

11235



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

CAPECITABINE Y RADIOTERAPIA CONCURRENTE PREOPERATORIA EN
PACIENTES DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI CON CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. ERIKA CASTILLO GUTIÉRREZ

ASESOR: Dr. Juan Alejandro Silva
Jefe del Servicio de Oncología Médica y
Maestro Titular de la Especialidad de Oncología Médica

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI



MÉXICO, D.F.

2005

m 341656



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CAPECITABINE Y RADIOTERAPIA CONCURRENTES
PREOPERATORIA EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO
XXI CON CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO



CENTRO MÉDICO NACIONAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Dr. Serafin Delgado Gallardo
Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Juan Alejandro Silva
Asesor de Tesis y Jefe del Servicio de Oncología Médica
Maestro Titular de la Especialidad de Oncología Médica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, quienes con su amor y ejemplo han sabido guiarme y motivarme en todos los momentos de mi vida, enseñándome que no hay metas que no pueda alcanzar si realmente las deseo y lucho por ellas.

Los quiero mucho.

A mis hermanas y a ese pequeño bichito, quienes con su apoyo y confianza han hecho que cada nuevo reto no sea tan difícil de alcanzar, porque se que siempre están a mi lado.

Las te quietecito mucho esas.

A ese sol que llego a mi vida a iluminarla en un momento de muchos cambios y difíciles decisiones, enseñándome que juntos todo lo podemos lograr.

Gracias amor.

A mi familia urbana: Brenda, Maria y Flor por haber compartido conmigo sueños, triunfos y tristezas, por estar siempre juntas en buenos y malos momentos, dándome el apoyo que solo las grandes amigas pueden dar.
Gracias

A mis amigos y compañeros de residencia: Cecilia, Larissa, Angélica, Carlos y Miguel con los cuales compartí momentos de aprendizaje y diversión. Gracias por estar siempre juntos y apoyándonos.

A todos los maestros, amistades y compañeros que creyeron en mí.

INDICE.

RESUMEN	1
ANTECEDENTES	2
JUSTIFICACIÓN	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
HIPÓTESIS	14
OBJETIVOS	15
MATERIAL Y METODOS	16
CONSIDERACIONES ETICAS	22
RECURSOS PARA EL ESTUDIO	23
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	30
TABLAS Y GRAFICAS	31
BIBLIOGRAFÍA	39
ANEXOS	43

RESUMEN.

Antecedentes. El carcinoma rectal es la tercera neoplasia gastrointestinal más común en ambos sexos y se asocia una alta tasa de mortalidad. En el adenocarcinoma rectal, las recaídas locales son la causa más importante de morbilidad y mortalidad. Por lo tanto, las estrategias de tratamiento van dirigidas a reducir la posibilidad de recurrencias locales. El 5-fluorouracilo es el medicamento más utilizado para el tratamiento concurrente con radioterapia, aplicado en infusión continua de 96 a 120 horas o incluso a dosis bajas en forma continua durante 6 semanas que es el tiempo de duración de la radioterapia. Tiene la capacidad de simular una infusión continua de 5-fluorouracilo.

Material y Métodos. Se incluyeron 17 pacientes de Marzo a Diciembre del 2004, con diagnóstico histológico de adenocarcinoma rectal T3, T4 y/o N(+), los cuales tomaron 1650 mg/m² dividido en 2 tomas por 14 días cada 21 días concurrente con la radioterapia, 45 Gy en 25 fracciones.

Resultados. La respuesta al tratamiento neoadyuvante se evaluó en 15 pacientes, ya que dos pacientes no aceptaron ningún tipo de procedimiento quirúrgico: respuesta patológica completa (pRC) en 4 pacientes (27%), respuesta patológica parcial (pRP) en 8 (53%), progresión de la enfermedad en 3 pacientes (20%) dos pacientes presentaron progresión hepática diagnosticada durante el procedimiento quirúrgico y en un paciente se documentó progresión hepática y pulmonar. La toxicidad presentada fue: náusea GI/II 65% (11) pacientes, diarrea GI/II en 47% (8) pacientes, GIII 6% (1) pacientes, leucopenia GI/II 53% (9) pacientes, radiodermatitis GI/II 47% (8) pacientes, GIII 6% (1), síndrome mano-pie GI/II 18% (3) pacientes.

