

# ***Radioterapia posoperatoria adyuvante en el cáncer de colon Resultados preliminares de un estudio en fase II***

Dres. Miguel Torres<sup>1</sup>, Silvia García<sup>2</sup>, Blanca Tasende<sup>3</sup>,  
Alejandro Santini<sup>2</sup>, Robert Aparidian<sup>2</sup>,  
Marisa Fazzino<sup>4</sup>, Fernando Gaggero<sup>4</sup>

## **Resumen**

*La radioterapia no fue profusamente utilizada en el tratamiento del cáncer de colon, ya sea en forma terapéutica o adyuvante. En el momento actual, en base a una mejor comprensión de su historia natural y al conocimiento de los factores pronósticos de recurrencia, la radioterapia tiene indicaciones precisas como adyuvante a la cirugía. Se analiza la población de pacientes portadores de cáncer de colon para determinar el valor del procedimiento radiante en el control loco-regional del mismo así como también su tolerancia. Se concluye y se enfatiza en la necesidad de su integración a los otros procedimientos adyuvantes, siendo un método terapéutico que disminuye las recidivas loco-regionales con una toxicidad permisible.*

## **Summary**

*Radiation therapy has not been used extensively for treatment of colon cancer, either therapeutically or as adjuvant. At present, based on a better understanding of this disease's natural history and knowledge of prognostic factors for recurrence, radiation therapy has*

*precise indications as surgery adjuvant. The authors analyse a population of colon cancer patients in order to determine the value of the procedure in loco-regional control, as well as its tolerance. Authors come to the conclusion and emphasize the need of its integration to other adjuvant procedures; it is a therapeutical method that makes possible a decrease in loco-regional recurrence with an acceptable toxicity.*

**Palabras clave:** Radioterapia adyuvante  
Neoplasmas colorrectales  
Colon

## **Introducción**

Lenta pero inexorablemente el cáncer de colon (CDC) va ocupando un lugar prioritario dentro del ámbito de la patología oncológica. Su incremento permanente y progresivo tanto en la incidencia como en la letalidad ha llevado a la aplicación de acciones de salud a nivel local, regional y mundial de carácter preventivo primario, secundario y terciario. Si bien nuestro país posee un excelente Registro Nacional de Cáncer, las cifras de incidencia y letalidad del CDC no han sido actualizadas para 1994. Para tener una apreciación del estado actual de ambos parámetros epidemiológicos nos referiremos a la información suministrada por la American Cancer Society en su publicación Cancer Facts and Figures/1994. Independiente del sexo, el CDC ocupa el cuarto lugar en incidencia, con 107.000 casos nuevos estimados para el corriente año, lo que representa 8,85% de todos los neoplasmas que acontecen

1. Profesor Agregado Radioterapia Oncológica

2. Asistente

3. Profesor Adjunto

4. Postgrado de Oncología Médica

**Correspondencia:** Dr. Miguel Torres. Consultorio de Oncología y Radioterapia. Soriano 1171. C.P. 11.100. Montevideo, Uruguay.  
Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 3 de mayo de 1995.

en EE.UU., siendo superado por el cáncer de próstata, mama y pulmón que ocupan en ese orden los tres primeros lugares de incidencia. En cuanto a la mortalidad y también independientemente del sexo, el CDC ocupa el segundo lugar siendo superado solamente por el cáncer de pulmón, representando 9,10% de toda la mortalidad por cáncer en ese país en base a 49.000 muertes estimadas por dicha localización tumoral para el presente año.

Sin lugar a dudas el tratamiento primario y fundamental del CDC es la cirugía, pudiendo ir desde colectomías segmentarias hasta totales, pasando también por las hemicolectomías. La necesidad de tratamientos adyuvantes posoperatorios cuyo objetivo es incrementar el control loco-regional y sistémico, el intervalo libre de enfermedad y eventualmente la sobrevida, depende de un perfecto conocimiento de la historia natural del CDC, así como también de los factores pronósticos de recurrencias loco-regionales y sistémicas <sup>(1)</sup>. En función de dichas connotaciones, la cirugía será exclusiva o será seguida de terapia adyuvante, que podrá ser quimioterapia, radioterapia (RT), inmunoterapia o modificadores biológicos en forma individual o combinada.

