possible results of the treatment of hepatic metastases. Nevertheless, the only option for long-term survival is based on the complete resection of all detectable tumoral disease on the preoperative study, which must be as accurate as possible to avoid unnecessary laparotomies.

From January 1991 till December 2003, we performed in our centre 394 hepatectomies in 368 patients for metastases of colorectal carcinoma. Resectability rate was 91.4% (368/402). Postoperative mortality was 3%. In 26 of the cases a second hepatic resection was carried out, while in 37 cases resection of pulmonary metastases was done. One, 3 and 5 years actuarial survival rates were 89, 61 and 40% respectively. In 256 patients chemotherapy was associated, either before surgery (66 Patients) or after surgery (187 patients). According to multivariate analysis the presence of 4 or more metastases, bilobularity, extrahepatic disease and invasion of the resection margin were independent factors of bad evolution.

Conclusions: *The aggressive surgical indication, the systematic follow-up, the surgical rescue of hepatic recurrences with curative intention and chemotherapy gives place to long-term survival.*

KEY WORDS: *Hepatectomy. Metastases. Colorectal carcinoma. Survival.*

medad se presenta con metástasis hepáticas sincrónicas al diagnóstico y entre un 40 y 50% de los pacientes presentaran recidiva en el hígado una vez resecado el tumor primario (1).

La historia natural de los pacientes con metástasis

hepáticas (MH) de CCR está bien documentada, ningún paciente sobrevive a los 5 años del diagnóstico (2,3).

A pesar de que la aplicación de nuevos fármacos y esquemas de quimioterapia han conseguido doblar el número de respuestas respecto a los esquemas clásicos, estos han incidido poco en las tasas de supervivencia (4,5).

Actualmente, la resección hepática constituye la única opción terapéutica con intención curativa de los pacientes con MH de CCR con índices de supervivencia entre 25 y 40% a 5 años (6-9).

Debido al mejor conocimiento de la anatomía de segmentación hepática descrita por Couinaud (10), la utilización de nuevas tecnologías y la concentración de estos pacientes en centros con experiencia, la mortalidad de este tipo de cirugía es hoy menor del 5% (9,11). Por otra parte la mayor efectividad de los nuevos protocolos de quimioterapia adyuvante a la resección hepática pueden influir favorablemente en la supervivencia (12,13).

Desde una perspectiva histórica, durante la última década, las tasas de supervivencia quedaron estancadas alrededor del 30% a los 5 años (14). No obstante, el tratamiento multidisciplinario con estudios diagnósticos de extensión tumoral más sensibles, políticas agresivas de resección y de rescate para la cirugía y la quimioterapia tienden a mejorar los resultados (15).

ÍNDICE DE RESECABILIDAD

Desgraciadamente, en el momento de su diagnóstico, la indicación de resección hepática en los pacientes con MH de CCR sigue considerándose poco factible. Sólo entre un 10-20% de los pacientes van a ser resecables. No obstante, un seguimiento sencillo pero sistemático de los pacientes intervenidos CCR con determinación de CEA y la práctica de radiografía simple de tórax, ecografía y colonoscopia seriadas, ha permitido que grupos multidisciplinarios consigan índices de operabilidad y resecabilidad más altos (9,13).

Dado que la resección hepática es la única opción con intención curativa, un objetivo primordial del tratamiento es rescatar para la resección MH inicialmente irresecables. Cuando el tamaño del nódulo o nódulos es el motivo de considerar al paciente irresecable, la disminución del diámetro del tumor inducida por la quimioterapia neoadyuvante puede rescatar para resección hasta un 16% de casos (16). Por otra parte en los casos en que la resección hepática implique un futuro remanente hepático insuficiente, la embolización portal preoperatoria puede rescatar para cirugía pacientes con enfermedad bilobar (17,18). En casos seleccionados puede incluso plantearse la resección hepática en dos tiempos.

EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DE BELLVITGE

En nuestra unidad, realizamos una media de ochenta hepatectomías al año. La cirugía de las MHCCR es la

más frecuente. Los resultados han sido recientemente publicados en otras revistas (9,13). Quizás uno de los aspectos más importantes de nuestra serie es el alto índice de resecabilidad. Definimos índice de resecabilidad como el número de enfermos realmente resecados en la intervención quirúrgica dividido por el número total de pacientes que después de ser evaluados en sesión clínico-radiológica fueron considerados resecables. Nuestro índice es del 91,4%. Este resultado es fruto de un seguimiento oncológico sistemático y de una correcta selección de pacientes tras un estudio de imagen de calidad. Teniendo en cuenta que la única premisa necesaria para indicar la resección hepática ha sido la posibilidad de resecar todas las lesiones con margen libre, la supervivencia actuarial a los 1, 3 y 5 años es hoy en nuestra serie de 89, 61 y 40%, respectivamente, comparable a los resultados de otras series publicadas (Fig. 1 y Tabla I).

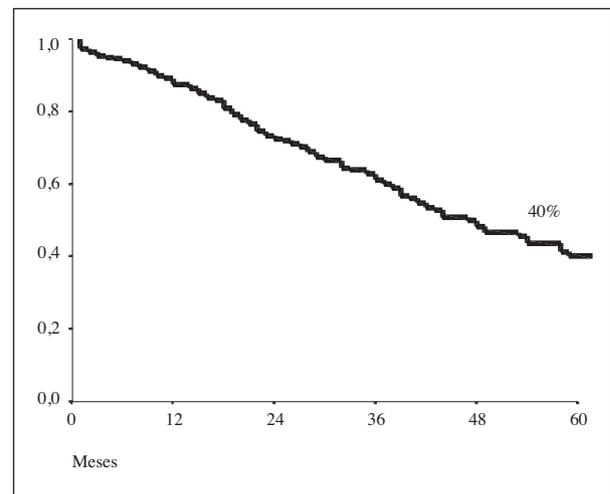


Fig. 1. Supervivencia actuarial global según el método de Kaplan-Meier de 368 pacientes intervenidos de metástasis hepáticas.

FACTORES PRONÓSTICOS

En muchos estudios de resección de MH de CCR se han identificado factores de mal pronóstico (7,8,11, 19,20). Una reciente publicación de nuestro grupo (9), confirmó en nuestro medio la importancia de algunos de ellos.

Los resultados del análisis univariante de factores pronósticos preoperatorios se presentan resumidos en la tabla I. La presencia de metástasis hepáticas múltiples resultó ser factor predictivo de mala evolución. La presentación sincrónica, la bilobaridad, la enfermedad extrahepática, la necesidad de transfusión perioperatoria y un nivel de CEA > 5 ng/ml, fueron asimismo factores predictivos de peor supervivencia. Otras variables el tamaño de la metástasis de mayor diámetro no tuvieron influencia en la evolución a largo plazo (Tablas I y II).

TABLA I

FACTORES PRONÓSTICOS PREOPERATORIOS DE SUPERVIVENCIA. ANÁLISIS UNIVARIANTE KAPLAN MEIER

Parámetros	Casos		Vivos		S. actuarial				p
	nº	%	nº	%	12	24	36	60	
CEA ≤ 5	121	34	78	64	89	75	68	43	0,02
CEA 5-50	165	47	111	67	93	75	63	45	
CEA > 50 ng/ml	66	19	30	45	77	60	47	24	
≥ 4 nódulos	77	21	39	50	77	48	37	24	<0,001
< 4 nódulos	291	79	190	65	88	78	64	39	
Bilobulares	131	36	79	60	84	64	52	32	0,02
Unilobulares	237	64	150	63	91	78	67	43	
Sincrónicas	145	39	87	60	86	65	53	41	0,04
Metacrónicas	223	61	142	64	91	78	69	40	
MH < 5 cm	265	72	164	62	90	71	62	37	0,55
MH ≥ 5 cm	103	38	66	64	85	75	63	44	
Enf. extrahep. SÍ	51	14	23	45	81	54	42	8	0,004
Enf. extrahep. NO	317	86	206	65	90	75	66	45	

p: comparación mediante la prueba de los rangos logarítmicos. MH: metástasis hepáticas

TABLA II

FACTORES PRONÓSTICOS INTRA Y POSTOPERATORIOS DE SUPERVIVENCIA. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Parámetros	Casos		Vivos		S. actuarial				p
	nº	%	nº	%	12	24	36	60	
QT neoadyuvante SÍ	66	18	36	55	88	57	47	40	0,31
QT neoadyuvante NO	302	82	192	64	87	75	60	32	
Invas. margen SÍ	52	14	30	58	78	56	36	0	0,003
Invas. margen NO	316	86	199	63	91	76	66	42	
Transfusión SÍ	74	20	30	41	81	70	44	22	0,004
Transfusión NO	294	80	199	68	91	74	68	46	
1ª resección	342	93	217	62	89	73	63	40	0,29
2ª resección	26	07	12	46	92	66	53	38	
QT adyuvante. SÍ*	187	62	132	71	97	84	74	50	0,001
QT adyuvante. NO	113	38	54	48	92	67	55	33	

p: comparación mediante la prueba de los rangos logarítmicos; QT: quimioterapia; Invas: invasión; *Calculada sobre 300 pacientes con un seguimiento mayor de 6 meses.

Las curvas de supervivencia de los pacientes con enfermedad extrahepática fue significativamente peor (8% a los 5 años). No obstante al analizar por separado la supervivencia según la localización de la enfermedad extrahepática, los pacientes con infiltración diafragmática o con metástasis pulmonares o recidiva locorregio-

nal, presentaron una mejor evolución que los pacientes con adenopatías en hilio hepático.

Uno de los factores que más influyeron en la evolución a largo plazo fue la presencia de margen de resección hepática invadido. Ningún paciente con margen afecto estaba vivo más allá de los tres años. No se

demonstraron en cambio diferencias en la evolución de los pacientes a los que se había practicado cirugía simultánea del tumor primario, pacientes con una segunda resección hepática o aquellos que precisaron resección pulmonar (Tabla II).

El grupo de 37 pacientes a los que se realizó cirugía simultánea de colon presentaron una mayor morbilidad (49 vs 35%), mayor mortalidad (11 vs 2,3%) y mayor media de días de estancia (17 vs 11) respecto a los pacientes con resecciones hepáticas no asociadas a cirugía de colon. Las diferencias en mortalidad y estancia fueron estadísticamente significativas ($p = 0,030$ y $p < 0,0001$, respectivamente), pero no así la supervivencia a 5 años.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el estudio multivariante de factores pronósticos se introdujeron como covariantes la presencia o no de margen invadido, el número de nódulos, el tipo de metástasis (sincrónica frente a metacrónica), la afectación bilobular, la presencia de enfermedad extrahepática, el nivel de CEA prehepatectomía y el uso de quimioterapia adyuvante a la resección hepática. La presencia de 4 o más metástasis, el CEA preoperatorio, las MH sincrónicas, la presencia de enfermedad extrahepática resecable, el margen de resección invadido y la quimioterapia adyuvante resultaron ser factores predictivos independientes. De estos, la quimioterapia adyuvante mostró un efecto protector mejorando el pronóstico (Tabla III).

ESTUDIO PREOPERATORIO

Antes de sentar la indicación de resección hepática son imprescindibles los siguientes puntos:

1. Valorar si el tumor primario está controlado.
2. Practicar un estudio de extensión intrahepática.
3. Excluir la enfermedad extrahepática.

Para el primer punto es necesaria la colonoscopia total en caso de no haberse sido practicada en los últimos 6 meses. La evaluación mediante TAC de abdomen y pelvis descarta una posible recidiva pélvica. No obstante su sensibilidad y especificidad son bajas en el estudio pélvico. En casos dudosos, la tomografía por emisión de positrones (PET) se ha mostrado eficaz (21). Para el diagnóstico de extensión intrahepática (número de nódulos, tamaño, relación con pedículos portales y venas suprahepáticas) la exploración más sensible, específica y coste efectiva es la TAC helicoidal en fase portal y de equilibrio, en los que son básicos para su sensibilidad el volumen y el débito de inyección de contraste (22).

La resonancia nuclear magnética (RNM) complementa o sustituye a la TAC en pacientes con marcada esteatosis hepática y en alérgicos al contraste yodado (23).

Para la exclusión de enfermedad extrahepática debe practicarse TAC torácico. No obstante la presencia de metástasis pulmonares resecables no es contraindicación para la cirugía hepática (24). Por la poca frecuencia de metástasis óseas, no creemos necesaria la práctica sistemática de gammagrafía ósea.

Durante el seguimiento los casos con elevación de CEA y estudios de imagen negativos la PET ha demostrado su eficacia particularmente para descartar recidiva locorregional a nivel pélvico (21). No obstante, al igual que otras técnicas se considera poco sensible para recidivas menores a un centímetro (25).

INFRAESTRUCTURA Y EXPERIENCIA

ECOGRAFÍA INTRAOPERATORIA

Es una técnica diagnóstica imprescindible en cirugía hepática que se muestra superior a todas las técnicas de imagen preoperatorias. No obstante con la TAC y RNM de última generación utilizados por

TABLA III

FACTORES PRONÓSTICOS. ANÁLISIS MULTIVARIANTE (REGRESIÓN DE COX)

Parámetros	RRc IC 95%	p	RR _c IC 95%	p
CEA > 50 ng/mL	1,70 (1,16-2,59)	0,006	2,08 (1,35-3,22)	0,001
MH ≥ 4	2,29 (1,57-3,34)	<0,001	3,21 (1,93-5,33)	<0,001
Bilobaridad	1,47 (1,04-2,08)	0,028	0,69 (0,43-1,11)	0,124
MH sincrónicas	1,40 (1,00-1,97)	0,049	1,74 (1,16-2,63)	0,008
MH diámetro > 5 cm	0,89 (0,61-1,30)	0,56	0,79 (0,51-1,23)	0,297
Enf. extrahepática	2,07 (1,36-3,14)	0,01	2,01 (1,22-3,31)	0,006
QT neoadyuvante	1,36 (0,90-2,05)	0,13	0,73 (0,44-1,21)	0,217
Invasión de margen	1,97 (1,23-3,13)	0,004	2,00 (1,19-3,36)	0,008
Transfusión peroperatoria	1,67 (1,17-2,40)	0,005	1,42 (0,94-2,14)	0,096
QT adyuvante	0,45 (0,31-0,63)	<0,001	0,32 (0,21-0,47)	<0,001

CEA: Antígeno carcinoembrionario; MH ≥ 4: presencia de 4 o más metástasis; QT neoadyuvante: quimioterapia preoperatoria con intención de hacer resecables las metástasis; QT adyuvante: quimioterapia postoperatoria tras la resección con intención curativa de las metástasis.

radiólogos especialistas en el estudio hepático, el porcentaje de tumores descubiertos en el momento de la cirugía y por la ecografía intraoperatoria son cada vez menores (26). La ecografía es asimismo eficaz para valorar la relación de las metástasis con los elementos vasculares intrahepáticos y confiere mayor seguridad en la consecución de márgenes de resección libres de tumor. En el análisis de nuestra serie el margen de resección afectado fue el factor predictivo independiente de peor supervivencia (Tabla II). Ningún paciente con este factor sigue vivo más allá de los 3 años (9).

DISECTOR ULTRASÓNICO

La transección del parénquima hepático mediante aspirador-disector ultrasónico ha demostrado reducir significativamente la hemorragia y las fístulas biliares con respecto a la técnica habitual de sección con pinza de Kelly o con digitoclasia (27). El disector ultrasónico es muy útil para la disección de los pedículos portales sectoriales y facilita una transección hepática mucho más estratégica y mayor seguridad para conseguir márgenes libres de tumor en resecciones complejas.

TÉCNICAS DE PINZAMIENTO VASCULAR

La hemorragia intraoperatoria es el factor de riesgo de morbimortalidad más importante en la cirugía de resección hepática. Las técnicas de oclusión vascular han disminuido dramáticamente la necesidad de transfusión perioperatoria (28). Por otra parte el conocimiento y experiencia en la disección pedicular extraglissoniana (29) ofrece la posibilidad de oclusión vascular sectorial en resecciones complejas y nos permite tiempos de isquemia por sectores casi indefinidos. La experiencia en trasplante hepático ha comportado que la disección y oclusión de las venas suprahepáticas sea una maniobra de poco riesgo y nos permita tras la oclusión del pedículo una exclusión vascular sectorial o total sin interrumpir el flujo de cava en caso de ser necesario. El dominio en las distintas posibilidades de pinzamiento vascular es de gran interés en resecciones complejas y en pacientes con hepatopatía, colostasis y esteatosis, mucho más sensibles a la isquemia caliente. Es bien sabido que los pacientes que han recibido quimioterapia presentan con más frecuencia esteatosis hepática (30,31).

MÉTODOS DE DESTRUCCIÓN TÉRMICA

Los métodos de destrucción térmica con frío o calor son técnicas a tener en cuenta para complementar la cirugía de resección hepática. La radiofrecuencia se está imponiendo a la crioterapia por precisar de

menor utillaje y tener un menor coste. Su indicación nunca debiera suplir la posibilidad de resección. No obstante se muestra efectiva si la cirugía tiene una contraindicación médica y como complemento a resecciones de MH múltiples bilobulares y a una segunda o tercera resección hepática por recidiva. Idealmente el tumor no deberá ser mayor de 3 cm, con un máximo de tres nódulos (32).