Conclusiones. El capecitabine concurrente con radioterapia como tratamiento neoadyuvante en los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado es eficaz, y con un perfil de toxicidad aceptable.

ANTECEDENTES.

El carcinoma rectal es la tercera neoplasia gastrointestinal más común en ambos sexos y se asocia una alta tasa de mortalidad. En E.U. la incidencia de cáncer rectal se estimó en 42,000 casos y aproximadamente 56,000 muertes para el año 2003. ¹

En el adenocarcinoma rectal, las recaídas locales son la causa más importante de morbilidad y mortalidad. Por lo tanto, las estrategias de tratamiento van dirigidas a reducir la posibilidad de recurrencias locales. Técnicas quirúrgicas como la escisión mesorrectal total han disminuido las tasas de recurrencia, a pesar de esto hasta 25% de los especímenes de resección pueden mostrar márgenes quirúrgicos inadecuados lo cual traduce altas posibilidades de recurrencia. ²

El tratamiento primario de la etapa I es la extirpación quirúrgica. Dependiendo de si el tumor se localiza en tercio superior, medio o inferior los pacientes podrán ser sometidos a: escisión local, resección anterior baja, resección abdominoperineal con escisión mesorrectal total.

La resección mesorrectal total es aceptada como la técnica quirúrgica óptima sin embargo la posibilidad de realizarla difiere entre cada país e incluso entre cada hospital. La resección quirúrgica sola se asocia con una tasa de recurrencia que va de un 10 a 60% y la mediana en el tiempo de recurrencia es de 12 meses. ³

Etapificación de cáncer rectal de acuerdo a TNM 6ta edición.

Etapa

I	T1N0M0	Limitado a mucosa, puede invadir submucosa
II	T2N0M0	Invade muscular propia
	T3N0M0	Penetra muscular propia
	T4N0M0	Invade a través de serosa u órgano adyacente
III	T1-2, N1-2, MO	Ganglios positivos, pared intestinal
	T3, N1-2, MO	Ganglios positivos, penetra muscular propia
	T4, N1-2, MO	Ganglios positivos, invade a través de serosa u Órganos adyacentes
IV	Cualquier T, N, M1	Metástasis a distancia

Métodos de etapificación de cáncer rectal.

El examen digital rectal permanece como una modalidad extensamente utilizada para seleccionar al paciente a una terapia preoperatoria. Una segunda herramienta lo constituye el ultrasonido endorrectal, con una precisión tan alta como 80%, su utilidad está dirigida a determinar el grado de penetración tumoral a través de la pared del recto. La tomografía computada puede ayudar a identificar enfermedad ganglionar y extensión de la enfermedad; sin embargo tiene desventajas al ser incapaz de visualizar las capas de la pared intestinal.

Estudios de gabinete que pueden ofrecer mayor precisión son la resonancia magnética convencional y la resonancia magnética de alta precisión. Sin embargo la disponibilidad no es posible en la mayoría de los centros. ⁴

La enfermedad localmente avanzada (etapas II y III) de la enfermedad incluye un grupo heterogéneo de pacientes con tasas de sobrevida que van del 20 al 60% a 5 años. Ésta variación tan extensa en las tasas de sobrevida se debe a que se incluyen tumores con diferentes grados de invasión (T1 a T4) y diferente grado de infiltración de los ganglios linfáticos (N1-N2).

Una revisión de casi 6000 casos de pacientes con etapa III, permitió obtener la sobrevida dividiendo la etapa en 3 subgrupos. ⁵

Estratificación de cáncer de recto etapa III

SOBREVIDA A 5 AÑOS

<i>ETAPA</i>	<i>CIRUGÍA</i>	<i>CIRUGÍA + TERAPIA ADYUVANTE</i>
IIIA (T1-2, N1)	39%	No reportado
IIIB (T3-4, N1)	21.7%	40.9%
IIIC (Cualquier T, N2)	12.2%	28.9%

Esta revisión con un número importante de casos demostró el impacto que tiene la terapia adyuvante (pre o post-operatoria) en la sobrevida.

Otra revisión realizada por Rich et al, encontró que el riesgo de falla local está directamente relacionado con la etapa clínica.⁶

Fueron pacientes tratados únicamente con cirugía y la falla local se presentó en:

T3 NO	15% de fallas locales
T3 N1	35 A 50% de fallas locales
T4	>50% de fallas locales.