La RT no fue un procedimiento terapéutico exhaustivamente utilizado en el CDC, al contrario de lo que sucede en el cáncer de recto donde prácticamente forma parte de toda programación terapéutica. La creencia universalmente aceptada de que la cirugía de colon tiene un "clearance" quirúrgico mucho más favorable que la de recto y que las recurrencias son fundamentalmente sistémicas (peritoneo, hígado, etcétera) habían desacreditado a la RT como integrante de los protocolos terapéuticos asistenciales o de investigación clínica del CDC. Sin embargo y si se analiza la historia natural y los factores pronósticos de recurrencia en profundidad y en forma racional, se encuentran situaciones que justifican el uso de la RT como terapia adyuvante <sup>(2,3)</sup>.

Dentro de la historia natural, si discriminamos las causas de muerte del CDC se obtienen los siguientes porcentajes:

- causa loco-regional exclusiva: 10%;
- causa loco-regional asociada a metástasis a distancia: 25%;
- causa metastásica exclusiva: 65%

Estas cifras evidencian que 35% de todos los pacientes que fallecen por CDC tienen una causa loco-regional, situación que amerita la indicación de procedimientos loco-regionales como la RT.

En el contexto de los factores pronósticos de

recurrencia loco-regional, que pueden ser pre y posoperatorios, uno de los más relevantes y significativos es el estadio patológico. Si utilizamos la clasificación modificada de Astler-Coller (MAC), los estadios B3 y C3 manifiestan 30% y 49% de fallas loco-regionales respectivamente luego de la cirugía, lo que también justifica la indicación de la RT en esos estadios patológicos.

En consideración de estos antecedentes hemos diseñado un estudio clínico clasificado como experimental, longitudinal, prospectivo y descriptivo cuyo objetivo es determinar el valor de la RT posoperatoria adyuvante en el control loco-regional del CDC, así como evaluar su tolerancia.

## Material y método

El proyecto de investigación clínica elaborado fue simple y práctico, de tal forma que en nuestro medio pudiera ser fácilmente operativo y aplicable. Es un estudio en fase II, nacional, unicéntrico y que incluía a pacientes portadores de CDC derecho e izquierdo, con histopatología para adenocarcinoma, con un performance status de 0–1–2 en la escala ECOG, con estadio patológico B3 y C3 de la MAC y que nunca habían recibido RT o quimioterapia previa.

El protocolo se activó en enero de 1986 y se cerró en diciembre de 1993, analizándose 36 pacientes, siendo la procedencia de los mismos del ámbito asistencial privado (IAMC). Se define como recurrencia loco-regional para esta comunicación la aparición de toda evidencia de neoplasma en el lecho tumoral, en el campo operatorio y en la anastomosis luego de la cirugía de exéresis. Toda otra localización neoplásica se consideró metástasis a distancia ya sea abdominal o extraabdominal.

La edad de los pacientes tuvo un rango entre 24 y 80 años con una media de 59 años, el sexo tuvo una predominancia masculina en una relación de 22/14=1,5; todos los pacientes eran de raza blanca y su origen geográfico correspondía a 27 pacientes de la capital y 9 del interior. El performance status de todos los pacientes era de 0–1–2 de la escala ECOG, así como los 36 pacientes tenían el tipo histopatológico de adenocarcinoma. La localización neoplásica fue del colon derecho en 11 casos y del colon izquierdo en 25 casos, y el estadio patológico de la MAC identificó a 5 casos como B3 y 31 casos como C3.

El tratamiento quirúrgico fue en todos los casos la cirugía de exéresis. Para los casos corres-

pondientes al colon derecho se efectuaron hemicolectomías y para los casos topografiados en el colon izquierdo se efectuaron colectomías segmentarias. Posteriormente todos los pacientes fueron sometidos a RT <sup>(4)</sup> con las siguientes características:

- a) Planificación anatómica: se utilizó toda la imagenología disponible para delimitar el volumen—blanco, así como también para conocer previamente los órganos y vísceras que iban a estar involucradas dentro del campo de irradiación. Los “clips” metálicos dejados por los cirujanos en el lecho tumoral, los estudios tomográficos y fundamentalmente los exámenes contrastados del intestino delgado, para saber qué volumen del mismo estaba incluido, y del colon para topografiar la anastomosis, se consideran obligatorios. Dentro del volumen blanco se incluyó el lecho tumoral, el campo operatorio y la anastomosis colónica.
- b) Planificación geométrica: la geometría de los campos de irradiación fue rectangular, siendo paralelos y opuestos en sentido anteroposterior desbordando generosamente (5 cm) en sentido superior, inferior y lateral lo que se incluyó en el volumen blanco. Al llegar a las dosis máximas de tolerancia de ciertos órganos se efectuó la reducción del tamaño de los campos de irradiación, lo que sirvió también para continuar con el tratamiento efectuado sobredosificaciones (“boost”).
- c) Energía: se utilizó megavoltaje procedente de radiación electromagnética gamma del cobalto 60.
- d) Dosis y fraccionamiento: el fraccionamiento empleado fue convencional, con fracciones diarias de 180–200 cGy y llegando a una dosis de 5.000–5.400 cGy en 5–6 semanas.

Dado que el objetivo del siguiente protocolo era evaluar el control locorregional así como la tolerancia (complicaciones), se utilizarán exclusivamente métodos estadísticos simples o directos, así como también los grados de tolerancia de la Organización Mundial de la Salud.

## Resultados

En junio de 1994, seis meses luego de cerrado el protocolo, se hizo el análisis de los dos objetivos del mismo: control locorregional y tolerancia (complicaciones). Estudiaremos ambos en forma sucesiva.

### Control locorregional

El estado vital postratamiento indica que en el momento de nuestro análisis se encuentran vivos y sin evidencias de enfermedad neoplásica 24 pacientes (66,66%) con un seguimiento entre 6 y 84 meses. Los restantes 12 pacientes (33,33%) fallecieron, siendo la causa de su muerte discriminada de la siguiente forma:

- metástasis a distancia exclusivamente: 10 pacientes (83,33%);
- metástasis a distancia asociada a causa locorregional: 1 paciente (8,33%)
- causa locorregional exclusiva: 1 paciente (8,33%).

Por lo tanto, por causa locorregional fallecieron 2/12 pacientes lo que significa 16,66%, en contra de 35% que se señalaba al principio de nuestro trabajo según informe de la American Cancer Society y que no habían recibido RT en carácter posoperatorio.

Los lugares de metástasis a distancia, cuando fue la exclusiva causa de muerte son los siguientes: hígado, peritoneo, tres pacientes; e hígado y pulmón simultáneamente en un paciente. La muerte aconteció entre 3 y 9 meses luego de haber terminado el tratamiento. Cuando la causa de la muerte fue la asociación de metástasis a distancia y causa locorregional, las mismas fueron en el hígado y en el lecho tumoral, ocurriendo la muerte a los 5 meses de haber terminado el tratamiento. Cuando la muerte se debió solamente a causa locorregional, también ocurrió en el lecho tumoral y fue a los 13 meses luego de la terapia.

### Tolerancia

En 20 pacientes (55,55%) hubo manifestaciones indeseables vinculadas al tratamiento, correspondiendo 19 al aparato digestivo (52,77%) y una (2,77%) al aparato urinario. Ninguna fue mortal, prácticamente casi todas fueron precoces (intra y postratamiento inmediato) y se pueden clasificar entre leves y moderados (grado 1 y 2 de la OMS). Del aparato digestivo predominaron los vómitos y diarreas en 18 pacientes, que cedieron con medicación antisintomática, presentando un caso una fístula antero—cutánea (grado 3, OMS) que se resolvió quirúrgicamente en forma favorable. Del aparato urinario hubo una sola complicación, que fue un episodio de hematuria que no requirió tratamiento resolviéndose en forma es-

pontánea. En ninguna oportunidad se presentaron complicaciones tardías.

## Discusión

Prácticamente desde que en 1990 Moertel <sup>(5)</sup> demostró que el uso de 5-fluoruracilo y levamisol incrementaba las tasas de sobrevida cuando se utilizaban en forma adyuvante a la cirugía de exéresis, dicho tratamiento se constituyó en la terapia estándar de la adyuvancia en colon. Actualmente están desarrollándose ensayos para determinar cuál es la duración óptima de la quimioterapia adyuvante, la incorporación del leucovorin en triple plan así como también la del alfa-interferón y la forma (bolus vs. infusión continua) y el momento de la administración del 5-fluoruracilo.