FACTOR VOLUMEN – EXPERIENCIA

En cirugía digestiva, la resección hepática y la pancreática son paradigmas en demostrar la repercusión positiva del volumen de intervenciones por centro en los índices de morbimortalidad, estancia y coste (33-35). Por otra parte al ser procedimientos que consumen muchos recursos se hace necesaria la definición de estándares de calidad (36). En cirugía de MH de CCR la mortalidad debe ser inferior al 5% y la morbilidad en parénquima sano menor al 30%. La supervivencia debe situarse entre un 25 y un 40% a 5 años.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Las pautas actuales de quimioterapia paliativa en las MH irresecables han aumentado espectacularmente el índice de respuesta objetivo, que es superior al 50%, y pueden mejorar la mediana de supervivencia entre 16 y 20 meses. Finalmente los recientes progresos de regímenes de quimioterapia más eficaces y el desarrollo de otras técnicas, como la embolización portal preoperatoria, han permitido convertir a pacientes con MH inicialmente irresecables en candidatos a cirugía, con unos resultados de supervivencia similares al resto de MH inicialmente resecables (16).

RECOMENDACIONES EN SUPUESTOS PRÁCTICOS DE PACIENTES CON MH DE CCR

Paciente con MH sincrónicas al CCR

Si las MH son diagnosticadas en el estudio del tumor primario, deberá practicarse una estadificación correcta mediante determinación de CEA, colonoscopia, TC helicoidal abdomino-pélvico, TC torácico y RNM en casos seleccionados (Fig. 2).

Si el estado de base del paciente lo permite, y el hospital dispone de expertos en cirugía hepática e infraestructura necesaria, puede plantearse cirugía simultánea del tumor colorrectal y de las MH. Aunque este aspecto está discutido, en centros especializados los resultados de la cirugía simultánea son parecidos a la de en dos tiempos incluso en tumores de recto (9,37) (Fig. 2).

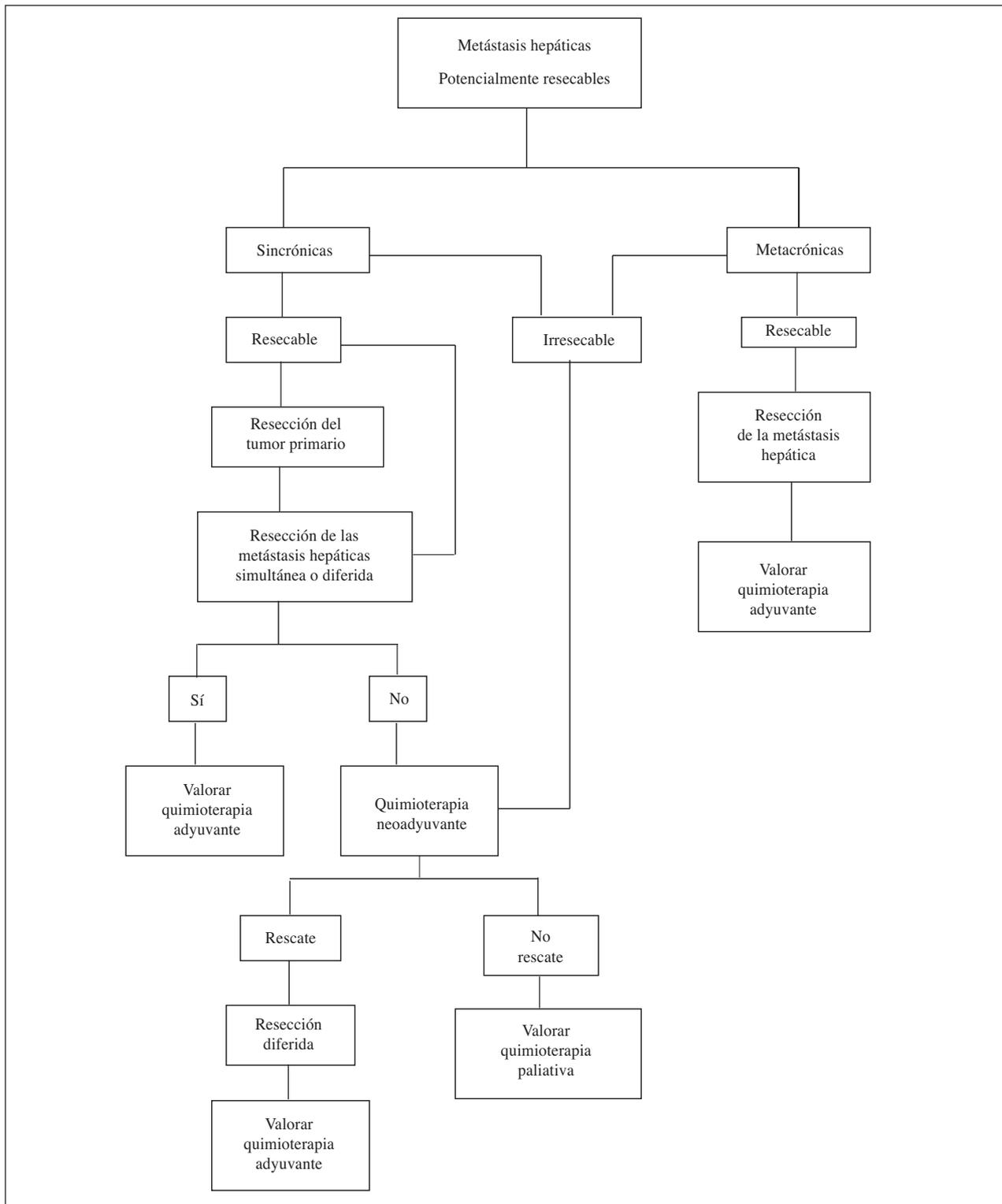


Fig. 2. Algoritmo para el tratamiento de las metástasis hepáticas.

En caso de que el número y/o tamaño de las MH o la presencia de esteatosis hepática implique la necesidad de una hepatectomía mayor y el remanente hepático se considere insuficiente, puede practicarse una embolización de la portal homolateral al tumor para inducir hipertrofia compensadora del futuro remanen-

te. La resección hepática se realizará a los treinta días (17,18,38) (Fig. 2).

Si las MH son un hallazgo operatorio se practicará cirugía oncológica del tumor primario, exploración manual del hígado sin movilizarlo, ecografía operatoria y biopsia de una de las lesiones. Las enucleaciones sin mar-

gen libre de tumor no tienen sentido oncológico y entorpecen un posterior estudio y resección hepática (Fig. 2).

PACIENTE CON MH METACRÓNICAS

Se definen como MH metacrónicas las descubiertas en el seguimiento. En este caso se practicará una correcta estadificación. Si son resecables serán intervenidas en un centro con los medios y experiencia necesaria. La resecabilidad será valorada por oncólogos, cirujanos y radiólogos especializados en el tema. En caso de considerarse irresecables, en especial debido a su tamaño, se valorará la posibilidad de rescate mediante quimioterapia neoadyuvante (16,39,40). En los casos que se consideren técnicamente resecables pero la resección implique un futuro

remanente insuficiente, se indicará embolización portal percutánea (17,18,38). La quimioterapia neoadyuvante y la embolización portal preoperatoria y los métodos de destrucción tisular pueden ser complementarios para el objetivo de mejorar el índice de resecabilidad (Fig. 2).

CORRESPONDENCIA:

Joan Figueras Felip
Servicio de Cirugía General y Digestiva
Hospital Universitari Bellvitge
C/ Feixa Llarga, s/n
08907 Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

BIBLIOGRAFÍA

- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer Clin* 1999; 49: 8-31.
- Bengmark S, Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinomas by laparotomy. *Cancer* 1969; 23: 198-202.
- Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with respective treatment. *Ann Surg* 1984; 199: 502-8.
- Culy CR, Clemett D, Wissema LR. Oxaliplatin. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in metastatic colorectal cancer and its potential in other malignancies. *Drugs* 2000; 60: 895-924.
- Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluoracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. International organization for cancer chronotherapy. *Lancet* 1997; 350: 681-6.
- Nakamura S, Suzuki, Baba S. Resection of liver metastases of colorectal carcinoma. *World J Surg* 1997; 21: 741-7.
- Nordlinger B, Guiget M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: a prognostic scoring system to improve case selection; *Cancer* 1996; 771: 1254-62.
- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofman A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases; *World J Surg* 1995; 19: 59-71.
- Figueras J, Torras J, Valls C, Ramos E, Lama C, et al. Resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorectal. Índice de resecabilidad y supervivencia a largo plazo. *Cir Esp* 2001; 70: 27-33.
- Couinaud C. Leading principles for controlled hepatectomies (author's transl). *Chirurgie* 1980; 106: 136-42.
- Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart L, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-21.
- Kemeny N, Huang Y, Cohen A, Shi W, Conti J, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 2039-48.
- Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, et al. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2001; 88: 980-5.
- Fortner J, Blumgart L. A historic perspective of liver surgery for tumors at the end of the millenium. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 210-22.
- Choti M, Sitzman J, Tiburi M, Sumetchotimetha W, Rangsin R, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235: 759-66.
- Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, et al. Resection of non resectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224: 509-22.
- Azoulay D, Castaign D, Smail A, Adam R, Cailliez V, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000; 231: 480-6.
- López Ben S, Figueras J, Lama C, Busquets J, Domínguez J, et al. Resultados clínicos de la utilización de la oclusión portal preoperatoria en el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas. *Cir Esp* 2001; 70: 152-6.
- Jaeck D, Bachellier P, Giguat M, Boudjema K, Vaillant JC, et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Br J Surg* 1997; 84: 977-80.
- Iwatsuky S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh W, Dodson F, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adnocaarcinoma. A proposal of a prognostic scoring system; *J Am Coll Surg* 1999; 189: 291-9.
- Huebner RH, Park KC, Shepard JE. A meta-analysis of the literature for whole body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000; 41: 1177-89.
- Valls C, Lopez E, Guma A, Figueras J, Torras J, et al. Hepatic metastases from colorectal cancer: Preoperative detection and assesment of resecability with helical CT; *Radiology* 2001; 218: 55-60.
- Keogan MT, Edelman RR. Technological advances in MR imaging. *Radiology* 2001; 220: 310-20.
- Nagakura Sh, Shirai Y, Yamoto Y, Yokoyama N, Suda T, et al. Simultaneous detection of colorectal carcinoma liver and lung metastases does not warrant resection. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 153-60.
- Brennan MF. PET scanning in malignancy: Infant, adolescent or mature citizen? Editorial. *Ann Surg* 2001; 233: 320-1.
- Jarnagin WR, Bach AM, Winston CB, Hann LE, Heffernan N, et al. What is the yield if intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for malignant disease. *J Am Coll*

- Surg 2001; 195: 577-83.
27. Fan ST, Lai EC, Lo CM, Chu KM, Liu CL, et al. Hepatectomy with an ultrasonic dissector for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1996; 83: 117-20.
 28. Malassagne B, Cherqui D, Alon R, Bruneti F, Humeres R, et al. Safety of selective vascular clamping for major hepatectomies. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 482-6.
 29. Launois B, Jamieson G. The posterior intrahepatic approach for hepatectomy or removal of segments of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174: 155-8.
 30. Peppercon PD, Reznec RH, Wilson P, Slevin ML, Gupta RK. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *British Journal of Cancer* 1998; 77: 2008-11.
 31. Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, Krishna MK, Ludwig J, et al. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 1998; 2: 292-8.
 32. De Baere T, Elias D, Dromain C, Din MG, Kuoch V, et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *Am J Roentgenol* 2000; 175: 1619-25.
 33. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA* 1998; 280: 1747-51.
 34. Glasgow RE, Showsrack JA, Katz PP, Corvera CU, Warren RS, et al. The relationship between hospital volume and outcomes of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Arc Surg* 1999; 134: 30-5.
 35. Choti MA, Bowman HM, Pitt HA, Sosa JA, Sitzamna, et al. Should hepatic resections be performed at high volume referral centers? *Gastrointestinal Surg* 1998; 2: 11-20.
 36. Figueras J, Valls C, Fabregat J, Serrano T, Jaurrieta E. Equipamiento, experiencia mínima y estándares en la cirugía hepatobiliopancreática (HPB). *Cir Esp* 2002; 71: 201-6.
 37. Jaeck D, Bachellier P, Weber JC, Boudjema K, Vaillant JC, et al. Stratégie chirurgicale dans le traitement de métastases hépatique synchrones des cancers colorectaux. Analyse de 59 malades opérés. *Chirurgie* 1999; 124: 258-63.
 38. Shimamura T, Nakajima Y, Une Y, Namiemo T, Ogasawara K, et al. Efficacy and safety of preoperative percutaneous transhepatic portal embolization with absolute ethanol: A clinical study. *Surgery* 1997; 121: 135-41.
 39. Giacheti S, Itzhaki M, Gruia G. Long term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; 10: 663-9.
 40. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giacheti S, Azoulay D, et al. Five years following hepatic resection after neoadjuvant therapy for non resectable colorectal metastase. *Ann Surg Oncol* 2002; 8: 347-53.

Carcinoma colorrectal avanzado. Modulación farmacológica frente a infusión continua

M. A. GÓMEZ ESPAÑA, R. SERRANO BLANCH, E. ARANDA AGUILAR

Servicio de Oncología Médica. Hospital Reina Sofía. Córdoba

RESUMEN

El tratamiento del cáncer colorrectal ha sufrido grandes modificaciones en los últimos años. Es el 5-fluorouracilo el fármaco más utilizado desde su descubrimiento en 1957 y continúa siendo la base del tratamiento estándar. Con el fin de aumentar su actividad sin una mayor toxicidad se han realizado numerosos estudios, que han ido desde la administración en bolus, modulación con distintos moduladores, infusión continua a la combinación con nuevos fármacos (CPT-11, oxaliplatino).

PALABRAS CLAVE: 5-fluorouracilo. Bolus. Modulación. Infusión continua.

ABSTRACT

The treatment of colorectal cancer has changed significantly over the past years. 5-fluorouracil has been the most frequently used drug since its discovery in 1957 and it is still the basis for the standard therapy. Multiple studies have been carried out to improve its activity without increasing its toxicity. Such studies have ranged from bolus administration to modulation with different agents, continuous infusion and combination with new drugs (CPT-oxaliplatinum).

KEY WORDS: 5-fluorouracil. Bolus. Modulation. Continuous infusion.

INTRODUCCIÓN

Los avances en el tratamiento del carcinoma colorrectal avanzado han supuesto en los últimos años una mejora evidente en la calidad de vida y en la supervivencia de los pacientes afectados. En los últimos 10-15 años, el cáncer colorrectal ha pasado de ser considerado un tumor quimiorresistente a un tumor quimiosensible, se han ido desarrollando conceptos como modulación bioquímica, infusión continua, con el objeto de incrementar la actividad del único fármaco realmente efectivo que existía hasta entonces, el 5-fluorouracilo (5-FU). Y más recientemente es ya una realidad hablar de conceptos que hace 6-7 años eran implanteables como segundas y terceras líneas de tratamiento, poliquimioterapia, profármacos del 5-FU de administración oral y por último la posibilidad de aplicar fármacos dirigidos a dianas moleculares específicas.

DESARROLLO DE 5-FLUOROURACILO

El 5-FU es una pirimidina fluorada perteneciente al grupo de los antimetabolitos, específico de la fase S del ciclo celular. Sintetizado en 1957 por Heidelberger al añadir un residuo fluorado a una molécula de uracilo. Desde su aparición ha sido el fármaco más utilizado en cáncer colorrectal, con respuestas que oscilan entre el 8-85% sin claro aumento en la supervivencia, este amplio rango se debe a la heterogeneidad de los pacientes tratados y a las pautas de administración (dosis, esquemas, etc.).

Es un profármaco que precisa su metabolización hepática para ser activo convirtiéndose en fluoridíndifosfato (FUDP) y, por otro lado, por acción de la dihidropirimidín deshidrogenasa se transforma a nivel hepático en dihidrofluorouracilo, metabolito inactivo que se elimina en las 24 horas siguientes por vía renal

en forma de alfa-fluorobeta-alanina, un 20% se eliminará sin metabolizar. Tiene vida media corta entre 11 y 20 minutos con una buena distribución por todo el organismo alcanzando niveles elevados en colecciones líquidas patológicas (derrames). Presenta mala absorción gastrointestinal.

Los mecanismos de acción fundamentalmente son tres:

1. Incorporación del FdUTP, forma reducida del FUTP (5-fluorouridín trifosfato), a la cadena del ADN afectando a su estabilidad.

2. Inhibiendo la enzima timidilato sintetasa, reduciendo así la formación de dTTP (deoxitimidín trifosfato) uno de los precursores de la síntesis de DNA.

3. A través de la incorporación de la forma trifosforada del 5-FU (FUTP) al RNA interfiriendo en su función.

El mecanismo de acción del 5-FU va a variar en función de la forma de administración, de manera que si utilizamos bolus a dosis altas actuará preferentemente sobre el ARN mientras que en infusión continua lo hará sobre el ADN y si lo modulamos, por ejemplo con ácido folínico su acción principal es la inhibición de la timidilato sintetasa.

Los mecanismos de resistencia son variados:

1. Aumento de los niveles de timidilato sintetasa.
2. Aumento de la dihidropirimidina deshidrogenasa.
3. Incorporación alterada del ARN celular.
4. Déficit en la formación de poliglutamatos.
5. Disminución de los niveles de 5, 10-metileno tetrahidrofolato intracelular.
6. Disminución de la actividad de la fosforribosiltransferasa, uridín-cinasa y timidina-cinasa.
7. Disminución del transporte de los fármacos al interior de la célula.
8. Aumento de la actividad fosfatasa, responsable de la degradación del FdUMP, lo que influye en su acumulación intracelular y en su retención.