Radioterapia preoperatoria.

Estudios retrospectivos de radioterapia adyuvante demostraron una reducción absoluta de 15-30% en la posibilidad de recurrencia local comparada con controles históricos. Los datos publicados en la literatura muestran un rango extenso en la dosis de radiación total de 30-60 Gy con diferentes dosis y fraccionamiento.^{7,8}

Estudios de radioterapia sola inicialmente reportaron tasas de respuesta bajas del 3 a 11%.⁹ Estas tasas de respuesta completa tan bajas y el éxito que se obtuvo con la quimiorradioterapia en cáncer anal dio como resultado lógico el ensayo clínico de la quimiorradioterapia en cáncer de recto.

Quimio/radioterapia preoperatoria.

Existen 2 opciones de tratamiento para pacientes con cáncer de recto localmente avanzado; la selección del tratamiento está en relación a la experiencia de cada centro hospitalario.

La primera opción es cirugía seguida por radioterapia/5-fluorouracilo concurrente en adyuvancia; y la segunda es iniciar radioterapia/5-fluorouracilo concurrentes aplicados preoperatoriamente; la tendencia mundial es el tratamiento concurrente preoperatorio de quimiorradioterapia. Independientemente de la decisión terapéutica, ambos tratamientos ofrecen incremento significativo en la sobrevida libre de recaída y en la sobrevida global.¹⁰

En el hospital de oncología de éste centro médico, se elige como tratamiento de primera opción la quimiorradiación preoperatoria.

Ventajas de la quimio-radioterapia preoperatoria:

El tratamiento preoperatorio ha agregado otros objetivos a los ya conocidos de mejorar el control local y sistémico:

1. Disminuye el tamaño tumoral y logra subetapificación tumoral.
2. Menor toxicidad secundaria a los tratamientos.
3. Aumenta la radiosensibilidad debido a que las células están mejor oxigenadas.
4. Aumenta la posibilidad de cirugía preservadora de esfínter en carcinoma distal de recto y por lo tanto mejora calidad de vida de éstos pacientes.

Las desventajas de un tratamiento preoperatorio en éste tipo de pacientes son:

1. Sobretratamiento en caso de que se trate de una etapa más temprana.
2. Retraso en ofrecer la resección quirúrgica definitiva.

Estudios clínicos han confirmado la eficacia de la terapia combinada de quimiorradiación preoperatoria aumentando la resecabilidad, tasas de

preservación del esfínter, disminución de la recurrencia local y mejoría en la sobrevida de los pacientes.¹¹

Valor predictivo de la respuesta clínica completa al tratamiento preoperatorio.

Hiotis y cols. Del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center publicaron una revisión retrospectiva de 488 pacientes etapa T3, 4 o N + tratados con quimiorradiación preoperatoria. La tasa de respuesta clínica completa fue de 19%. Todos los pacientes se sometieron a resección quirúrgica independientemente de la respuesta. La tasa de respuesta patológica completa fue de 10%. De los pacientes que lograron respuesta clínica completa 25% tuvieron respuesta patológica completa. Aunque la respuesta clínica completa fue un predictor de respuesta patológica, en 75% de los casos de respuesta clínica completa tenían persistencia de focos tumorales no detectables al examen preoperatorio o proctoscópico. Por lo tanto, los autores concluyen que, el examen rectal digital y la proctoscopia no predicen con precisión la respuesta patológica y por lo tanto todos los pacientes tratados con ésta modalidad de manejo deben ser sometidos a resección quirúrgica.¹²

Otra publicación de García-Aguilar y cols, reportaron una revisión de 168 pacientes tratados preoperatoriamente con quimiorradiación y escisión mesorrectal. Su objetivo fue comparar recurrencia y sobrevida con características del tumor y respuesta completa patológica. Con una mediana de seguimiento de 37 meses, subetapificación tumoral ocurrió en 58% de tumores y respuesta patológica completa en 13% de pacientes. La tasa de recurrencia local estimada a

5 años fue 5% y de metástasis a distancia 14%. Ninguno de los pacientes con respuesta completa patológica presentó recurrencia de la enfermedad. Por lo tanto los autores concluyeron que respuesta completa patológica está asociada con mejor control local y sobrevida de los pacientes ¹³

La conclusión de ambos estudios indica que todos los pacientes tratados con quimiorradioterapia preoperatoria deberán ser sometidos a un procedimiento quirúrgico complementario como parte de su tratamiento independientemente de la respuesta clínica y que si se obtiene respuesta patológica completa es indicativo directo de que habrá un impacto favorable en la sobrevida libre de recaída y sobrevida global de ese paciente.