También y antes de conocerse los trabajos de Moertel, Willet del Departamento de Radioterapia Oncológica del Massachusetts General Hospital de Boston, publica una serie de trabajos acerca del resurgimiento del valor de la RT posoperatoria adyuvante en el CDC. Señala que existe un grupo de pacientes de alto riesgo de desarrollar una recurrencia locorregional, que son aquellos con estadio patológico B3 y C3 (MAC), cánceres colónicos perforados o fistulizados o ambos, márgenes quirúrgicos longitudinales proximal o distal positivos y cánceres de colon ascendente o descendente con margen radial menor de 1 cm <sup>(6)</sup>. Estas dos localizaciones anatómicamente inmóviles pueden invadir el retroperitoneo y limitar una exéresis quirúrgica satisfactoria, favoreciendo una recaída locorregional. En su comunicación compara el control locorregional de un grupo histórico de pacientes al que se les hizo cirugía sola, con otro al que se les agregó RT posoperatoria adyuvante. Para los estadios patológicos más graves (B3 y C3 de la MAC), el control locorregional se mejora en 24% y 25% respectivamente, cuando a la cirugía se le agrega la RT. También para los cánceres colónicos complicados con perforación-fístula, el agregado de la RT a la cirugía mejora el control locorregional en 42%.

En nuestro protocolo, si bien la cifra de pacientes no es muy importante, se demuestra que el agregado de RT a la cirugía de exéresis reduce la tasa de recurrencias. Analizando las causas de muerte de nuestros pacientes, encontramos que 16,66% (2/12) fue por una recurrencia locorregional, fundamentalmente en el lecho tumoral, lo

que reduce prácticamente en 50% las causas de muerte por causa locorregional si no se hubiera irradiado. Por lo tanto se demuestra el rol favorable de la RT aplicada en carácter adyuvante.

Con respecto a la tolerancia, si bien prácticamente la mitad de los pacientes presentaron efectos adversos vinculados al tratamiento, los mismos se pueden catalogar como permisibles, de grado leve o moderado y fundamentalmente precoces sin necesidad de interrumpir el tratamiento en la mayoría de los casos.

Para finalizar diremos que en el momento actual se propende a la integración terapéutica con objetivo de incrementar la sobrevida en carácter cuanti-cualitativo. La asociación de radio y quimioterapia concomitante en el CDC en carácter adyuvante sería un excelente ejemplo de modelo de intensificación terapéutica, teniendo como base los principios de dicha integración: potenciación, toxicidad independiente, protección de los tejidos normales y colaboración especial. Es así que un protocolo coordinado por el North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) tratará de comparar 5-fluoruracilo más levamisol contra 5-fluoruracilo más RT en aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar una recurrencia local, tal como lo señala Willet y que fue manifestado en la convención de ASCO de 1994 <sup>(7)</sup>.

## Conclusión

Las conclusiones que extraemos de nuestro protocolo de investigación clínica es que los resultados que hemos obtenido son absolutamente preliminares. No obstante, de los mismos se decantan los siguientes hechos:

- a) tratamiento factible de ser realizado;
- b) la RT disminuye las recurrencias locorregionales;
- c) la toxicidad es permisible;
- d) la RT presenta indicaciones precisas en carácter adyuvante;
- e) la necesidad de integrar la RT con la quimio e inmunoterapia para incrementar el control locorregional y sistémico.

## Bibliografía

1. Willet C, et al. Failure patterns following curative resection of colonic carcinoma. *Ann Surg* 1984; 200:685-90.
2. Willet C, et al. Local failure following curative resec-

- tion of colonic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Physiol* 1984; 10: 645–51.
3. **Willet C et al.** Adjuvant posoperative radiation therapy for colonic carcinoma. *Seminars in Radiation Oncology* 1993; 3(1): 64-7.
  4. **Levith and Taplay's.** *Technological Basis of Radiation Therapy: Radical Clinical Applications*. 2<sup>nd</sup>. Ed. Philadelphia: Febiger, 1992.
  5. **Moertel C, et al.** Levamisole and fluoracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322:352–8.
  6. **Willet C, et al.** Posoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11(6): 1112–7.
  7. **O'Connell M.** Surgical adjuvant therapy of colorectal cancer. Educational Book. Annual Meeting of ASCO, 30, 1994.