ADMINISTRACIÓN DEL 5-FU EN BOLUS

Es la forma de administración más habitual en sus inicios, con respuestas en torno al 15%. Fue Ansfield en 1962 el primero que utilizó el 5-FU intravenoso a dosis de 15 mg/kg durante 5 días seguidos de la mitad de dosis a días alternos hasta toxicidad; obtuvo 15% de remisiones con un 33% de leucopenia severa y un 2% de mortalidad (1). En base a ello, Moertel en 1969 en la Clínica Mayo elaboró el régimen que posteriormente se establecería como estándar en el que tras una dosis inicial similar, se continuaba con la mitad de dosis tan sólo durante 4 días alternos, con ello mantuvo el índice de remisiones parciales con una duración media de 7-8 meses y con reducción de la toxicidad (2). Posteriores estudios emplearon diversas formas de administración del 5-FU en bolus, concluyendo que la dosis máxima tolerable en un esquema de administración era de 700-800 mg/m² semanal y de 500 mg/m²/día durante 5 días consecutivos cada 4-5 semanas. Las tasas de respuestas obtenidas de los dos metaanálisis que usan 5-FU en el brazo control están alrededor del 10-11% de las cuales

un 5% serán completas, son respuestas de corta duración, la supervivencia en torno a 6-8 meses con una aceptable toxicidad (3,4).

La respuesta obtenida varía en función de la intensidad de dosis, así aquellos pacientes que desarrollan toxicidad digestiva a una determinada dosis obtienen mayor porcentaje de respuestas que los tratados con dosis inferiores y que no presentan dicha toxicidad según el estudio de Ansfield (5), por el contrario otros autores como Grem y cols. no encuentran mayor porcentaje de respuestas con la escalada de dosis (6).

Con la finalidad de buscar un mayor porcentaje de respuestas sin aumentar la toxicidad, se comenzaron a utilizar otras formas de administración del 5-FU (modulación, infusión continua) con el fin de aumentar su actividad.

MODULACIÓN BIOQUÍMICA DEL 5-FU

Consiste en aumentar la eficacia citotóxica del 5-FU mediante la adición de un agente no activo que modifica la acción del primero. Las vías mejor conocidas son las que saturan los niveles de folatos reducidos y cofactores, imprescindibles para la unión estable de FdUMP (fluorodesoxiuridín-monofosfato) con timidilato sintetasa y por otro lado las que aumentan los niveles de FdUMP por medio de la inhibición de la dihidrofolato reductasa. Esta forma de administración comienza a principios de los años 80.

Los moduladores utilizados han sido: PALA, metotrexate, leucovorin, interferon alfa, trimetrexate, levamisol, hidroxurea y platino, entre otros. De todos ellos el que consiguió mejores resultados y menor toxicidad a corto y largo plazo fue el leucovorin.

METOTREXATE (MTX)

MTX es un antimetabolito que incrementa los niveles de dihidrofolato al inhibir la dihidrofolato reductasa formando además poliglutamatos del MTX, estos dos hechos inhiben la síntesis *de novo* de purinas. Administrado previamente al 5-FU produce mayor acumulación intracelular de derivados nucleótidos del 5-FU, mayor conversión del 5-FU a FdUMP, en definitiva, mayor cantidad de FdUTP e incorporación de este al ARN; por otro lado, los poliglutamatos del MTX actúan como cofactor en la formación del enlace covalente entre timidilato sintetasa y FdUMP potenciando la inhibición en la síntesis del ADN.

En los años 80 aparecen los primeros ensayos clínicos utilizando la combinación, siendo importante el intervalo de la administración entre ambos ya que influye en la actividad del mismo, de forma que un intervalo de administración de una hora origina tasas de respuestas inferiores a las observadas con intervalos de 3-7 horas o 20-24 horas. En el estudio de Marsh y cols. se administra MTX a 200 mg/m² con rescate con leucovorin más 5-FU a 600 mg/m² a intervalos de 1 hora frente a 24 horas mostrando diferencias significativas en tasa

de respuestas y mediana de supervivencia a favor del intervalo de 24 horas (7). Estudios posteriores no han encontrado beneficio con la adición del metotrexate.

En estudios fases II, la media de respuesta está en torno al 30%. En el metaanálisis JCO 1994, con 1.178 pacientes procedentes de 8 estudios randomizados compara 5-FU sólo frente a 5-FU modulado con MTX y se observan diferencias significativas en cuanto al porcentaje de respuestas y menor en supervivencia global, en algunos de ellos además se usó el leucovorin como potenciador de la modulación (8). De ello se puede concluir que la modulación con metotrexate no parece aportar mayor beneficio que la modulación con 5-FU.

HIDROXIUREA

Antimetabolito cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la ribonucleótido reductasa produciendo depleción de los depósitos de dUMP, parece que también puede disminuir la resistencia al 5-FU inhibiendo la expresión del gen MDR1 (*MultiDrug Resistance*). Tiene una mayor toxicidad digestiva con la doble modulación con leucovorin sin aumentar las tasas de respuestas (9).

PALA (ÁCIDO FOSFOACETIL-L-ASPÁRTICO)

Inhibidor de la aspartato transcarbamilasa la cual interviene en el segundo paso de las síntesis *de novo* de pirimidinas. Por sí sólo tiene débil actividad antitumoral. Su mecanismo de acción consiste en la depleción de pool intracelular de uridín monofosfato favoreciendo la formación de FUTP. Su administración previa al 5-FU aumenta la tasa de respuestas. La tasa de respuestas es similar a la obtenida con la modulación con folínico.

LEVAMISOL

Antihelmíntico con posible acción inmunoestimuladora aunque parece que tiene otras acciones como inhibir la degradación del 5-FU intracelular permitiendo acción más prolongada de este.

INTERFERÓN- α (INF α)

Glicoproteína con actividad antiviral, inmunomoduladora y antiproliferativa. Las acciones biológicas principales son: activación génica y de síntesis proteica, favorece el paso a fase S de la célula. En estudios preclínicos aparece sinergismo cuando se administra con 5-FU (10). En estudios fases II las respuestas oscilan entre 26-40% y la toxicidad principal es digestiva y hematológica; en el estudio fase III de *Corfu Study Group* con 496 pacientes no tratados previamente, se compara la modulación de 5-FU en bolus con leucovorin frente a 5-FU en infusión continua modulado con interferón, las respuestas, duración de respuestas y supervivencia fue-

ron similares pero con peor tolerancia en el grupo del interferón (11).

OTROS: CISPLATINO, ETINILURACILO, DIPIRIDAMOL

La base de la combinación con el platino (CDDP) surge del sinergismo observado en estudios experimentales y de las respuestas observadas con la combinación en pacientes con tumores de cabeza-cuello. El CDDP favorece la unión del FdUMP a timidilato sintetasa y su incorporación al ARN.

CDDP sólo a diferentes dosis no es activo. Existen 5 estudios randomizados que utilizan la combinación frente al 5-FU solo, en el único que se observaron diferencias significativas en la tasa de respuestas fue el de Kemeny del Memorial Center (12).

Los estudios fase II que comparan 5-FU solo, modulado o infusión continua en combinación con CDDP no ofrecen ninguna ventaja y sin embargo hay un incremento en la toxicidad (13,14).

LEUCOVORIN (LV)

Derivado del ácido tetrahidrofólico. El mecanismo de acción consiste en aumentar la concentración de folatos reducidos intracelulares, los cuales favorecen la formación de complejos ternarios estables entre el metabolito activo del 5-FU (FdUMP) y timidilato sintetasa. La inhibición de la timidilato sintetasa es mucho más duradera si se tienen saturados los niveles de folatos consiguiendo mejorar la eficacia terapéutica del 5-FU.

En estudios preclínicos se demuestra que la actividad depende de la dosis administrada y del tiempo de exposición.

En base a estos resultados se iniciaron estudios con el ácido folínico como modulador y el primero fue Machover y cols. con el siguiente esquema: 5-FU 350-400 mg/m²/día en bolus más LV 200 mg/m²/día durante 5 días cada 21 días; hubo un 51% de respuestas en pacientes no tratados previamente y un 21% en los tratados (15).

Desde entonces han sido numerosos los trabajos realizados para definir por un lado el verdadero valor de la modulación y por otro la dosis ideal de la misma.

En 6 de los 9 estudios randomizados las tasas de respuestas son superiores con la modulación frente al bolus, de los 3 restantes, en dos existe una mayor tasa de respuestas con la modulación aunque no alcanza la significación estadística y el único que tuvo resultados negativos fue el del grupo NCOG; en cuanto a supervivencia global tan sólo 2 estudios demostraron diferencias significativas (Tabla I).

Con respecto a la dosis de ácido folínico, el esquema semanal de 5-FU-leucovorin observó diferencias significativas a favor de las altas dosis, sin embargo, cuando se utilizaba el esquema de administración diaria durante 5 días cada 4 semanas no existían diferencias.

TABLA I

ESTUDIOS DE 5-FU BOLUS vs MODULADO

<i>Autor</i>	<i>n</i>	<i>Esquema mg/m²</i>	<i>Respuestas (%) 5-FU/LV 5-FU</i>	<i>p</i>	<i>Supervivencia (meses)</i>	<i>p</i>
Erlichman 1988 (18)	124	5-FU 370 x 5d	7	<0,0005	9,6	0,05
		vs 5-FU 370 + LV 200 x5 d	33		12,6	
GITSG 1989 (19)	343	5-FU 500 x 5	12,1	<0,01	11,5	ns
		vs 5-FU 600 +LV 500 semanal	30,3		13,7	
		vs 5-FU 600 + LV 25 semanal	18,8	11,2	ns	
Doroshow 1990 (20)	74	5-FU 370 x 5 d	13	0,0019	12,8	ns
		vs 5-FU 370 x 5 + LV 500 X 5 / 4S	44		14,3	
Roswell Park 1987 (21)	74	5-FU 450 x 5 + 200 x 6	11	0,0009	11	ns
		vs LV 500 + 5-FU 600 semanal	48		12	
Nobile 1998 (22)	82	5-FU 600 / S	5	0,05	11	ns
		vs 5-FU 600 + LV 500 / S	16		11	
Steinke 1992 (23)	135	5-FU 370 x 5 + 600 semanal	20	ns	3,2	ns
		vs 5-FU 370 + LV 200 X 5 + 5-FU 600+LV 200 semanal	30		6,5	
Labianca 1991 (24)	182	5-FU 400 / 5/ 4S	9	ns	–	–
		vs 5-FU 400 x5 + LV 200 x 5/ 4S	23		–	
NCCTG 1989 (25)	208	5-FU 500 x 5	10	0,04	7,7	<0,03
		vs 5-FU 370 + LV 200 x 5	26		12,1	
		vs Mayo	43	12	<0,03	
NCOG 1989 (26)	265	5-FU 12 mg/kg x 5 + 5-FU 15 mg/kg semanal	17,3	ns	11,5	ns
		vs LV 200 + 5-FU 400 x 5	18,8		10,8	

En el metaanálisis de 1992 sobre estudios randomizados comparando 5-FU frente 5-FU-LV con 1.381 pacientes mostró diferencias en cuanto a respuestas a favor de la modulación (23 vs 11%) sin diferencias en cuanto a la supervivencia global (16).

En 1997 la Clínica Mayo y NCCTG comparan la modulación con el isómero y la administración de leucovorin oral a la dosis equivalentes, sin encontrar diferencias en supervivencia y en toxicidad (17).

INFUSIÓN CONTINUA DE 5-FU

El mejor conocimiento de las vías metabólicas así como el desarrollo de la tecnología en relación a las bombas de infusión han permitido el desarrollo de un nuevo concepto en la administración del 5-FU, como es la infusión continua. Las bases para el planteamiento de la infusión continua son:

—La mayoría de las células tumorales colorrectales están en fase G0.

—5-FU actúa en fase S.

—La vida media plasmática del 5-FU es de 13-14 minutos.

Por ello el planteamiento teórico es mantener niveles plasmáticos del 5-FU para aumentar la posibilidad de que aquellas células tumorales en fase G0 pasen a fase S y así poder actuar el 5-FU.

En los años 60 aparecen los primeros trabajos que obtienen mayor porcentaje de respuestas que con el bolus y un perfil de toxicidad diferente, mientras mucositis y síndrome mano-pie son las toxicidades más importantes con la infusión continua, la hematológica lo es con el bolus. Convierte a la infusión continua en un atractivo para el diseño de nuevos ensayos clínicos.

En el ensayo fase I de Lokich la dosis de 300 mg/m² en infusión continua de 30 días tiene una toxicidad aceptable (27).

Seifert y cols., en 1975 publican los primeros resultados de un fase II que compara la infusión continua a 30 mg/kg/día durante 4 semanas frente al bolus (12 mg/kg/5 días durante 4 semanas) con tasas de respuestas superiores pero no estadísticamente significativas (44 vs 22%) y supervivencia similar en los dos grupos (28).

Lokich y cols., en 1989 publican sus resultados del estudio fase II con 5-FU a 300 mg/m²/día durante 12 semanas vs 5-FU 500 mg/m²/5 días en bolus cada 4 semanas; encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a respuestas (30 vs 7%) y supervivencia similar (13 vs 12 meses) (29).

Otros estudios realizados (Rougier, Weirnerman) no encontraron diferencias en cuanto a respuestas y supervivencia, ello puede deberse a que los pacientes que progresaban al bolus pasaban a recibir infusión continua (30,31).

De Gramont y cols. en un estudio fase III randomizan a 433 pacientes a esquema bolus modulado frente al mismo esquema más infusión continua de administración cada 2 semanas, observando un aumento en el porcentaje de respuestas (14,4 vs 32,6%) con diferencias estadísticamente significativas (p=0,0004) al igual que para la toxicidad grado IV (23,9 vs 11,1%) con p=0,0004, no hubo diferencias en la supervivencia (32).

En el grupo español de tratamiento de tumores digestivos (TTD) que tras determinar en ensayo clínico fase I, II la dosis máxima tolerable de 5-FU en infusión continua, realizó un ensayo clínico randomizado fase III, comparando el esquema bolus de la Clínica Mayo frente a 5-FU a 3,5 g/m² en infusión de 48 horas semanal donde incluyen 306 pacientes. Obtienen un 19,2 vs 30,3% de respuestas (p<0,05), no diferencias en cuanto a toxicidad, intervalo libre de progresión ni a la supervivencia global; similar a los resultados obtenidos en el trabajo de De Gramont (33). Cuando se intentó la modulación de la infusión continua con LV no se observó mayor beneficio en los fases II pero sí una mayor toxicidad (34,35).

El metaanálisis publicado en el *Journal Clinical Oncology* de 1998 con 1.219 pacientes procedentes de 6 ensayos clínicos randomizados, concluye que las respuestas obtenidas así como la supervivencia con la infusión continua son superiores con diferencias estadísticamente significativas (p=0,0002 y 0,039 respectivamente) (36).

No se han observado diferencias de respuestas en función del esquema de IC administrado. Hay hasta un 20% de respuestas en pacientes tratados con IC que previamente habían sido tratados con bolus (Tabla II).

Con el fin de evitar la colocación de catéteres de acceso venoso central se han diseñado estudios con pro-

TABLA II
ESTUDIOS BOLUS FRENTE A INFUSIÓN CONTINUA (IC)

Autor	n	Respuesta bolus %	Respuesta IC %	Supervivencia bolus meses	Supervivencia IC meses
Seifert 1975 (28)	70	22	44	6	6
Lokich 1989 (29)	179	7	30	12	13
Weirnerman 1990 (30)	170	7	12	9,5	9,5
Rougier 1992 (31)	155	8	19	9	10
De Gramont 1997 (32)	433	14,4	32,5	14,2	15,5
Aranda 1998 (33)	305	19,2	30,3	10,5	12

fármacos de administración oral como tegafur (Utefos®) o combinado con uracilo (UFT®) y más recientemente la aparición de la capecitabina, la cual puede llegar a ser una alternativa al 5-FU en infusión continua.

UFT

Es una combinación de uracilo y tegafur en una relación molar 4:1. Se absorbe por vía oral siendo metabolizada a nivel hepático a 5-FU. En estudios preclínicos de modulación con LV han demostrado que la actividad citotóxica se incrementa con las dosis altas de LV sin modificar su toxicidad.

En estudios fase I la dosis recomendada de UFT es de 300 mg/m²/día con altas dosis de LV 150 mg/m²/día; con dosis inicial de carga y bajas de mantenimiento de LV la dosis máxima de UFT es de 390 mg/m²/día según el estudio de González Barón (37). En otros estudios fases I con dosis bajas de LV encuentran que la dosis de UFT es de 350 mg/m²/día.

En los estudios fase II, las toxicidades principales son: gastrointestinales, mucositis generalmente moderada; la mielosupresión es mínima. El porcentaje de respuestas oscila entre el 25-42%.

Dos estudios fase III que comparan el UFT modulado con leucovorin frente al esquema de la Clínica Mayo no encuentran diferencias en la supervivencia pero sí una menor toxicidad con el UFT (38,39).