Quimioterapia en cáncer de recto.

El 5-fluorouracilo es el medicamento más utilizado para el tratamiento concurrente con radioterapia, aplicado en infusión continua de 96 a 120 horas o incluso a dosis bajas en forma continua durante 6 semanas que es el tiempo de duración de la radioterapia; ésta forma de tratamiento tiene la desventaja de requerir bombas de infusión continua u hospitalización cuando no se cuenta con las mismas, además implica ansiedad para el paciente por la aplicación intravenosa. Opcionalmente el medicamento puede ser aplicado en bolo i.v. sin embargo su efectividad disminuye y el perfil de toxicidad cambia.

Otros medicamentos que han probado utilidad en enfermedad avanzada están siendo utilizados como alternativas de tratamiento radiosensibilizador con la finalidad de mejorar los resultados y sobretodo simplificar el manejo de éstos pacientes; entre ellos podemos mencionar oxaliplatino, irinotecan, capecitabine, tegafur y más recientemente terapias blanco y anticuerpos monoclonales. El que

ha probado una mayor efectividad y una mejor tolerancia ha sido capecitabine. Es el único de administración oral, los demás continúan siendo de administración intravenosa.

Capecitabine.

Es una fluoropirimidina cuya presentación es en grageas de 500 mg, por lo tanto, de administración oral.

Es una pro-droga del 5-fluorouracilo que requiere ser convertida a una molécula activa a través de 3 pasos enzimáticos. El último paso requiere la presencia de timidin-fosforilasa la cual es significativamente mas activa en tejidos tumorales que en tejidos normales. Tiene la capacidad de simular una infusión continua de 5-fluorouracilo. Capecitabine está aprobado para el tratamiento de cáncer colorrectal metastático y cáncer de mama metastático.

Efecto radiosensibilizador de capecitabine.

En estudios preclínicos se ha mostrado que la radioterapia incrementa los niveles intratumorales de timidin-fosforilasa, enzima clave en la activación tumoral específica de capecitabine.

La eficacia de la radioterapia combinada con capecitabine fue mucho mayor que al aplicarla sola en modelos xenográficos de cáncer humano, por lo tanto se considera que hay un efecto aditivo al aplicar ambos tratamientos.

En resumen, la combinación de capecitabine/radioterapia, incrementa el potencial de respuesta terapéutica ya que la radioterapia regula la timidin-fosforilasa. ¹⁵

Un estudio fase I para determinar máxima dosis tolerada fue llevada a cabo por Dunst et al. En dicho estudio 36 pacientes con carcinoma rectal fueron tratados por enfermedad adyuvante, neoadyuvante o paliativa, con radioterapia

50.4 Gy a 1.8 Gy/d por 6 semanas y capecitabine a dosis escalantes de 250 a 1250 mg/m² 2 veces por día diariamente durante el tiempo de duración de la radioterapia. La conclusión fue que la dosis recomendada de capecitabine fue de 825 mg/m² 2 veces por día simultáneo con la radioterapia. Se presentó sx. mano-pie grado 3 en 2 pacientes que recibían 1000 mg/m², 1 caso de diarrea grado 3, un caso de neutropenia grado 2. De 10 pacientes tratados en forma neoadyuvante 9 presentaron remisión parcial.¹⁶

Otro estudio fase I, fue llevado a cabo por Ngan y cols. El objetivo fue también determinar dosis máxima tolerada de capecitabine 2 veces al día con radioterapia pélvica estándar en carcinoma rectal localmente avanzado. El estudio incluyó 6 niveles de dosis de 850 mg/m² a 2000 mg/m², 14 pacientes entraron en el estudio. Toxicidad limitante de dosis se observó en un paciente a 1250 mg/m², no hubo otras toxicidades grado 3 o 4. La resección completa fue realizada en todos los pacientes, se encontró respuesta patológica completa en 2 pacientes. En éste estudio la dosis máxima tolerada no había sido alcanzada al momento de la publicación y continuaba a un nivel de dosis de 1650 mg/m² por día.¹⁷