CAPECITABINA

Capecitabina es otro profármaco (carbamato de fluoropirimidina) del 5-FU que atraviesa la mucosa intestinal como molécula intacta, se convierte en doxifluridina y finalmente en 5-FU, alcanzando niveles elevados en las células neoplásicas. En modelos experimentales muestra eficacia superior al 5-FU, su actividad se potencia con el ácido folínico y es eficaz en tumores resistentes a 5-FU. La toxicidad limitante de dosis en los ensayos fase I fue la diarrea.

Van Cutsem en un fase II randomizado compara la administración continua de capecitabina con la intermitente y la modulada con ácido folínico, sin encontrar diferencias en cuanto a las respuestas ni supervivencia, pero sí hubo un mayor tiempo a la progresión con la administración intermitente (40).

Finalmente 2 ensayos fases III frente al esquema de la Clínica Mayo encuentran mayor tasa de respuestas para capecitabina (25,5 vs 16,7%) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0002$), sin cambios en la supervivencia ni en el tiempo a la progresión (41).

Actualmente se encuentran en marcha varios ensayos clínicos prospectivos que pueden confirmar si capecitabina es equivalente a 5-FU en infusión continua y si lo sustituirá en el tratamiento estándar en primera línea.

Con la aparición de nuevos fármacos activos en cáncer colorrectal y buscando una mayor actividad en estos tumores, se comenzaron a estudiar las combinaciones teniendo como base y referencia el 5-FU.

IRINOTECAN Y 5-FLUOROURACILO

Cuando el 5-FU se asocia con otros fármacos anti-neoplásicos como irinotecan y oxaliplatino se potencia la actividad, con tasas de respuestas entre el 35-55%, un tiempo a la progresión de 7-9 meses y una supervivencia global de 12-19 meses, muy superiores a 5-FU solo (42).

Irinotecan es un análogo semisintético de la camptotecina, inhibidor de topoisomerasa I sin resistencia cruzada y con actividad sinérgica con el 5-FU. La toxicidad limitante de dosis en ensayos fase I, fueron diarrea y vómitos, gracias al empleo de antieméticos y de fármacos que evitaban la diarrea aguda y tardía, quedó la neutropenia como toxicidad limitante.

En monoterapia, en los estudios fases II llevados a cabo tanto en Japón como Europa y Estados Unidos observaron unos porcentajes de respuestas globales (RG) entre 16 y 27% con estabilizaciones entre 40 y 60% y una mediana de duración de respuesta de 6 a 9,1 meses con supervivencia global entre 8,3 y 10 meses tanto en primera como segunda línea (43).

En el estudio de Cunningham, se randomizaron 279 pacientes que progresaron con 5-FU, a soporte vs CPT-11 en monoterapia a dosis de 300-350 mg/m², la supervivencia global fue estadísticamente superior en el brazo de CPT-11 siendo de 9,2 vs 6,5 meses ($p=0,001$), y al año fue de 36 vs 14% ($p=0,0001$) (44). En el ensayo de Rougier que comparaba tras la progresión a 5-FU en bolus, CPT-11 a dosis de 300-350 mg/m² frente a 5-FU en infusión continua con o sin leucovorin administrados con diferentes regímenes (De Gramont, Lokich, AIO), obtiene mediana de supervivencia superior con CPT-11 10,8 frente a 8,5 meses ($p=0,035$) y mayor intervalo libre de progresión (4,2 vs 2,9 meses con $p=0,03$) (45). Resultados similares se observan en la fase II del grupo español de tratamiento de tumores digestivos (46).

Todo ello llevó al uso del CPT-11 en segunda línea tras el fracaso a 5-FU. Debido a la actividad demostrada y su mecanismo de acción diferente a 5-FU llevó a su utilización en combinación con él.

Dentro de los ensayos fase I Saltz y cols. establecen las dosis máximas tolerables de CPT-11 semanal en 125 mg/m² en combinación con 5-FU en bolus modulado con leucovorin (47).

Otro fase I llevado a cabo por Vanhoefter estableció para siguientes estudios las dosis de CPT-11 80 mg/m²/d1, LV 500 mg/m²/d1, 5-FU 2,6 g/m²/IC de 24 horas administrados semanalmente durante 6 semanas con 1 de descanso (48).

Las respuestas obtenidas en los estudios fases II en primera línea de enfermedad avanzada, con diferentes esquemas de administración, bien semanal (Rothenberg) o cada 3 semanas (Barone) en combinación con 5-FU modulado fueron bajas (26 y 12% respectivamente) (49,50).

Por último destacar dos estudios fase III, uno de ellos europeo, en el cual se randomizaron 385 pacientes a recibir 5-FU en bolus combinado con infusión continua (De Gramont, AIO) con o sin CPT-11 en primera línea de cáncer colorrectal metastásico. Las tasas de respues-

tas (49 vs 31%), el tiempo a la progresión (6,7 vs 4,4 meses) y la supervivencia (17,4 vs 14,1 meses) fueron superiores en los brazos de CPT-11 con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$, $p<0,001$ y $p=0,031$, respectivamente) (51).

En la fase III americana, Saltz y cols. randomizaron 667 pacientes en tres brazos: 5-FU modulado con leucovorin con o sin CPT-11 semanal o CPT-11 en monoterapia. Las tasas de respuestas objetivas fueron 50% para el brazo combinado, 28% para el brazo de 5-FU modulado y 29% para el de CPT-11 en monoterapia ($p<0,001$); también se observó un mayor intervalo libre de progresión para el tratamiento combinado (7 vs 4,3 vs 4,2 meses respectivamente con $p=0,004$) y mayor supervivencia global (14,8 vs 12,6 vs 12 meses con $p=0,04$) (52).

Como conclusión podemos decir que la combinación de CPT-11 con 5-FU en infusión continua con o sin modulación obtiene mayor porcentaje de respuestas y supervivencia, con una toxicidad aceptable, motivo por el cual se estableció como tratamiento de primera línea de enfermedad metastásica.

OXALIPLATINO Y 5-FLUOROURACILO

Oxaliplatino es un análogo del cisplatino que presenta sinergismo con 5-FU. Carece de nefrotoxicidad siendo las toxicidades más importantes la neuropatía que es dosis acumulativa y la hematológica.

En monoterapia, oxaliplatino en primera línea obtiene tasa de control de enfermedad (respuestas completas, parciales y estabilizaciones) de un 43%, similares a la modulación (53,54). En pacientes refractarios a 5-FU los porcentajes de respuestas están en torno al 10%, con duración alrededor de 6 meses y mediana de supervivencia de 9 meses (55).

La combinación con 5-FU en diferentes esquemas de administración dan tasas de respuestas entre 20 y 46%, con intervalo libre de progresión de 7 meses en aquellos que progresaron a 5 FU/LV (56).

La administración de forma cronomodulada permite un incremento de la intensidad de dosis de los fármacos con una menor toxicidad; en el estudio de Levi las respuestas son superiores con la cronomodulación al igual que la supervivencia global (57,58).

En la fase III realizado por Giacchetti y su grupo se randomizaron 220 pacientes con enfermedad metastásica a recibir 5-FU en infusión continua con cronomodulación con o sin oxaliplatino. Las tasas de respuestas fueron de 53 versus 16% con $p<0,001$ para la combinación, el intervalo libre de progresión fue también superior (8,7 vs 6,1 meses con $p=0,048$), no hubo diferencias significativas con respecto a la mediana de supervivencia lo cual puede explicarse por el efecto de la segunda línea de quimioterapia que recibieron el 57% de los pacientes y por el rescate de la cirugía de algunos de ellos (59).

En el estudio de De Gramont se randomizaron 420 pacientes a recibir 5-FU/LV con o sin oxaliplatino. Las tasas de respuestas fueron de 57 frente al 26% para la

combinación, la supervivencia libre de enfermedad también fue superior 39,6 frente a 27,8 semanas, sin diferencias significativas en la supervivencia global, nuevamente puede deberse al efecto de segundas y terceras líneas (60).

El Intergroup ha llevado a cabo un ensayo fase III con tres brazos, se han incluido 796 pacientes. En el brazo A CPT-11 + 5-FU/LV (esquema de Saltz), brazo B oxaliplatino + 5-FU/LV (De Gramont), brazo C con oxaliplatino+ CPT-11 (esquema de Wasserman), los resultados han sido una mayor tasa de respuestas (30 vs 40 vs 30%), supervivencia global (14,8 vs 19,1 vs 17 meses) y mayor tiempo a la progresión (6,9 vs 8,8 vs 6,7 meses) con diferencias estadísticamente significativas para el brazo B además de un perfil de toxicidad favorable (61).

Tras estos resultados similares a la combinación de 5-FU con CPT-11, otra alternativa posible en primera línea sería la combinación de oxaliplatino con 5-FU.

En relación a la secuencia de administración en primera y segunda línea se han realizado diferentes estudios. Tournigand y cols. randomizan 220 pacientes con carcinoma colorrectal avanzado en primera línea a recibir combinación de 5-FU con irinotecan y a la progresión 5-FU más oxaliplatino (FOLFIRI→FOLFOX) frente a la secuencia inversa (FOLFOX→FOLFIRI). La tasa de respuestas en primera línea fue del 56% para FOLFIRI con intervalo libre de progresión de 8,5 meses frente al 54% con intervalo libre de progresión de 8 meses para FOLFOX sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,26$); en segunda línea las tasas de respuestas fueron de 4% para FOLFIRI y 15% para FOLFOX, con intervalos libres de progresión de 2,5 y 4,2 meses respectivamente. Los perfiles de toxicidades fueron diferentes, con FOLFIRI la mucositis, náuseas, vómitos y alopecia fueron las principales y con FOLFOX las más destacadas fueron neutropenia y neurotoxicidad (62). Colucci y cols. comparan FOLFIRI con FOLFOX en primera línea con porcentajes de respuestas similares RO 34 vs 36% y estabilizaciones 44 vs 39% respectivamente, con diferencias en los perfiles de toxicidad (63).

5-FU EN EL SIGLO XXI

Hoy por hoy el 5-FU continúa siendo el principal fármaco de muchos tratamientos de tumores sólidos. A lo largo de los últimos años se ha ido modificando su forma de administración desde el bolus a la infusión continua pasando por la modulación, y por último con la combinación de fármacos que han ofrecido sinergismo con él; con todo ello lo que se ha conseguido ha sido aumentar la actividad, el porcentaje de respuestas, la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes afectados de cáncer colorrectal metastásico. Continúa manteniéndose como el estándar en la actualidad, mientras que en Europa se aboga por la infusión continua en sus diferentes esquemas (De Gramont, AIO, TTD), en Estados Unidos se mantiene la modulación bioquímica.

No obstante profármacos de nueva aparición como

capecitabina, pueden llegar a ser una alternativa, evitando así la colocación de catéteres de acceso venoso centrales y por tanto la morbilidad asociada a estos sistemas y por otro lado a un cambio en la toxicidad y tolerancia por parte del paciente. Hemos de esperar los resultados de los diferentes ensayos clínicos randomizados que actualmente se encuentran en marcha, para dilucidar su equivalencia.

CORRESPONDENCIA:

M. A. Gómez España
Servicio de Oncología Médica
Hospital Reina Sofía
Avda. Menéndez Pidal, s/n
14004 Córdoba

BIBLIOGRAFÍA

1. Ansfield F, Schroeder JM, et al. Five years experience with 5-fluorouracil. *JAMA* 1962; 181: 295-7.
2. Moertel CG, Reitemeier RJ. *Advanced gastrointestinal cancer. Clinical management and chemotherapy.* New York: Harper Row, 1969.
3. The advanced colorectal cancer meta-analysis projet modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response ratio. *J Clin Oncol* 1992; 10: 896-903.
4. The advanced colorectal cancer metaanalysis projet, metaanalysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 960-9.
5. Ansfield F, et al. A phase II study comparing the clinical utility of four regimens of 5FU. *Cancer* 1997; 39: 34-40.
6. Grem JL. Systemic treatment options in advanced colorectal cancer: perspectives on combination 5FU plus leucovorin. *Semin Oncol* 1997; 24 (Supl. 18): 8-18.
7. Marsh JC, Bertino JR, et al. The influence of drug interval on the effect of metotrexate and fluorouracil in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 371-80.
8. Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by metotrexate in metastatic colorectal cancer. *Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Proje.* *J Clin Oncol* 1994; 12 (5): 960-9.
9. Matei D, et al. Preclinical and clinical evaluations of 5FU biochemical modulation with folinic acid and hidroxixiurea for patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 1330-5.
10. Wadler S, et al. Interaction of fluorouracil and interferon in human colon cancer cell lines: cytotoxic and cytokinetic effects. *Cancer Res* 1990; 50: 5735-9.
11. Corfu Study Group. Phase III randomized study of two fluorouracil combinations with either interferon alpha 2^a or leucovorin for advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 921-8.
12. Kemeny N, et al. Randomized study of continuous infusional fluorouracil versus fluorouracil plus cisplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 313-8.
13. Díaz Rubio, et al. Prospective randomized trials of continuous infusión 5FU vs 5FU plus CDDP in patients with advanced colorectal cancer: a trial of the spanish cooperative group for digestive tumor therapy (TTD). *Am J Clin Oncol* 1992; 15: 56-60.
14. Labianca R, et al. CDDP plus 5FU versus 5FU alone in advanced colorectal cancer: a randomized study. *Eur J Clin Cancer Oncol* 1998; 24: 1579-81.
15. Machover D. Fluorouracil combined with the pure (6S)-stereoisomer of folinic high doses for the treatment of patients with advanced colorectal carcinoma: a Phase I, II study. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 321-7.
16. *Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Proje.* Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992; 10: 896-903.
17. Goldberg RM, Hatfield AK, et al. Prospectively randomized North Central Cancer Treatment Group trial of intensive course fluorouracil combined with the I-Isomer of intravenous Leucovorin, oral leucovorin or intravenous leucovorin for the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3320-9.
18. Erlichman C, Fine S, et al. A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 469-75.
19. Petrelli N, Douglass HO, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1419-26.
20. Doroshow JH, Multhaus P, et al. Prospective randomized comparison of fluorouracil and high dose continuous infusion leucovorin calcium for the treatment of advanced measurable colorectal cancer in patients previously unexposed to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1990; 8: 491-501.
21. Petrelli N, Herrera L. A prospective randomized trial of 5FU versus 5FU and high dose LV vs 5FU and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1559-65.
22. Nobile MT, Rosso R, et al. Randomized comparison of weekly bolus 5FU with or without LV in metastatic colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 1992; 28: 1823-7.
23. Steinke B, Günther E, et al. Fluorouracil versus folinic acid/fluorouracil in advanced colorectal cancer. Preliminary results of a randomized trial. *Semin Oncol* 1992; 19: 141-7.
24. Labianca R, Pancera G, et al. Folinic acid + 5FU versus equidose 5FU in advanced colorectal cancer. Phase III study of "GIS-CAD" (Italian Group for the study of Digestive Tract Cancer). *Ann Oncol* 1991; 2: 673-9.
25. O'Connell MJ. A phase III trial of 5 fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group Study.* *Cancer* 1989; 63: 1026-30.
26. Valone FH, Friedman MA, et al. Treatment of patients with advanced colorectal carcinomas with fluorouracil alone, high dose leucovorin plus fluorouracil, or sequential methotrexate, fluorouracil and leucovorin: a randomized trial of the Northern California Oncology Group. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1427-36.
27. Lokich JL, Bothe A, et al. Phase I study of protracted venous infusion of 5 fluorouracil. *Cancer* 1981; 48: 2565-8.
28. Seifert P, Baker LH, et al. Comparison of continuous infused 5FU with bolus injection in treatment of patients with colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1975; 30: 123-8.
29. Lokich JJ, Ahlgren JD, et al. A prospective randomized comparison of continuous infusion of 5FU with conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma. *A Mid-Atlantic Oncology Program Study.* *J Clin Oncol* 1989; 7: 425-32.
30. Weinerman B, Shah A, et al. A randomized trial of continuous systemic infusion versus bolus therapy with 5 FU in metastatic measurable colorectal cancer. *Proc Am Soc Oncol* 1990; 9: 103 (Abstr).
31. Rougier P, Paillet B, et al. End results of a multicentric randomized trial comparing 5 FU in continuous systemic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: 163 (Abstr).
32. De Gramont A, Bosset JF, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high dose leucovorin and 5 Fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: A French Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 808-15.

33. Aranda E, Díaz-Rubio E, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with weekly high-dose 48-hour continuous-infusion fluorouracil for advanced colorectal cancer: A Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD) study. *Ann Oncol* 1998; 9: 727-31.
34. Aranda E, Cervantes A, et al. A phase II trial of weekly high dose continuous infusion 5F plus oral leucovorin in patients with advanced cancer. *Cancer* 1995; 76(4): 569-73.
35. Leichman CG, Fleming TR, et al. Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal cancer: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1303-11.
36. Meta-analysis Group in Cancer: Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 301-8.
37. González-Barón M, Feliú J, et al. Efficacy oral tegafur modulation by uracil and leucovorin in advanced colorectal cancer. A phase II study. *Eur J Cancer* 1995; 31: 2215-9.
38. Pazdur R, Douillard J-Y, et al. Multicenter phase III study of 5FU or UFT in combination with leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 263a (abst 1009).
39. Carmichael J, Propiela T, et al. Randomized comparative study of UFT plus LV versus parenteral 5FU plus LV in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc ASCO* 1999; 18: 1016.
40. Van Cutsem E, Findlay M, et al. Capecitabine an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1337-45.
41. Twelves C. Capecitabine as first line in colorectal cancer. Pooled data from two large, phase III trials. *Eur J Cancer* 2002; 38: 15-20.
42. Van Cutsem E, et al. Integration of new cytotoxic agents in the management of advanced colorectal cancer: where are we now and where do we go? *Am Soc Clin Oncology, Educacional Book*, 2002. p. 240-7.
43. Cunningham D, Maroun J, et al. Optimizing the use of irinotecan in colorectal cancer. *The Oncologist* 2001; 6: 17-23.
44. Cunningham D, Pyrhonen S, et al. Randomized trial of Irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413-8.
45. Rougier P, Van Cutsem E. Randomized trial of Irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407-12.
46. Antón A, Aranda E, et al. CPT-11 in metastatic colorectal cancer patients resistant to 5FU: a phase II study. *Methods Fin Exp Clin Pharmacol* 2003; 25 (8): 639-43.
47. Saltz LB, Kanowitz J. Phase I clinical and pharmacokinetic study of Irinotecan, Fluorouracil and Leucovorin in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2959-67.
48. Vanhoefer U, Harstrick A, et al. Phase I study of a weekly schedule of Irinotecan, high dose leucovorin and infusional fluorouracil as first line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 907-13.
49. Rothenberg ML, Pazdur R. A phase II multicenter trial of alternating cycles of irinotecan and 5FU/LV in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 266 (Abstr.)
50. Barone C, Pozzo C. CPT-11 alternating with 5FU/Folinic acid: A multicenter phase II study in first line chemotherapy of metastatic colorectal cancer. Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 270 (Abst.)
51. Douillard JY, Cunningham D, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicenter randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-7.
52. Saltz LB, Cox JV, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-14.
53. Díaz-Rubio E, Sastre J, et al. Oxaliplatin as single agent in previously untreated colorectal carcinoma: a phase II multicentric study. *Ann Oncol* 1998; 9: 105-8.
54. Raymond E, Chaney G, et al. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol* 1998; 9: 1053-71.
55. Machover D, Díaz-Rubio E, et al. Two consecutive phase II studies of oxaliplatin for treatment of patients with advanced colorectal carcinoma who were resistant to previous treatment with fluoropyrimidines. *Ann Oncol* 1996; 7: 95-8.
56. De Gramont A, Vignoud J, et al. Oxaliplatin with high dose leucovorin and 5FU 48 hours continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 214-9.
57. Levi F, Misset JL, et al. A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5FU/FA and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer. *Cancer* 1992; ; 69: 893-900.
58. Levi F, Zidani R, et al. Chronomodulated versus fixed-infusion-rate delivery of ambulatory chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in patients with colorectal cancer metastases: A randomized multi-institutional trial. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1608-17.
59. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 136-47.
60. De Gramont A, Figuer A, et al. A randomized trial of leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5FU) with or without oxaliplatin in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-47.
61. Goldberg RM, Morton RF, et al. Oxaliplatin or CPT-11 plus 5FU/LV or Oxaliplatin plus CPT-11 in advanced colorectal cancer. Updated efficacy and quality of life data from and Inter-group Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 252 (Abstract 1009).
62. Tournigand C, André T, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 1-9.
63. Colucci G, Maiello E, et al. Preliminary results of a randomized multicenter study of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale, comparing FOLFIRI vs FOLFOX in advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 255 (Abstr 1021).

Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal: quimioterapia intraarterial

C. GRÁVALOS CASTRO, T. MURILLO GONZÁLEZ¹, M. QUINTELA-FANDINO

Servicio de Oncología Médica. ¹Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

Las metástasis hepáticas suponen una de las causas principales de morbilidad y mortalidad de los pacientes con cáncer colorrectal. Los tratamientos dirigidos al hígado se basan en la historia natural de la enfermedad, en la que el hígado es el lugar predominante de metástasis en la mayoría de los pacientes. Por tanto, y en ausencia de una terapia sistémica eficaz, se han realizado muchos esfuerzos para desarrollar métodos de control locorregional. Las tasas de respuesta con la infusión intraarterial de floxuridina (FUDR) en pacientes con metástasis irresecables varía del 30 al 80%. La alta extracción hepática de la FUDR hace que sea un fármaco eficaz contra las metástasis hepáticas, pero sus bajos niveles sistémicos aumentan el riesgo de progresión extrahepática. El 5-fluorouracilo (5-FU) intraarterial con leucovorin (LV) puede conseguir una alta tasa de respuesta local junto con una reducción significativa de las metástasis extrahepáticas. Sin embargo, los resultados de los estudios randomizados que comparan fluoropirimidinas por vía intraarterial (HAI) frente a vía intravenosa no muestran un beneficio en la supervivencia libre de progresión o en la supervivencia global para el grupo de HAI. Nuevos ensayos clínicos están investigando la administración del oxaliplatino y el irinotecan a través de la arteria hepática, solos o en combinación con FUDR o 5-FU, y la asociación de la HAI con otras terapias locales como la cirugía, la embolización, la irradiación o la crioterapia. El empleo de la quimioterapia intraarterial está limitada por su toxicidad, coste y complicaciones derivadas del catéter y/o de la bomba de infusión y su uso no puede recomendarse fuera de ensayos clínicos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal. Metástasis hepáticas. Quimioterapia intraarterial.

ABSTRACT

Hepatic metastases are a major cause of morbidity and mortality in patients with colorectal carcinoma. Liver-directed therapies are firmly based in the natural history of this disease in which the liver is the dominant site of metastases in the majority of patients and, apparently, the sole site in some. Therefore, in the absence of effective systemic therapy, much effort has been placed in developing methods of locoregional control. The response rates with hepatic arterial infusion of floxuridine (FUDR) in patients with unresectable metastases vary from 30 to 80%. High intrahepatic clearance of FUDR makes it an effective drug for liver metastases, but lower levels of systemic drug result in a higher rate of extrahepatic metastases. A high local response rate combined with a significant reduction of extrahepatic disease may be observed with intrahepatic 5-FU/LV. However, results of randomised trials comparing intrahepatic arterial versus intravenous fluoropyrimidines show no evidence of an advantage in progression-free survival or overall survival for the IHA group. New clinical trials are testing the intrarterial administration of oxaliplatin or irinotecan, alone or in combination with FUDR or 5-FU, and the association of IHA with other local treatments such as surgery, embolization, irradiation or cryotherapy. The use of intrahepatic arterial chemotherapy has been limited by the toxicity, cost and complications of surgically placed catheters and/or pumps, and its use cannot be recommended outside of a clinical trial.

KEY WORDS: Colorectal cancer. Hepatic metastases. Intrahepatic arterial chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

De los 150.000 pacientes nuevos con cáncer colorrectal (CCR) que se diagnostican anualmente en Europa, el 15-25% debutan con metástasis hepáticas y otro 35-45% adicional las desarrollan durante la evolución de la enfermedad (1). Actualmente existen diversas opciones de tratamiento y la elección de una o más de ellas dependerá de las características del paciente, del número y localización de las lesiones, de las terapias aplicadas con anterioridad, etc. Las principales alternativas se describen en la tabla I.

La *resección quirúrgica* es el único tratamiento con posibilidades curativas. Consigue una supervivencia global (SG) a 5 años del 25-40% (2-5), con una mediana de 28-46 meses, aunque las recidivas intrahepáticas aparecen en cerca del 60% de los casos. Sin la cirugía, la SG a 5 años es inferior al 5%.

La *radiofrecuencia*, la *crioablación* y la *hipertermia por láser* dirigida por resonancia magnética son nuevas terapias locales que puede destruir eficazmente metástasis hepáticas en pacientes seleccionados, pero su impacto en la supervivencia es todavía desconocido (6). En muchas ocasiones se emplean de manera complementaria a la cirugía en pacientes en los que no se puede conseguir una resección quirúrgica completa (R0).

Históricamente, la *radioterapia* (RT) no ha tenido un papel importante debido a la baja tolerancia del hígado a una irradiación completa (7). Los avances en las técnicas de RT permiten actualmente la realización de planificaciones dosimétricas muy precisas y la administra-

ción de altas dosis de irradiación en zonas focales preservando la mayor parte del hígado sano.

La *quimioterapia (QT) sistémica* produce un aumento del tiempo a la progresión (TTP) y de la SG junto con una mejoría de la calidad de vida (QOL) cuando se compara con el mejor tratamiento de soporte (BSC), incluso en pacientes asintomáticos (8,9). La mediana de SG se ha incrementado desde 5-6 meses con el BSC (9) (principios de los años 90) hasta los 21,6 meses con esquemas secuenciales de QT sistémica (año 2001) (10). También la tasa de respuestas (RR) se ha modificado sustancialmente, desde el 14% con 5-fluorouracilo (5-FU) bolo en monoterapia hasta el 70% con los tripletes de 5-FU + oxaliplatino + irinotecan (CPT-11) administrados por vía intravenosa (i.v.) (12,13). La *QT intraarterial hepática (HAI)* y la *quimioembolización (TACE)* son otros enfoques terapéuticos investigados activamente en pacientes con metástasis, exclusiva o predominantemente, hepáticas. La evolución cronológica de la quimioterapia intraarterial se recoge en la tabla II.

JUSTIFICACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL

La justificación de las terapias dirigidas directamente al hígado se asienta firmemente en la historia natural del cáncer colorrectal, que se caracteriza porque el hígado es el lugar predominante de metástasis en la mayoría de los casos y, aparentemente, el único en algunos pacientes.

TABLA I

OPCIONES DE TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DEL CÁNCER COLORRECTAL

Modalidad	Limitaciones
Resección quirúrgica	Número, localización y tamaño de las metástasis Reserva funcional hepática Tamaño de las metástasis
Ablación térmica	
Radiofrecuencia	
Microondas	
Láser	
Crioterapia	Tamaño de las metástasis Rara vez se realiza percutáneamente
Etanolización intralesional	Tamaño de las metástasis Requiere varias sesiones Hepatitis radioinducida. Daño renal o pancreático
Radioterapia	
Tridimensional	
Esterotáxica	
Protones	
Intraarterial con lipiodol-I ¹³¹	
Intraarterial con microsferas de Y ⁹⁰	
Quimioterapia	
Sistémica	Toxicidad hepática y extrahepática
HAI (± embolización)	Complicaciones por el catéter

HAI: Quimioterapia intraarterial.

TABLA II

EVOLUCIÓN CRONOLÓGICA DE LA HAI EN LOS ÚLTIMOS 50 AÑOS

Año	Hecho
1950	1ª administración exitosa de HAI
1954	Descripción de la irrigación de células tumorales por la arteria hepática
1965	1º estudio de HAI en cáncer colorrectal
1979	1º estudio randomizado de HAI <i>versus</i> 5-FU intravenoso
1980-90	Estudios fase II de FUDR (\pm DXM) en enfermedad avanzada y adyuvante Estudios fase III de FUDR HAI <i>vs</i> fluoropirimidinas i.v./no tratamiento
1996	Metanálisis de HAI <i>vs</i> QT sistémica
1990-2000	Estudios fase I y II de 5-FU intraarterial Combinaciones con mitomicina, interferón Estudios fase III de HAI adyuvante + QT sistémica <i>vs</i> control
2000-2004	Estudios fase III de 5-FU/LV intraarterial <i>vs</i> 5-FU/LV intravenoso Estudios fase I y II con oxaliplatino, CPT-11 o gemcitabina intraarterial Combinación de HAI con QT sistémica (fluoropirimidinas, oxaliplatino, CPT-11)

HAI: quimioterapia intraarterial; QT: quimioterapia; 5-FU: 5-fluorouracilo; FUDR: floxuridina; DXM: dexametasona; LV: leucovorin; CPT11: irinotecan; *vs*: *versus*; i.v.: intravenoso.

El hígado recibe su aporte sanguíneo de un sistema vascular doble: el 75% proviene de la vena porta y el otro 25% de la arteria hepática (14). En 1954, Breedis y Young (15) observaron que las células tumorales son irrigadas principalmente por la arteria, a diferencia de los hepatocitos normales que lo hacen por la porta. Este hecho permite aumentar la exposición selectiva de las células neoplásicas a la QT en comparación con los hepatocitos normales.

Los citostáticos más empleados en la HAI son la floxuridina (FUDR) y el 5-FU. La FUDR tiene una alta extracción hepática ya que el 94-99% es eliminado en su primer paso a través del hígado (16); el 5-FU es eliminado en un 19-55% (17). Con la incorporación al arsenal terapéutico del oxaliplatino y el CPT-11 se ha abierto una nueva área de investigación: su administración a través de la arteria hepática.

ENFERMEDAD AVANZADA

Desde los años 60, y debido principalmente a la ausencia de un tratamiento sistémico eficaz, se han explorado otras vías de administración de la QT: la intraportal, la intraperitoneal y, sobre todo, la intraarterial (i.a.) hepática. Esta última reservada para los pacientes que presentan sólo metástasis en el hígado. La HAI se ha empleado como una modalidad terapéutica única o en combinación con QT sistémica, embolización, radioterapia tridimensional o cirugía.

HAI COMO ÚNICA MODALIDAD TERAPÉUTICA

Fluoropirimidinas

La *floxuridina* cumple los dos requisitos necesarios para su administración intraarterial: ser activa en CCR y tener un alto aclaramiento hepático, con la ventaja de tener poca toxicidad sistémica. Los *estudios iniciales* se remontan a 1965, cuando Sullivan y Zurac (18) publicaron por primera vez que la FUDR intraarterial era activa en 24 de 39 pacientes tratados. Unos años después, en 1979, el *Central Oncology Group* realizó el primer estudio randomizado de HAI *versus* (vs) QT sistémica, comparando 5-FU i.a. frente a 5-FU i.v. Aunque la tasa de respuestas fue ligeramente superior en la rama de HAI, no se observó beneficio en la supervivencia.

Los *estudios fase II* de los años 80 con FUDR administrada en infusión continua (i.c.) a través de la arteria hepática, a dosis de 0,2-0,4 mg/kg/día durante 14 días cada 4 semanas, referían tasas de respuestas de 30-50% y una supervivencia que parecía mejor que la obtenida con la QT sistémica (20-24). Posteriormente, Kemeny y cols. (25) añadieron el leucovorin (LV) a la FUDR, consiguiendo una elevada actividad (RR 72%) con una SG de 27 meses. Sin embargo, el 21% de los pacientes presentaron colangitis esclerosante. Para disminuir la toxicidad hepatobiliar, los mismos autores (26) asociaron dexametasona (DXM) a la pauta anterior. La esclerosis biliar se redujo al 3%, sin comprometer la eficacia. Los esquemas alternantes de FUDR y 5-FU también referían una cifra de respuesta > 50%, con menor toxicidad (27,28). En cuanto a la duración óptima de la infusión de FUDR, Lorenz y cols. (29) trataron 221 pacientes con distintas pautas y confirmaron que la infusión de 14 días era más activa que la de 5 días, pero sin que se tradujera en un beneficio en la supervivencia. En la tabla III se resumen los estudios más destacados publicados entre 1990 y 1996.

Para comprobar si realmente existía un beneficio con la HAI, se han realizado ocho *estudios randomizados* que comparan FUDR frente a una rama control, que era FUDR i.v. (30-32), 5-FU i.v. (33-35), o el mejor tratamiento de soporte (35,36) (Tabla IV). Los cinco estudios que compararon FUDR i.a. *vs* FUDR i.v. o 5-FU i.v. coinciden en que la tasa de respuestas es significativamente superior (42-62%) con la HAI que con el fármaco intravenoso (10-21%), pero sin diferencias en la

TABLA III
ESTUDIOS FASE II REALIZADOS CON FUDR ENTRE 1990-1996

Autor	n	Esquema	RR	SG (meses)
Kemeny (25)	24	FUDR/LV	72%	> 27
Kemeny (26)	62	FUDR /LV/DXM	52-78%	13-25
Lorenz (29)	221	FUDR	52%	16
		FUDR/LV	62%	14
		FUDR/5-FU	68%	19
		FUDR/5-FU/LV	40%	--
Stagg (27)	64	FUDR alternando con 5-FU	50%	22
Davidson (28)	57	FUDR alternando con 5-FU	54%	18

RR: tasa de respuesta; SG: supervivencia global; FUDR: floxuridina; 5-FU: 5-fluorouracilo; LV: leucovorin; DXM: dexametasona.