Kim^{et al} trataron 45 pacientes con cáncer rectal localmente avanzado (cT3, T4 o N+) con radioterapia a pelvis 45 Gy en 25 fr seguido por 5.4 Gy en 3 fr. El capecitabine fue administrado en forma concurrente 1650 mg/m²/día más leucovorin 20 mg/m²/día en 2 ciclos de 14 días con una semana de descanso. Se logró una subetapificación global en 84% de los pacientes, logrando respuestas completas patológicas en 31% de pacientes, 72% de pacientes se sometieron a cirugía preservadora del esfínter. La toxicidad presentada incluyó: síndrome mano-pie 7%, fatiga 4%, diarrea 4% y dermatitis grado 3 en 2%. Se concluyó que el

tratamiento era seguro y efectivo, con efecto subetapificador y mayores posibilidades de preservar el esfínter.¹⁸

Lin ^{et al} trataron 54 pacientes con capecitabine 1650 mg/m² con radioterapia 45 Gy en 25 fracciones al primario y ganglios perirectales con cáncer rectal etapas T3, T4, N0 o N1. Reportaron un análisis interino de 11 pacientes. 8 pacientes fueron evaluables para toxicidad, encontrando como toxicidades más comunes, fatiga, dermatitis por radiación, diarrea, náusea y anorexia, todas grado 1. Sólo un caso de toxicidad hematológica leve. La evaluación de respuesta se obtuvo en 6 pacientes donde 3/6 tuvieron respuesta completa patológica.¹⁹

El carcinoma rectal localmente avanzado es una neoplasia frecuente y causa importante de morbilidad. El manejo preoperatorio con quimiorradioterapia es preferido por los beneficios que ofrece. Al disminuir las recaídas disminuyen los costos de tratar la enfermedad avanzada: quimioterapia paliativa, radioterapia paliativa, analgésicos y clínica del dolor, hemotransfusiones, hospitalizaciones por complicaciones infecciosas, etc.

Actualmente se cuenta con una droga que va a reemplazar al tratamiento tradicional con 5-fluorouracilo, ya que simplifica el tratamiento de quimiorradiación, es oral y simula una infusión continua del medicamento. Su perfil de toxicidad es más aceptable y su efectividad ha demostrado ser equivalente o superior.

JUSTIFICACIÓN.

Dos estudios fase II han demostrado que capecitabine/radioterapia es una modalidad de tratamiento efectivo y con un perfil de toxicidad favorable en pacientes con carcinoma rectal localmente avanzado. Este ha sido el motivo para plantear un ensayo clínico que pueda llevarse a cabo en éste hospital con la finalidad de beneficiar a nuestros propios pacientes, confirmar los resultados obtenidos y ser la pauta para diseñar un estudio fase III que sea llevado a cabo en nuestra propia institución. Es importante generar información propia de éste centro oncológico que permita estar a la vanguardia de los tratamientos oncológicos que se puedan ofrecer a los pacientes; sin embargo y dado que sólo existen dos estudios fase II consideramos que como parte de las buenas prácticas clínicas que siempre han sido respetadas por ésta institución, obtener nuestra propia experiencia a través de éste ensayo clínico.

En forma adicional, obtendremos las ventajas de la quimioterapia oral como: el paciente es ambulatorio, no requiere ser hospitalizado por 5 a 6 días cada 28 días mientras recibe la radioterapia.

Existen ventajas al disminuir el número de ingresos al área de hospitalización del servicio de oncología médica el cual habitualmente se encuentra saturado.

Disminuye los días de hospitalización, horas-enfermería, soluciones intravenosas, etc.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es el porcentaje de respuestas patológicas completas que se obtiene en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional tratados con capecitabine y radioterapia concurrentes aplicados en forma preoperatoria?

HIPÓTESIS.

El tratamiento concurrente con capecitabine y radioterapia es una modalidad de manejo efectivo y seguro para ser aplicado en forma preoperatoria en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, ya que logra un alto porcentaje de respuestas patológicas completas disminuyendo la probabilidad de recaída local y permitiendo que el tratamiento sea aplicado con seguridad, al tener menos efectos colaterales que contraindiquen la continuidad del tratamiento.

OBJETIVOS.

PRIMARIOS

- 1) Identificar el porcentaje de respuestas patológicas completas en pacientes con diagnóstico de cáncer de recto localmente avanzado tratados con capecitabine y radioterapia concurrente en forma preoperatoria.

SECUNDARIOS

- 1) Evaluar la toxicidad por el uso concurrente de capecitabine y radioterapia en forma preoperatoria para pacientes con cáncer de recto localmente avanzado del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Estudio de una cohorte observacional, prospectivo, longitudinal y descriptivo.

Universo de trabajo. Serán incluidos pacientes del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que sean diagnosticados con adenocarcinoma rectal, evaluados en la consulta externa de colon y recto y que sean considerados etapas T3, T4 y/o N positivo a través de exploración física, ultrasonido endorrectal, radiografía de tórax, rectoscopia+colonoscopia y tomografía abomino-pélvica. Los pacientes serán vistos en la consulta externa de radioterapia y oncología médica en donde se les informará del objetivo del tratamiento y firmarán su consentimiento por escrito.

Sitio del Estudio. Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tiempo de duración del estudio. Del 1 marzo 2004 al 28 febrero 2005.

Descripción de las variables.

A. Variables dependientes.

1. Respuesta patológica.
 - I. Definición conceptual. Respuesta histológica del tumor a un tratamiento primario.
 - II. Definición operacional. Respuesta histológica del tumor a un tratamiento primario, que se determinara en la pieza quirúrgica y que se reportara por el servicio de patología.

- III. Escala de medición. Nominal
- IV. Indicadores. Respuesta completa, respuesta parcial, sin respuesta

2. Toxicidad.

- I. Definición conceptual. Efectos secundarios asociados al tratamiento los cuales están relacionados con la dosis y vía de administración
- II. Definición operacional. Efectos colaterales asociados al tratamiento, y que se clasificaran de acuerdo a los grados de toxicidad descritos por la OMS.
- III. Escala de medición. Nominal
- IV. Indicadores. Grado 0, grado 1, grado 2, grado 3, grado 4

B. Variables Independientes.

1. Capecitabine.

- I. Definición conceptual. Fluoropirimidina que es una prodroga del 5-fluorouracilo y que pertenece a la familia de antimetabolitos.
- II. Definición operacional. Prodroga del 5-fluorouracilo que se administrara a dosis de 1650 mg/m² dividido en 2 tomas diarias por 14 días, con 7 días de descanso, repitiendo el esquema en dos ocasiones
- III. Escala de medición. Escalar
- IV. Indicadores. miligramos

2. Radioterapia.

- I. Definición conceptual. Disciplina clínica y científica desarrollada para el manejo de pacientes con cáncer mediante radiación ionizante.
- II. Definición operacional. Dosis de radiación ionizante usada en el tratamiento concurrente con capecitabine, 45 Gy en 25 fracciones
- III. Escala de medición. Escalar
- IV. Indicadores. Grays

Selección de la muestra.

A. Tamaño de la muestra.

La proporción de pacientes que son susceptibles a este manejo es de 1% por lo tanto la proporción será de 0.01, que corresponde a 15 pacientes

$$n = \frac{z^2 p q}{d^2} \text{ en donde } z = (1.96)^2, p = .01, q = 1-p, q = .99, d^2 = \alpha = (.05)^2$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (.01) (.99)}{(.05)^2} = 15$$

B. Criterios de Selección.

Criterios de inclusión.

1. Hombres y mujeres con edad de 18 a 80 años
2. Diagnostico histopatológico de adenocarcinoma rectal
3. Etapa clínica de acuerdo a TNM 6ta edición: T3, T4 y/o N positivo
4. Ultrasonido endorrectal

5. Estado general del paciente de acuerdo a la escala del ECOG < ó igual a 2 ó Karnofsky > ó igual a 60
6. Radiografía de tórax
7. Tomografía computada abdominopélvica
8. Endoscopia: rectoscopia + colonoscopia
9. Tracto gastrointestinal integro
10. Neutrófilos totales >1500, hemoglobina >10g/dl, plaquetas >100 000
11. Bilirrubinas y transaminasas < 1.5 el valor normal.
12. Creatinina serica < 1.5 el valor normal
13. Depuración de creatinina mayor a 30 ml por min
14. Firmar consentimiento de aceptación para entrar al estudio.