TABLA IV
ESTUDIOS ALEATORIZADOS DE FLUOROPIRIMIDINAS HAI VS FLUOROPIRIMIDINAS i.v. O NO TRATAMIENTO

Autor	n	Esquema		RR	SG (meses)	p
<i>Rama experimental: FUDR i.a.</i>						
Kemeny (30)	51	FUDR	i.v.	20%	12	ns
	48	FUDR	i.a.	50%	17	
Chang (31)	32	FUDR	i.v.	17%	12	ns
	32	FUDR	i.a.	62%	17	
Hohn (32)	72	FUDR	i.v.	10%	16	ns
	64	FUDR	i.a.	42%	16,7	
Martin (33)	33	5-FU	i.v.	21%	10,5	ns
	36	FUDR	i.a.	48%	12,6	
Wagman (34)	10	5-FU	i.v.	20%	11,6	ns
	31	FUDR	i.a.	56%	13,8	
Rougier (35)	82	5-FU	i.v. o no tratamiento	--	10	0,02
	81	FUDR	i.a.	--	14	
Allen-Mersh (36)	50	No tratamiento		--	7,5	0,03
	50	FUDR	i.a.	--	13,5	
CALGB 9481		5-FU/LV	i.v.			
		FUDR/LV/DXM i.a.				Pendiente de resultados
<i>Rama experimental: 5-FU/LV i.a.</i>						
Lorenz (47)	57	5-FU i.c. /LV	i.v.	20%	17,6	ns
	57	5-FU i.c. /LV	i.a.	45%	18,7	
	55	FUDR (sin LV ni DXM)	i.a.	43%	12,7	
Kerr (48)	145	5-FU/LV deGramont	i.v.	19%	14,8	ns
	145	5-FU/LV dosis equitoxicas	i.a.	22%	14,7	

RR: tasa de respuesta; SG: supervivencia global; FUDR: floxuridina; 5-FU: 5-fluorouracilo; LV: leucovorin; DXM: dexametasona. d: día; i.v.: intravenoso; i.a.: intraarterial; i.c.: infusión continua. ns: no significativo.

supervivencia (12,6-18,7 meses con HAI frente a 10,5-17,6 meses con QT sistémica). En cambio, los dos estudios en que los pacientes no recibían QT en la rama control sí muestran beneficio en la supervivencia (14,5 meses con HAI vs 10,1 meses en control, $p = 0,002$).

Al igual que el primer estudio aleatorizado del *Central Oncology Group*, estos ensayos estaban plagados de problemas metodológicos, incluyendo ramas de control no adecuadas, pequeño número de pacientes, diferentes estudios de extensión (en la rama de HAI se hacía

con laparotomía que excluía a los pacientes con carcinomatosis peritoneal, y en la rama control no), métodos de evaluación de respuesta no estándares hoy en día (gammagrafía hepática, hepatomegalia por exploración física, etc.). Además en muchos de ellos, por diseño o por defecto, se permitía el “cross-over” desde la rama de HAI a la QT sistémica o viceversa.

El análisis de los 3 estudios que permitían el “cross-over” sugería un beneficio en la SG en pacientes inicialmente asignados a la rama de HAI, pero esta observación puede estar sesgada porque los pacientes que se pudieron tratar con HAI, después de progresión a la QT sistémica, probablemente tenían metástasis confinadas al hígado, así como otros criterios clínicos que se asocian con una supervivencia más prolongada. Otro aspecto a considerar es que un número significativo de pacientes no llegaron a recibir tratamiento intraarterial por complicaciones quirúrgicas o desplazamiento del catéter, lo que puede infraestimar los beneficios de la HAI cuando los análisis estadísticos se calculan por intención de tratar.

El octavo estudio es el *Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9481*, que compara FUDR/LV/DXM i.a. vs 5-FU/LV i.v. en bolo (esquema de la Clínica Mayo). Para evitar problemas metodológicos no se permite el “cross-over”. Sin embargo, los avances recientes en la QT sistémica hacen dudar de que su diseño siga siendo apropiado, porque el régimen de la Clínica Mayo ya no se considera estándar desde la introducción del 5-FU en infusión continua, las fluoropirimidinas orales y los esquemas de combinación con oxaliplatino y/o irinotecan.

Una metaanálisis publicado en 1996 confirmó que la tasa de respuestas para la infusión hepática era superior a la obtenida con FUDR o 5-FU por vía intravenosa (41 vs 14%, $p < 0,0001$) (38). El metaanálisis de Harmantas y cols. (39), publicado también en 1996, refiere que la QT regional con FUDR confiere un beneficio modesto sobre la QT sistémica, con un incremento de 10% ($p = 0,041$) y 6% ($p = 0,12$) en la supervivencia a 1 y 2 años, respectivamente.

Aunque la infusión de FUDR/LV/DXM es el régimen estándar de HAI en muchas instituciones, el 5-fluorouracilo tiene como ventajas su menor toxicidad hepatobiliar y mayor paso a circulación sistémica, lo que puede traducirse en una reducción del riesgo de progresión extrahepática. En 1995, Sugihara y cols. (40) obtuvieron una tasa de respuestas de 51% en 68 pacientes, con una mediana de supervivencia de 11 meses. Con 5-FU en infusión corta, Milandri y cols. (41) consiguen casi los mismos resultados en 36 pacientes (RR 45-55%, según estuvieran o no previamente tratados), con buena tolerancia.

Con la generalización de esquemas de 5-FU en infusión continua intravenosa (deGramont o AIO), se despertó el interés por conocer la eficacia y tolerancia de estos regímenes por vía intraarterial hepática. Kerr (42) observó, en un estudio de farmacocinética, que los niveles sistémicos de 5-FU cuando se administraba i.a. con un esquema parecido al deGramont (mg/m^2 : LV 200 i.v. 2 h + 5-FU 400 bolo/800-1.840 i.c. 22 h, d 1 y 2, cada

14 d) eran similares a los obtenidos con el régimen convencional de deGramont i.v., y concluye que este régimen de 5-FU/LV i.a. tiene la ventaja de administrar altas concentraciones de 5-FU en el hígado y, a la vez, conseguir una concentración sistémica adecuada para tratar las micrometástasis extrahepáticas.

Se han llevado a cabo, al menos, cinco *estudios fase I o II* de 5-FU i.c./LV en un número pequeño de pacientes (42-46). Como se resume en la tabla V, la tasa de respuestas oscila entre 36-56%, con poca toxicidad.

En el año 2000, Lorenz y Müller (47), del *German Cooperative Group on Liver Metastases*, han comparado en un estudio aleatorizado la administración de dos regímenes intraarteriales (5-FU/LV i.a. vs FUDR i.a.) frente a 5-FU/LV intravenoso (rama control). La tasa de respuesta fue estadísticamente superior para la HAI, pero sin diferencias significativas en el TTP ni en la SG (Tabla IV). Sin embargo, la aparición de metástasis extrahepáticas fue más frecuente con la FUDR i.a. (40,5%) que con el 5-FU/LV (12,5% i.a. o 18,3% i.v.), lo que está en relación con los bajos niveles sistémicos de la FUDR por su alta extracción hepática. Muchos de los problemas de los estudios aleatorizados previos también están presentes en este. Sólo dos tercios de los 168 pacientes recibieron el tratamiento asignado, hubo “cross-over” y además la mortalidad fue más elevada en los pacientes de las ramas HAI, lo que disminuye la posibilidad de detectar una ventaja en la supervivencia en el grupo asignado a terapia intraarterial.

El otro estudio *fase III*, publicado en el 2003 por Kerr y cols. (48) del *Medical Research Council* y la EORTC, fue diseñado antes de la incorporación del oxaliplatino o el irinotecan a la QT sistémica. Doscientos noventa pacientes fueron randomizados a recibir 5-FU/LV i.v. (esquema deGramont, cada 14 días) o 5-FU/LV i.a. a dosis equitoxicas (mg/m^2 : LV 200 + 5-FU 400 bolo/1600 en i.c. de 22 horas, días 1-2, cada 14). La eficacia, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG fueron similares en las dos ramas (Tabla IV). Sin embargo, el 37% de los pacientes asignados HAI no llegaron a recibir el tratamiento y en otro 29% la QT i.a. se suspendió antes de los 6 ciclos por fracaso del catéter. Al igual que en los otros estudios aleatorizados, hubo “cross-over”. La toxicidad grado 3-4 fue infrecuente en las dos ramas, pero se sugirió un aumento en el número de muertes precoces en HAI, no siendo clara la razón. Quizá por el retraso en el inicio de la HAI al tener que realizar una laparotomía para la inserción del catéter.

Oxaliplatino e irinotecan

Pocos estudios han evaluado el oxaliplatino administrado a través de la arteria hepática (49-52). Las dosis, esquemas y tasa de respuesta se recogen en la tabla VI. El número de pacientes incluidos en cada serie es muy pequeño. Mancuso y cols. (47) administraron oxaliplatino $20 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ en infusión continua intraarterial durante 5 días, cada 3 semanas, a 17 pacientes previamente tratados. El dolor abdominal severo fue la principal toxicidad limitante de dosis

TABLA V
ESTUDIOS DE 5-FU i.c. INTRAARTERIAL + LEUCOVORIN i.v. O i.a.

Autor	n	Esquema (dosis mg/m ²)	RR	Comentarios
Sugihara (40)	68	5-FU 360 mg/m ² x 7 d, 180 mg/m ² x 21 d	51%	SG mediana 11
Milandri (41)	36	5-FU en infusión corta + QT sistémica	45-55%	Toxicidad leve
Kerr (42)	30	LV 200 i.v. 2 h + 5-FU 400 bolo + 800-1840 i.c. 22 h, d 1 y 2, cada 14 d	36%	Dosis recomendada fase II: 1.600
Howell (43)	33	LV 200 i.v. 2 h + 5-FU 1.500 i.c. 24 h i.a., x 6s, cada 8		No diferencias
	24	LV 200 i.v. 2 h + 5-FU 400 bolo + 1600 i.c. 22 h, d 1-2 cada 14 d	51%	SG estimada 19 meses
Lorenz (44)	11	LV 500 i.a. 1 h + 5-FU 2.000-2.400 en i.c. 24 h i.a., semanal x 6, cada 8 s	3 pts	Buena tolerancia Todos pretratados
Lorenz (45)	50	LV 500 i.a. 1 h + 5-FU 2.200-2.600 en i.c. 24 h i.a., semanal x 6, cada 8 s	56%	5-FU ↓ 2.200 por toxicidad g-i con 2.600
Klotz (46)	11	LV 100 ó 20, d 1, 3 y 5 + 5-FU 1.000 i.c. de 24 h i.a. x 5 días	--	Toxicidad hepática leve

RR: tasa de respuesta; SG: supervivencia global; FUDR: floxuridina; 5-FU: 5-fluorouracilo; LV: leucovorin; h: hora; d: día; s: semana; iv: intravenoso; i.a.: intraarterial; ic: infusión continua; QT: quimioterapia; g-i: gastrointestinal; Pts: pacientes.

TABLA VI
ESTUDIOS CON OXALIPLATINO, IRINOTECAN O MITOMICINA C INTRAARTERIAL

Autor	n	Fase	Esquema (dosis mg/m ²)	RR	SG (meses)
<i>Oxaliplatino</i>					
Mancuso (49)	17	--	Oxa 20 mg/m ² /día i.c. x 5 días, cada 21	46%	19
Kern (50)	21	I	Oxa dosis ascendentes + LV 200 /5-FU 600 en 2 h (mg/m ²) día 1, cada 21	59%	--
Gollasch (51)	10	Retrospectivo	Oxa 100 2 h + LV 400/5-FU 400 bolo/ 2400 i.c. 46 h	3/10	13
Guthoff (52)	5	II	Oxa 130 día 1 + LV 140/5-FU 480 en 2 h días 1-5 + MMC 7 día 5, cada 35	4 pts	--
<i>Irinotecan</i>					
Fiorentini (53)	14	I	CPT-11 dosis recomienda fase II 200 mg/m ² c/3 s	--	--
van Riel (54)	25	II	CPT-11 20 mg/m ² /día i.c. de 5 días, cada 3 s	13%	8
Melichar (55)	15	I	CPT-11 100-200 mg (media 93 + 25 mg/m ²) semanal + 5-FU 1000-2000 mg (857 + 182 mg/m ²) + LV (100-350 mg)	38%	--
<i>Mitomicina C</i>					
SAKK (56)	28		5-FU + MMC	50%	19,5
Liu (57)	75		5-FU + MMC	47%	15
Fazio (58)	45		5-FU + MMC + CDDP + heparina	35%	--
Link (59)	63		5-FU/LV+MMC+ MITOXANTRONE	54%	23,7
Bertuccelli (60)	39		FUDR/LV/DXM+MMC	51%	18

RR: tasa de respuesta; SG: supervivencia global; FUDR: floxuridina; 5-FU: 5-fluorouracilo; LV: leucovorin; DXM: dexametasona; MMC: mitomicina C; CDDP: cisplatino; h: hora; s: semana; ic: infusión continua; Pts: pacientes.

(TLD), sin que se relacionara con hepatitis química ni esclerosis biliar. Aunque la respuesta no era el objetivo principal, 7 de 15 pacientes evaluables alcanzaron respuesta parcial y hubo estabilización en otro 21%, con un TTP de 10 meses y una SG muy interesante de 19 meses. En un otro *fase I*, la dosis máxima tolerable (DMT) se alcanzó con 150 mg/m² en combinación con LV (200 mg/m² en 1 hora) y 5-FU (600 mg/m² en 2 horas) cada 3 semanas, siendo la dosis recomendada para fases II 125 mg/m². Las toxicidades más importantes fueron la leucopenia, la obliteración de la arteria hepática y la pancreatitis aguda. Diez de 18 pacientes (59%) alcanzaron respuesta objetiva (48).

Al igual que con los fármacos anteriores, la infusión intraarterial de *irinotecan* podría teóricamente producir una mayor exposición del hígado al fármaco. Tres estudios con pocos pacientes han explorado esta alternativa (53-55) (Tabla VI). Fiorentini y cols. (53) han realizado un *fase I* en 14 pacientes con CPT 11 i.a. en 30 minutos, cada 3 semanas. La TLD fue la neutropenia, la diarrea y el dolor abdominal severo en hipocondrio derecho, siendo la DMT 240 mg/m² y la dosis recomendada para los estudios fase II 200 mg/m² cada 3 semanas. Un estudio *fase II* en 25 pacientes pretratados, con CPT-11 20 mg/m²/día en infusión continua de 5 días cada 3 semanas consiguió una tasa de respuesta de 13,6%, con un TTP corto y una SG de 8 meses. Las toxicidades grado 3-4 fueron vómitos (28%), diarrea (28%) y alopecia (12%).

Otros fármacos

Al menos, cinco estudios han analizado la actividad de la *mitomicina C* (MMC) en combinación con 5-FU o FUDR intraarterial en un total de 250 pacientes, algunos pretratados (56-60). La tasa de respuestas oscila entre 35-54%, con una supervivencia global de 15-24 meses, como puede apreciarse en la tabla VI. Las toxicidades más importantes han sido la neutropenia (22%) y la trombopenia (15%) en el estudio de Fazio (58) y la diarrea (40%) en el de Bertuccelli (60).

Patt y cols. (61) han realizado un estudio en 48 pacientes refractarios a 5-FU/LV i.v. con la infusión intraarterial de 5-FU e *interferón α-2b* recombinante

humano, sin conseguir resultados mejores que la QT sola, pero sí más toxicidad.

La *pirarubicina* es una antraciclina semisintética con un perfil farmacocinético favorable para su administración intrarterial. Tras un fase I, la dosis recomendada es 60 mg/m² en infusión de 40 minutos, cada 21 días. En otro estudio, la pirarubicina HAI consiguió una RR de 33% (64).

En el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) se ha evaluado la infusión de *gemcitabina* a ritmo fijo de 10 mg/m²/min una vez a la semana durante 3 semanas cada 4, con escalada de dosis, en 10 pacientes muy pretratados con QT sistémica y FUDR HAI (65). No se observaron respuestas pero hubo 2 estabilizaciones durante 2 ciclos. El estudio está pendiente de completarse y los planes futuros de los autores incluyen su combinación con FUDR HAI y QT sistémica.

HAI EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA

La justificación de combinar la HAI y la QT sistémica se basa en que muchos de los pacientes con metástasis hepáticas tratados con abordaje locorregional progresarán a distancia, aun cuando la enfermedad hepática esté controlada. En la tabla VII se resumen los estudios más importantes de HAI asociada a QT sistémica.

Entre las *combinaciones con fluoropirimidinas sistémicas* destaca el estudio piloto con FUDR HAI y 5-FU sistémico en 21 pacientes de N. Kemeny (66). La DMT de 5-FU fue 325 mg/m² y la tasa de respuestas 56%, con una supervivencia de 16 meses. La toxicidad sistémica más importante fue la diarrea (grado 3-4 en 54% de los pacientes tratados cada 4 semanas y 19% en los tratados cada 5). En cambio, la toxicidad hepática fue similar a la de estudios previos con HAI sola. Unos años después, Copur y cols. (67). administraron FUDR/LV en infusión continua i.a. durante 4 días y, tras una semana de descanso, 5-FU i.c. iv/LV oral durante 21 días, cada 6 semanas. Después de 4 ciclos, se continuaba el 5-FU/LV sistémico hasta progresión. La RR fue 41%, aunque 5 de los 43 pacientes no pudieron recibir el primer ciclo completo. El TTP fue 6 meses y la SG estimada 13 meses.

Existen también *combinaciones con oxaliplatino o*

TABLA VII
ESTUDIOS DE QT INTRAARTERIAL EN COMBINACIÓN CON QT SISTÉMICA

Autor	n	Esquema HAI	QT sistémica	RR	SG (meses)
Kemeny (66)	21	FUDR	5-FU	56%	16
Copur (67)	43	FUDR/LV	5-FU i.c./LV	41%	13
Leonard (68)	44	FUDR/DXM	OXA/CPT o OXA/5-FU/LV	82%	--
Kemeny (69)	46	FUDR	CPT-11	74%	--
Zelek (70)	31	Pirarubicina	CPT-11/5-FU/LV	48%	20,5

RR: tasa de respuesta; SG: supervivencia global; FUDR: floxuridina; 5-FU: 5-fluorouracilo; LV: leucovorin; DXM: dexametasona; i.c.: infusión continua.

irinotecan sistémicos. Por ejemplo, Leonard y cols. (68) emplearon dos esquemas de FUDR/DXM i.a. con QT sistémica basada en oxaliplatino en 44 pacientes con metástasis hepáticas irreseccables. La tasa de respuestas fue impresionante (82%) y se pudo realizar resección en, al menos, el 20% de los casos. En otra serie, Kemeny y cols. (69) consiguieron una tasa de respuestas elevada (74%) con FUDR i.a. y CPT-11 sistémico. Recientemente, se ha evaluado la pirarrubicina HAI junto con CPT/5-FU/LV sistémico en 31 pacientes, de los que 15 (48%) respondieron, con una SLP de 9 meses y una SG de 20,5 meses. La resección hepática fue posible en 11 casos (70).

HAI EN COMBINACIÓN CON OTRAS TERAPIAS LOCALES

La *quimioembolización* produce su efecto antitumoral por la alta concentración del fármaco y su prolongada exposición junto con una isquemia selectiva que, a su vez, puede incrementar la acción citotóxica de la QT. Suele emplearse cuando la terapia sistémica o intraarterial ha fracasado o se sabe que es ineficaz, siendo la primera opción terapéutica en muy pocos casos de cáncer colorrectal porque, en este tumor, las metástasis suelen ser hipovasculares en la arteriografía. Cinco estudios que incluyen, en total, 190 pacientes tratados con partículas lipídicas, gelfoam o colágeno en combinación con QT, reportan cifras de respuesta del 17-50%, con una mediana de supervivencia de 11-18 meses (71-75). Un estudio aleatorizado de 3 ramas comparó, en 41 pacientes, la embolización arterial hepática, la TACE con 5-FU + microesferas degradables y observación. No se observó beneficio en la mediana de supervivencia con el tratamiento múltiple (76) (Tabla VIII). Por tanto, la quimioembolización no mejora los resultados de la HAI ni tampoco los obtenidos con los esquemas actuales de QT sistémica.

La dosis de tolerancia del hígado a la irradiación completa oscila entre 30-35 Gy. El uso de la *radioterapia* conformada en tres dimensiones permite la administración de dosis altas de RT. Se han realizado estudios no randomizados de RT tridimensional junto con FUDR intraarterial, que produce un doble efecto

de radiosensibilización de las células tumorales y de citotoxicidad directa. Robertson y cols. (77) demostraron que, aproximadamente, un 1/3 del hígado puede ser irradiado a dosis de hasta 72,6 Gy sin complicaciones, usando un fraccionamiento de una sesión dos veces al día, con FUDR i.a. concurrente, obteniendo una supervivencia media de 20 meses. En una publicación más reciente de Dawson y cols. (78), se realiza la escalada de dosis utilizando RT conformada junto con FUDR HAI. La media de dosis administrada a una zona reducida del hígado es de 57,5 Gy con un rango de 28,5-90 Gy, administrada en fracciones de 1,5 cGy dos veces al día. La escalada de dosis está asociada a una mejora de la SLP y de la SG. La media de supervivencia en los pacientes tratados con > 60 Gy es de 16 meses frente a 11 meses en aquellos pacientes tratados con dosis menores.

Geller y cols. (79) han tratado con *microesferas de Y⁹⁰* intraarterial a 19 pacientes refractarios a QT sistémica, de forma que cada paciente sólo recibió una aplicación en el lóbulo hepático derecho o en el izquierdo, alcanzando una dosis de 40 Gy \pm 20%. La toxicidad fue menor de grado 2. A los 2 meses, hay 6 respuestas menores y 3 estabilizaciones entre los 13 pacientes evaluables.

En un estudio retrospectivo de 172 pacientes sometidos a *crioterapia* y HAI, con o sin resección hepática, se identificaron como factores pronósticos de supervivencia la edad \leq 50 años, que el tumor primario fuera bien o moderadamente diferenciado, "criolesiones" pequeñas (< 3,5 cm), erradicación completa de las metástasis extrahepáticas y bajo CEA preoperatorio. La mediana de supervivencia fue 28 meses (80).

La perfusión hepática aislada de melfalan a dosis altas (200 mg) en 1 hora produjo un índice de respuestas objetivas de 59% y una SG de 29 meses, pero el 22,5% de los pacientes tuvieron toxicidad hepática grado 3-4 y 4 de los 73 fallecieron durante los primeros 30 días (81).

Por último, un estudio aleatorizado comparó 2 regímenes de terapia regional: la *oclusión de la arteria hepática* durante 16 horas seguido de infusión intraportal de 5-FU (HAO) y 5-FU i.c./LV intraarterial. El estudio se cerró después de randomizar a 39 pacientes ya que la supervivencia media fue más prolongada con HAI que con HAO (19 vs 13 meses; $p = 0,01$) (82).

TABLA VIII

ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE QUIMIOEMBOLIZACIÓN

Autor	n	Ramas	RR	SG
Martinelli (73)	24	Quimioembolización con IFN	25%	9 meses
		Embolización	25%	9 meses
Lorenz (76)	41	Quimioembolización	--	No diferencias
		Embolización	--	
		Observación	--	

RR: tasa de respuesta. SG: supervivencia global. IFN: interferón.

HAI ADYUVANTE TRAS RESECCIÓN DE METÁSTASIS

Después de la resección de las metástasis hepáticas, el 50-60% de los pacientes recaerán a nivel intrahepático (83) por lo que parece lógico aplicar tratamientos locorregionales que disminuyan las recidivas y mejoren la supervivencia. La HAI se ha estudiado como terapia única y también se ha analizado en combinación con la QT sistémica en esta situación.

HAI COMO ÚNICA MODALIDAD TERAPÉUTICA

Los estudios no randomizados de HAI, con o sin inmunoterapia i.a., incluyen un número pequeño de pacientes y los criterios de selección, regímenes y duración de la HAI varían ampliamente (84-87), como puede apreciarse en la tabla IX. En general, se refiere una disminución de las recidivas intrahepáticas con la HAI cuando se compara con controles históricos no tratados. Sin embargo, la toxicidad fue inaceptable en alguno de estos estudios. Por ejemplo, Patt y cols. (84) trataron 20 pacientes con FUDR + MMC intraarterial y consiguieron una supervivencia de 50 meses, pero a costa de que

el 23% de los pacientes desarrollasen úlceras gastroduodenales y el 70% hepatitis química.

Los estudios randomizados que han comparado con la HAI frente a control se resumen en la tabla X. La QT HAI consistía en fluoropirimidinas (37,88-91), y en el de Lygidakis se asociaba inmunoterapia. La conclusión de los 4 estudios que incluían un número pequeño de casos es que la HAI aumenta la SLE, pero no la SG. El quinto estudio, que reclutó el mayor número de pacientes, no encontró beneficio con la HAI (91) (la SG fue 34,5 y 40,8 meses para la HAI y la rama control, respectivamente) pero el 63% de los pacientes tratados con la quimioterapia intraarterial experimentaron toxicidad severa.

HAI EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA

En un estudio no controlado, Kusunoki y cols. (92) trataron 30 pacientes con 5-FU i.a. + UFT oral (grupo A) y 28 pacientes sólo con UFT oral (grupo B). La supervivencia a 5 años fue 59% para el grupo A y 27% para el B ($p = 0,00001$) y la HAI disminuyó dramáticamente la recidiva hepática (SLP hepática 34,2 meses vs 18,4 meses, $p = 0,00002$). A su vez, Kemeny y cols. (93)

TABLA IX

ESTUDIOS NO RANDOMIZADOS DE HAI TRAS RESECCIÓN DE METÁSTASIS HEPÁTICAS

Autor	n	Fármacos	Resultados
Patt (84)	20	FUDR+MMC	Supervivencia mediana 51 meses
Curley (85)	20	5-FU i.c. x 6 meses	SLE a 3 años: 50%
Riesener (86)	50	5-FU+ LV + MMC	Mejor S. a 3 años que control histórico
Okuno (87)	18	5-FU+ MMC + IL-2	S a 5 años 75%. No recidiva hepática

FUDR: floxuridina; 5-FU: 5-fluorouracilo; LV: leucovorin; MMC: mitomicina C; IL-2: interleukina 2. i.c.: infusión continua. S: supervivencia; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

TABLA X

ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE HAI VERSUS CONTROL TRAS CIRUGÍA HEPÁTICA

Autor	n	Ramas	Supervivencia	p
Wagman (37)	---	FUDR Observación	S. a 5 años: sin diferencias	ns
Tsuji (88)	27	5-FU Observación	69% (S. a 3 años) 25%	---
Lygidakis (89)	40	QT+ inmunoterapia intraarterial Observación	20 m (S. media) 11 m	< 0,001
Tono (90)	19	5-FU i.c. Observación	87,5% (S. a 2 años) 66,7%	ns
Lorenz (91)	226	5-FU i.c./LV x 5 días Observación	34,5 m (S. mediana) 40,8 m	ns

FUDR: floxuridina; 5-FU: 5-fluorouracilo; i.c.: infusión continua; S: supervivencia; m: meses. ns: no significativo.

TABLA XI
ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE HAI + QT SISTÉMICA VS OBSERVACIÓN O QT SISTÉMICA

Autor	n	Ramas	SLE hepática	p	SG	p
MSKCC (95)*	74	HAI+ 5-FU sistémico	90%	0,001	86%	0,03
	82	5-FU sistémico	60%		72%	
INTERGROUP (94)**	30	HAI + 5-FU sistémico	67%	0,03	34 m	0,19
	45	Observación	43%		47 m	

*resultados a 2 años; **resultados a 4 años.

trataron a 96 pacientes con 6 ciclos de FUDR/DXM HAI y dosis progresivas de CPT-11 intravenoso y, con un seguimiento mediano de 26 meses, la supervivencia a 2 años es 89%.

Entre 1999-2002, se publicaron dos *estudios aleatorizados* de HAI combinada con 5-FU sistémico. En el Intergroup (94), 109 pacientes con ≤ 3 metástasis hepáticas fueron randomizados, preoperatoriamente, a resección solo o a resección seguida de HAI (FUDR x 4 ciclos) + QT sistémica (5-FU en i.c. x 12 ciclos). A 4 años, la SLE y la SLE hepática fueron estadísticamente mejores para los pacientes que recibieron QT. Sin embargo, la supervivencia global fue similar: 47 meses para el grupo control vs 34 para la QT ($p = 0,19$). 9 de los 30 pacientes de la rama de QT tuvieron elevación de los enzimas hepáticos grado 3 y 2 (6%) desarrollaron esclerosis biliar que requirió la colocación de stents.

En el estudio del MSKCC, 156 pacientes de 394 elegibles aceptaron ser randomizados a HAI (FUDR/DXM) y QT sistémica (5-FU/LV i.v.) o solo QT sistémica (5-FU/LV i.v.). La HAI+QT sistémica disminuyó las recidivas en el hígado y aumentó la supervivencia a 2 años cuando se comparó con 5-FU sistémico. Con una mediana de seguimiento de 50 meses, la supervivencia mediana no se ha alcanzado para los pacientes tratados con HAI+QT sistémica y es de 49 meses para el grupo de QT sistémica. Es de destacar la excelente supervivencia a 2 años con HAI + QT sistémica de los pacientes con margen positivo (90%), aunque sólo son 10 casos.

TÉCNICA, LIMITACIONES Y TOXICIDAD

Los catéteres para la HAI se pueden colocar de forma percutánea mediante técnicas de radiología vascular intervencionista o quirúrgicamente. Es necesario realizar una arteriografía hepática para conocer la anatomía de la arteria hepática y comprobar después de su colocación, y antes de la infusión de la QT, que su ubicación y funcionamiento son correctos. En caso de implantación por laparotomía, se ha de realizar una colecistectomía profiláctica para evitar la colecistitis química por la QT, fijar el catéter a la arteria hepática, ligar los vasos accesorios e implantar subcutáneamente la bomba de infusión. A los 7 días de la implantación se procede a una comprobación mediante técnica isotópica (96,97).

Las *complicaciones derivadas del catéter* y/o la bomba son la trombosis de la arteria hepática, la infección del reservorio subcutáneo, la erosión de la piel adyacente al reservorio, el hematoma alrededor del punto de cateterización, el desplazamiento del catéter, y más raramente derrame pleural, peritonitis o fiebre.

El manejo del catéter después de suspender la QT adyuvante está pendiente de ser elucidado. Tono y cols. (98), tras revisar su experiencia en 15 pacientes a los que se les administró heparina de forma regular a través del porta para prevenir su oclusión, concluyen que no está indicada la administración de heparina y es deseable retirar el catéter implantable en cuanto sea posible. Otra alternativa explorada por Tono (99) ha sido la colocación de un catéter en espiral W en la arteria femoral, que se pudo retirar fácilmente y sin complicaciones al finalizar la QT.

La *toxicidad de la HAI* incluye, entre otras, la hepatitis química, la esclerosis biliar, la irritación o úlcera gástrica/duodenal. La *hepatitis química* se caracteriza por elevación de las transaminasas, la fosfatasa alcalina o la bilirrubina, y la asociación de LV la intensifica. Se observa en el 26-79% de los pacientes y suele ser reversible en 2-4 semanas después de suspender la FUDR (34,35). La *esclerosis biliar* aparece principalmente con dosis altas de FUDR ($\geq 0,3$ mg/kg/d) en infusión de 14 días, pudiendo evolucionar a una cirrosis biliar fatal en 1-5% de los casos (34,35). Para reducir esta toxicidad, se han analizado diversos enfoques como reducir la dosis, acortar la duración de la infusión, emplear un régimen de cronomodulación, asociar dexametasona, alternar la infusión intraarterial de FUDR con 5-FU i.a., o administrar 5-FU en vez de FUDR. La *úlcera péptica* confirmada por endoscopia y biopsia se encuentra en el 17% de los casos (34), aunque la incidencia de síntomas como dolor epigástrico, náuseas, vómitos o diarrea es muy frecuente y se atribuyen más a inflamación gastrointestinal. Los efectos sistémicos como la mielosupresión y la mucositis se ven raramente.

La *toxicidad de la TACE* puede ser substancial, particularmente por los efectos locales debidos a la isquemia. El síndrome postembolización consiste en dolor, fiebre y malestar, producidos por la necrosis tumoral y de los hepatocitos. Las transaminasas comúnmente se elevan hasta 100 veces y puede acompañarse de una reacción leucemoide. Raramente, los pacientes desarrollan bacteriemia, neumonía, ascitis, disfunción renal,

derrame pleural, desaturación arterial, absceso intrahepático, isquemia de la vesícula o encefalopatía. En algunos casos puede ocurrir un hipotiroidismo como resultado de una alta retención del yodo (100).

CONCLUSIONES

El hecho de que el hígado sea el órgano principal donde asientan las metástasis del cáncer colorrectal, y en muchas ocasiones el único, junto con el doble sistema de aporte sanguíneo, ha justificado el desarrollo de la quimioterapia intraarterial. Los dos fármacos más empleados son, por este orden, la floxuridina y el 5-fluorouracilo, habitualmente combinados con leucovorin \pm dexametasona. Las tasas de respuesta con HAI han sido clásicamente superiores a las conseguidas por la QT sistémica basada únicamente en el 5-FU. Sin embargo, esta mayor actividad no se traducía en un aumento de la supervivencia global.

Las combinaciones sistémicas de 5-FU/LV con oxaliplatino o irinotecan han cambiado sustancialmente la tasa de respuestas de la QT y, actualmente, se ha dado un paso adelante con la investigación de nuevas estrategias de tratamiento sistémico empleando fármacos dirigidos contra las dianas celulares, con resultados prometedores.

La incorporación del oxaliplatino y el irinotecan a las pautas intraarteriales o a las combinaciones de HAI con

QT sistémica podría mejorar la actividad, aunque es pronto para poder extraer conclusiones al respecto por la escasa cantidad de ensayos clínicos.

Dado que la HAI ha de ser administrada por un personal entrenado, que implica un abordaje agresivo para la colocación del catéter, que no tiene mayor eficacia que los esquemas actuales de QT sistémica, que tiene un peor perfil de tolerancia y es más cara, se puede concluir que la administración de citostáticos a través de la arteria hepática sigue perteneciendo al campo de la investigación clínica y no se recomienda su uso de forma estándar.

Quizá el desarrollo de las nuevas terapias locales, como la radiofrecuencia, la crioterapia, la radioterapia tridimensional, junto con la HAI pueda beneficiar a subgrupos de pacientes seleccionados, pero la experiencia hasta el momento actual es muy limitada.