Criterios de exclusión.

1. Etapa IV, enfermedad recurrente o metastásica.
2. ECOG > 2 ó un Karnofsky < 60.
3. Antecedente de neoplasia previa.
4. Síndrome de malabsorción
5. Cuadro infeccioso mal controlado
6. Enfermedades concomitantes mal controladas (DM, Hipertensión arterial, IRC)
7. Antecedente de cardiopatía isquémica

Criterios de eliminación.

1. Defunción por causa ajena al tratamiento
2. Progresión clínica o por imagen de la enfermedad
3. Inasistencia a sus citas programadas
4. Retiro del consentimiento

Procedimientos. El tratamiento de radioterapia se administrará con técnica de 2 campos a dosis de 45Gy en 25 fracciones para pacientes con tumores a menos de 3 cm del margen anal y con 4 campos, técnica de caja a dosis de 45 Gy en 25 fracciones en caso de tumores a más de 3 cm del margen anal.

Simultáneamente iniciarán tratamiento con quimioterapia oral a base de capecitabine grageas de 500 mg a 1650 mg/m² dividido en 2 tomas diarias por 14 días con 7 días de descanso repetido el esquema en 2 ocasiones.

Posteriormente serán valorados en la consulta externa de colon y recto con exploración física y estudios de laboratorio 4 semanas después de haber terminado el tratamiento concurrente para programar el procedimiento quirúrgico el cual se realizará aproximadamente a las 6 semanas de terminado el mismo. La selección del procedimiento quirúrgico dependerá de la valoración del servicio de colon y recto del hospital.

La respuesta al tratamiento será obtenida por patología al tener el reporte histopatológico definitivo de la pieza de resección quirúrgica definiéndose si hubo respuesta completa, grado de respuesta del tumor primario, grado de respuesta ganglionar y respuesta global.

La toxicidad será evaluada en las consultas de oncología médica y radioterapia las semanas 1, 3, 4, 6 y 9 de iniciado el manejo concurrente con estudios de laboratorio, interrogatorio y exploración física y serán graduadas de acuerdo a criterios de toxicidad de OMS, NCI y RTOG.

Análisis estadístico.

Estadística descriptiva. La respuesta y toxicidad serán dadas en números y porcentajes.

Estadística inferencial. Prueba de hipótesis no paramétrica de χ^2 para un grupo

CONSIDERACIONES ETICAS.

El estudio se realizará de acuerdo a declaración de Helsinsky y revisiones posteriores y buenas prácticas clínicas de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos.

El paciente dará su consentimiento por escrito después de haber recibido información del objetivo del tratamiento, posibles beneficios y efectos colaterales.

No se elabora presupuesto ya que no se generaran gastos adicionales al tratamiento habitual de éstos pacientes.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

Recursos humanos. Personal médico adscrito a los servicios de Radioterapia, Colon y Recto, Oncología Médica, residentes de Radiooncología, Oncología Quirúrgica y Oncología Médica, así como personal paramédico de los servicios mencionados.

Recursos materiales. Instalaciones del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Recursos financieros. No se requiere carta compromiso de la empresa farmacéutica, ya que la dotación del medicamento es suficiente para cubrir el consumo de estos pacientes. La dosis promedio calculada por paciente es de 2500mg/día (5 tabletas/día), por ciclo (14 días), siendo dos ciclos los que recibirá cada paciente. No se elabora presupuesto ya que no se generaran gastos adicionales al tratamiento habitual de éstos pacientes.

RESULTADOS.

En este estudio se incluyeron un total de 17 pacientes de Marzo a Diciembre del 2004. De estos pacientes 70% fueron del sexo masculino (12) y 30% del sexo femenino (5), con una media de edad de 55.5 +/- 11.6 años. Durante la evaluación inicial de los pacientes: 94% (16) tuvieron ECOG de 1, siendo la rectorragia la principal manifestación referida por 15 de los 16 pacientes y 6% (1) tenían ECOG 0. El 76% (13) tenían enfermedades concomitantes como diabetes mellitus o hipertensión arterial sistémica las cuales se encontraban controladas. La media de índice de masa corporal (IMC) es de 26.5 +/- 3.7 kg/m². La media de pérdida de peso durante el tratamiento fue de 2.17 +/- 2.04 kg. El 59% (10) tenían el ACE elevado al momento del diagnóstico Tabla 1.