CORRESPONDENCIA:

Cristina Grávalos Castro
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avda de Córdoba s/n, km 5,400
28041 Madrid
e-mail: cgravalos@terra.es

BIBLIOGRAFÍA

1. August DA, Sugarbaker PH, Ottow RT, et al. Hepatic resection of colorectal metastases: Influence of clinical factor and adjuvant intraperitoneal 5-fluorouracil via Tenckhoff catheter on survival. *Ann Surg* 1985; 201: 210-8.
2. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19: 59-71.
3. Smith JW, Fortner JG, Burt M. Resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Surg Oncol* 1992; 1: 399-404.
4. Iwatsuki S, Shan BW, Starzl TE. Experience with 150 liver resections. *Ann Surg* 1983; 197: 247-53.
5. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 1996; 77: 1254-62.
6. Nordlinger B, Rougier P. Liver metastases from colorectal cancer: The turning point. *J Clin Oncol* 2002; 6: 1442-5.
7. Ingold DK, Reed GB, Kaplan HS, et al. Radiations hepatitis. *Am J Roentgenol* 1965; 93: 200-8.
8. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group: Expectancy of primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1992; 904-11.
9. Scheithauer W, Rosen F, Kornek G, et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993; 306: 752-5.
10. 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* 2004; Vol 22 (2): 1-9.
11. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal Evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992; 10: 896-903.
12. Falconi A, Masi G, Allegrini G, et al. Biweekly chemotherapy with oxaliplatin, irinotecan, infusional fluorouracil, and leucovorin: a pilot study in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4006-14.
13. Souglakos J, Mavroudis D, Kakolyris S, et al. Triplet combination with irinotecan plus oxaliplatin plus continuous-infusion fluorouracil and leucovorin as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2651-7.
14. Tratamiento regional de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal: quimioterapia intraarterial. En: *Cáncer colorrectal. Documentos de Consenso Oncología*. Coordinador: Dr. E. Díaz-Rubio. Nueva Sidonia 1998; 277-91.
15. Breedis C, Young C. The blood supply of neoplasm in the liver. *Am J Pathol* 1954; 30: 969.
16. Sigurdson ER, Ridge JA, Kemeny N, et al. Tumor and liver drug uptake following artery and portal vein infusion. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1836-40.
17. Chen HSG, Gross JF. Intra-arterial infusion of anticancer drugs: Theoretic aspects of drug delivery and review of responses. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 1836-40.
18. Sullivan RD, Zurac WZ. Chemotherapy for liver cancer by protracted ambulatory infusion. *JAMA* 1965; 194: 93-8.
19. Grage TB, Vassilopoulos PP, Shingleton WW, et al. Results of a prospective randomized study of hepatic artery infusion with 5-fluorouracil versus intravenous 5-fluorouracil in patients with hepatic metastases from colorectal cancer: A Central Oncology Group study. *Surgery* 1979; 86: 550-5.
20. Kemeny N, Daly J, Oderman P, et al. Hepatic artery pump infusion toxicity and results in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1984; 2: 595-600.

21. Shepard KV, Levin B, Karl RC, et al. Therapy for metastatic colorectal cancer with hepatic artery infusion chemotherapy using a subcutaneous implanted pump. *J Clin Oncol* 1985; 3: 161.
22. Niederhuber JE, Ensminger W, Gyves J, et al. Regional chemotherapy of colorectal cancer metastatic to the liver. *Cancer* 1984; 53: 1336-43.
23. Balch CM, Urist MM, Soong SJ, et al. A prospective phase II clinical trial of continuous FUDR regional chemotherapy colorectal metastases to the liver using a totally implantable pump. *Ann Surg* 1991; 198 (5): 567-73.
24. Weiss GR, Barneck MB, Osteen RT, et al. Long-term hepatic arterial infusion of 5-fluorodeoxyuridine for liver metastases using an implantable infusion pump. *J Clin Oncol* 1983; 1: 337-44.
25. Kemeny N, Cohen A, Bertino JR, et al. Continuous intrahepatic infusion of floxuridine and leucovorin through an implantable pump for the treatment of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 2446-50.
26. Kemeny N, Conti JA, Cohen A, et al. Phase II study of hepatic arterial floxuridine, leucovorin and dexamethasone for unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2288-95.
27. Stagg RJ, Vennok AP, Chase JL, et al. Alternating hepatic intra-arterial FUDR and 5-FU: A less toxic regimen for treatment of liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 8: 423-8.
28. Davidson BS, Izzo F, Chase JL, et al. Alternating floxuridine and 5-Fluorouracil hepatic arterial chemotherapy for colorectal liver metastases minimizes biliary toxicity. *Am J Surg* 1996; 172: 244-7.
29. Lorenz M, Hottenrott C, Maier P, et al. Continuous regional treatment with fluoropyrimidines for metastases from colorectal carcinomas: Influence of modulation with leucovorin. *Sem Oncol* 1992; 19 (Supl. 3): 163-70.
30. Kemeny N, Daly J, Reichman B, et al. Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal cancer: A randomized trial. *Ann Intern Med* 1987; 107: 459-65.
31. Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH, et al. A prospective randomized trial of regional vs systemic continuous 5-FU chemotherapy in the treatment of colorectal metastases. *Ann Surg* 1987; 206: 685-93.
32. Hohn DC, Stagg RJ, Friedman MA, et al. A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: The Northern California Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1646-54.
33. Martin JK, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1990; 125: 1022-7.
34. Wagman LD, Kemeny MM, Leong L, et al. A prospective, randomized evaluation of the treatment of colorectal cancer metastatic to the liver. *J Clin Oncol* 1990; 8(11): 1885-93.
35. Rougier P, Hay JM, Olivier JM, et al. A controlled multicentric trial of intrahepatic artery chemotherapy vs standard palliative treatment for colorectal liver metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9: 104.
36. Allen-Merish TG, Earlam S, Fordy C, et al. Quality of life and survival with continuous hepatic artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 344: 1250-5.
37. Haller DG. Waiting for the definitive trial of hepatic arterial chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 239-42.
38. Meta-Analysis Group in Cancer: Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 252-7.
39. Harmantas A, Rotstein LE, Langer B. Regional versus systemic chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma metastatic to the liver: Is there a survival difference? Meta-analysis of the published literature. *Cancer* 1996; 78: 1639-45.
40. Sugihara K. Continuous hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil for unresectable colorectal liver metastases. Phase II study. *Surgery* 1995; 117: 624-8.
41. Milandri C, Calzolari F, Giampalma E, et al. Combined treatment of inoperable liver metastases from colorectal cancer. *Tumori* 2003; 89 (4 Supl.): 112-4.
42. Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle CS, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of leucovorin and infusional hepatic arterial fluorouracil. *J Clin Oncol* 1995; 13 (12): 2968-72.
43. Howell JD, Warren HW, Anderson JH, et al. Intra-arterial 5-fluorouracil and intravenous folinic acid in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg* 1999; 165 (7): 652-8.
44. Lorenz M, Staib-Sebler E, Gog C, et al. A pilot study on intensive weekly 24-hour intra-arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for colorectal liver metastases. *Oncology* 1998; 55 (1): 53-8.
45. Lorenz M, Müller HH, Mattes E, et al. German Cooperative Group on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen und -tumoren (ALM) in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie). Phase II study of weekly 24-hour intra-arterial high-dose infusion of 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases from colorectal carcinomas. *Ann Oncol* 2001; 12 (3): 321-5.
46. Klotz HP, Weder W, Largiader F. Local and systemic toxicity of intra-hepatic-arterial 5-FU and high-dose or low-dose leucovorin for liver metastases of colorectal cancer. *Surg Oncol* 1994; 3 (1): 11-6.
47. Lorenz and Müller HH, for the German Cooperative Group on Liver Metastases. Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 2: 243-54.
48. Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, et al. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; 361: 368-73.
49. Mancuso A, Giuliani R, Accettura C, et al. Hepatic arterial continuous infusion (HAI) of oxaliplatin in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res* 2003; 23: 1917-22.
50. Kern W, Beckert B, Lang N, et al. Phase I and pharmacokinetic study of hepatic arterial infusion with oxaliplatin in combination with folinic acid and 5-fluorouracil in patients with hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2001; 12 (5): 599-603.
51. Guthoff I, Lotspeich E, Fester C, et al. Hepatic artery infusion using oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil, folinic acid and mitomycin C: oxaliplatin pharmacokinetics and feasibility. *Anticancer Res* 2003; 23: 5203-8.
52. Gollasch H, Gebauer B, Sturm J, et al. Hepatic artery infusion (HAI) of oxaliplatin (Ox) as third and fourth-line therapy for patients with hepatic metastases from colorectal cancer (CRC) pretreated with systemic oxaliplatin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 293 (abst 3695).
53. Fiorentini G, Lucchi SR, Giovanis P, et al. Irinotecan hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer: results of a phase I clinical study. *Tumori* 2001; 87 (6): 388-90.
54. van Riel JM, van Groenigen CJ, de Greve J, et al. Continuous infusion of hepatic arterial irinotecan in pretreated patients with colorectal cancer metastatic to the liver. *Ann Oncol* 2004; 15 (1): 59-63.
55. Melichar B, Dvorak J, Jandik P, et al. Regional administration of irinotecan in combination with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with colorectal cancer liver metastases: a pilot experience. *Hepatology* 2001; 48 (42): 1721-6.
56. Borner M, Laffer U, Ludwig C, et al. Effectiveness and low toxicity of hepatic artery infusion with fluorouracil and mitomycin for metastatic colorectal cancer confined to the liver. The Swiss Group for Clinical and Epidemiological Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol* 1990; 1 (3): 227-8.
57. Liu LX, Zhang WH, Jiang HC, et al. Arterial chemotherapy of 5-fluorouracil and mitomycin C in the treatment of liver metastases of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2002; 8 (4): 663-7.
58. Fazio N, Orsi F, Grasso RF, et al. Hepatic intra-arterial chemotherapy using a percutaneous catheter in pretreated patients with metastatic colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 2003; 26 (6D): 5023-30.
59. Link KH, Sunelaitis E, Kormmann M, et al. Regional chemotherapy of nonresectable colorectal liver metastases with mitoxantrone, 5-fluorouracil, folinic acid, and mitomycin C may prolong

- survival. *Cancer* 2001; 92 (11): 2746-53.
60. Bertuccelli M, Falcone A, Campoccia S, et al. Intrahepatic chemotherapy with floxuridine, leucovorin and dexamethasone in continuous infusion and mitomycin-C bolus in unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: a phase II study. *Tumori* 1999; 85 (6):473-7.
 61. Patt YZ, Hoque A, Lozano R, et al. Phase II trial of hepatic arterial infusion of fluorouracil and recombinant human interferon alfa-2b for liver metastases of colorectal cancer refractory to systemic fluorouracil and leucovorin. *Clin Oncol* 1997; 15(4): 1432-8.
 62. Robert J, Gianni L. Pharmacokinetic and metabolism of anthracyclines. *Cancer Surv* 1993; 17: 219-52.
 63. Munck JN, Rougier P, Chabot GG, et al. Phase I and pharmacological study of intra-arterial administration of pirarubicin in patients with advanced hepatic metastases. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 289-94.
 64. Rougier R, Munck J, Elias D, et al. Intra-arterial hepatic chemotherapy with pirarubicin. Preclinical and clinical studies. *Am J Clin Oncol* 1990; 13 (Supl. 1): S1-S4.
 65. Sharma S, Krug M, Tong W, et al. Phase I study of escalating doses of fixed rate intrahepatic infusion of gemcitabine via an intrahepatic pump for patients with hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 316 (abstr 1268).
 66. Kemeny N, Conti JA, Sigurdson E, et al. A Pilot Study of Hepatic Artery Floxuridine combined with Systemic 5-Fluorouracil and Leucovorin. *Cancer* 1993; 71 (6): 1964-71.
 67. Copur MS, Capadano M, Lynch J, et al. Alternating hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy for liver metastases from colorectal cancer: a phase II trial using intermittent percutaneous hepatic arterial access. *J Clin Oncol* 2001; 19 (9): 2404-12.
 68. Leonard GD, Fong Y, Jarnagin W, et al. Liver resection after hepatic arterial infusion (HAI) plus systemic oxaliplatin (Oxal) combinations in pretreated with extensive unresectable colorectal liver metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 256 (abstr 3542).
 69. Kemeny N, Gonen M, Sullivan D, et al. Phase I study of hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone with systemic irinotecan for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2687-95.
 70. Zelek L, Bugat R, Cherqui D, et al. Multimodal therapy with intravenous biweekly leucovorin, 5-fluorouracil and irinotecan combined with hepatic arterial infusion pirarubicin in non-resectable hepatic metastases from colorectal cancer (a European Association for Research in Oncology trial). *Ann Oncol.* 2003;14 (10): 1537-42.
 71. Daniels S, Pentecost M, Reitelbaum G, et al. Hepatic artery chemoembolization for carcinoma of colon using angiostat collagen and cisplatin, mitomycin and doxorubicin: response, survival and serum drug levels. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: 171.
 72. Lang EK, Brown CL. Colorectal metastases to the liver: selective chemoembolization. *Radiol* 1993; 189: 417-22.
 73. Martinelli DJ, Wadler S, Bakal CW, et al. Utility of embolization or chemoembolization as second line treatment in patients with advanced or recurrent colorectal carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 706-12.
 74. Lyster HT, Benson III AB, Vogelzang R, et al. Chemoembolization: Alternative for hepatic tumors. *Contemp Oncol* 1993; 17-26.
 75. Patt YZ, Wallace S, Freireich EJ, et al. The palliative role of hepatic arterial infusion and arterial occlusion in colorectal carcinoma metastatic to the liver. *Cancer* 1981; 1: 349-51.
 76. Lorenz M, Hermann G, Kikowa M, et al. Temporary chemoembolization of colorectal liver metastases with degradable starch microspheres. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15: 453-62.
 77. Roberston JM Lawrence TS, et al. The treatment of colorectal liver metastases with conformal radiation therapy and regional chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 445-9.
 78. Dawson LA McGinn CJ et cols Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2210-8.
 79. Geller DA, Carr BI, Amesur N, et al. Responses in chemotherapy-refractory liver metastases from colon cancer to single dose hepatic artery 90Y microspheres. *ASCO* 2003; 22: 371 (abstr 1489).
 80. Yan DB, Clingan P, Morris DL. Hepatic cryotherapy and regional chemotherapy with or without resection for liver metastases from colorectal carcinoma: how many are too many? *Cancer* 2003; 15 ; 98 (2): 320-30.
 81. Rothbarth J, Pijl ME, Vahrmeijer AL, et al. Isolated hepatic perfusion with high-dose melphalan for the treatment of colorectal metastasis confined to the liver. *Br J Surg* 2003; 90 (11): 1391-7.
 82. Naredi P, Oman M, Blind PJ, et al. A comparison between hepatic artery ligation and portal 5-FU infusion versus 5-FU intraarterial infusion for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29 (5): 459-66.
 83. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15: 938-46.
 84. Patt YZ, McBride CM, Ames FC, et al. Adjuvant perioperative hepatic arterial mitomycin C and floxuridine combined with surgical resection of metastatic colorectal cancer in the liver. *Cancer* 1987; 59: 867-73.
 85. Curley SA, Roh MS, Chase JL, et al. Adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases. *Am J Surg* 1993; 166 (6): 743-46.
 86. Riesener KP, Winkeltau G, Kasperk R, et al. Adjuvant regional arterial port chemotherapy after resection of colorectal liver metastases. *Chirurg* 1998; 69 (7): 741-6.
 87. Okuno K, Yasutomi M, Hida J, et al. Long-term effects of hepatic arterial interleukin-2-based immunochemotherapy after potentially curative resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 1998; 187 (3): 271-5.
 88. Tsuji Y, Nishimura A, Katsuki Y, et al. Preventative chemotherapy for residual liver after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995; 22: 1493-6.
 89. Lygidakis NJ, Ziras N, Parisiss J. Resection versus resection combined with adjuvant pre- and postoperative chemotherapy-immunotherapy for metastatic colorectal liver cancer. A new look at an old problem. *Hepatogastroenterology* 1995; 42 (2): 155-61.
 90. Tono T, Kikkawa N, Tamaki Y, et al. Evaluation of prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy after hepatectomy for metastases from colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995; 22 (11): 1500-3.
 91. Lorenz M, Müller HH, Schramm H, et al. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-Fluorouracil and Folinic Acid for liver metastases of colorectal cancer. *Ann Surg* 1998; 228 (6): 756-62.
 92. Kusunoki M, Yanagi H, Noda M, et al. Results of pharmacokinetic modulating chemotherapy in combination with hepatic arterial 5-fluorouracil infusion and oral UFT after resection of hepatic colorectal metastases. *Cancer* 2000; 89 (6): 1228-35.
 93. Kemeny N, Jarnagin W, Gonen M, et al. Phase I/II of hepatic arterial therapy with floxuridine and dexamethasone in combination with intravenous irinotecan as adjuvant treatment after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 17: 3303-9.
 94. Kemeny M, Adak S, Gray B, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: Surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy. An Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2002; 20 (6): 1499-1505.
 95. Kemeny N, Huang Y, Cohen A, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 2039-48.
 96. Sastre J, Díaz-Rubio E. La quimioterapia intraarterial: Beneficios y limitaciones. En: *Cáncer colorrectal*. Ediciones Ergon SA. 2000; 101-10.
 97. Busch E and Kemeny MM. Colorectal cancer: Hepatic-directed therapy- The role of surgery, regional chemotherapy, and novel modalities. *Sem Oncol* 1995; 22: 494-508.
 98. Tono T, Ukei T, Masutani S, et al. T. Management of hepatic arterial infusion port following prophylactic regional chemotherapy in patients who have undergone curative resection of colorectal liver metastases. *Surg Today.* 2003; 33 (9): 679-83.
 99. Tono T, Kanoh T, Ohnishi T, et al. Intra-arterial infusion of fluorouracil as adjuvant chemotherapy by using removable catheters with shape-memory alloy following curative hepatectomy of metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 300 (abs 3721).
 100. Tritos NA, Stuart K, Hartzband PI. Hypothyroidism in two patients after hepatic chemoembolization. *Ann Intern Med* 2001; 134: 535.