Todos los pacientes tenían diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma rectal, moderadamente diferenciado en 15 pacientes (88%), bien diferenciado 1 (6%) y mucoproducción 1 (6%). Un 58% (10) se encontraban en etapa clínica IIIB al momento del diagnóstico, seguido de la etapa IIA 18% (3), etapa IIIA 12% (2), etapa IIB y IIIC 6% (1) respectivamente Tabla 2.

En cuanto a las características del tumor, 76% (13) fue cT3, 12% (2) fue cT4, 6% (1) fue cT1 y cT2. El estado ganglionar fue cN0 en 4 (24%), cN1 en 12 (70%) y cN2 6% (1) Tabla 2.

La principal localización del tumor fue tercio inferior, en 12 pacientes (70%), seguido del tercio medio en 5 pacientes (30%), la localización en el tercio superior no se encontró en ningún paciente de los incluidos en el estudio. El 46% se encontraban móviles en la exploración física inicial, 18% fijo a órganos

adyacentes, 12% parcialmente fijo, 6% fijo a pelvis o pared y en 18% no se reporto la movilidad del tumor en la evaluación inicial Tabla 2.

La obstrucción de la luz del recto fue de menos del 50% en 10 pacientes (59%) y en más del 50% en 7 pacientes (41%). La media del tamaño del tumor fue de 4.29 +/- 2.28 cm y la media de la distancia del margen anal (MA) fue 4 +/- 2.09 cm, en 14 pacientes el tumor se encontraba a 5 cm o menos del MA Tabla 2.

La respuesta al tratamiento neoadyuvante se evaluó en 15 pacientes, ya que dos pacientes no aceptaron ningún tipo de procedimiento quirúrgico: respuesta patológica completa (pRC) en 4 pacientes (27%), respuesta patológica parcial (pRP) en 8 (53%), progresión de la enfermedad en 3 pacientes (20%) dos pacientes presentaron progresión hepática diagnosticada durante el procedimiento quirúrgico y en un paciente se documento progresión hepática y pulmonar por tomografía abdominopelvica y por tele de tórax durante los estudios preoperatorios, las cuales fueron irresecables y no candidata a ningún procedimiento quirúrgico Tabla 3.

Después de concluir el tratamiento neoadyuvante, se realizo algún tipo de procedimiento quirúrgico a 14 pacientes: resección anterior baja (RAB) en 8 (57%) pacientes, resección abdominoperineal en 4 (29%) pacientes y 2 (14%) pacientes exploración bajo anestesia con toma de biopsia. Tabla 4.

En 10 de los 12 pacientes a los que se les realizo cirugía radical (RAB o RAP) el tumor estaba localizado a 5 cm o menos del margen anal, se realizo RAB a 6 (60%) y a 4 RAP (40%).

Se encontró una disminución de la estadificación en 84% de los 12 pacientes en los que se realizo cirugía radical, 17% (2) pT0, 25% (3) pT1, 25% (3)

pT2, 25% (3) pT3, 8% (1) pTx, 92% (11) pN0, 8% (1) pN1. En dos pacientes (17%) se encontró M1 (hígado) Tabla 5. Las etapas patológicas de los 12 pacientes fueron las siguientes: pT0pN0 17%, pT1pN0 25%, pT2pN0 25%, pT3pN0 17%, pT3pN1M1 8%, pTxpN0M1 8% Tabla 6.

En cuanto a la toxicidad presentada, las principales fueron: náusea GI/II 65% (11) pacientes, diarrea GI/II en 47% (8) pacientes, GIII 6% (1) pacientes, leucopenia GI/II 53% (9) pacientes, radiodermatitis GI/II 47% (8) pacientes, GIII 6% (1), síndrome mano-pie GI/II 18% (3) pacientes Tabla 7.

La toxicidad aguda presentada no amerita diferimiento, ajuste de dosis o suspensión del tratamiento neoadyuvante planeado.

DISCUSIÓN.

Los objetivos importantes del tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia concurrentes en el cáncer de recto localmente avanzado son alcanzar control local del tumor y mejorar las oportunidades de realizar cirugía conservadora de esfínter.

Se han diseñado varios esquemas de quimioterapia para intentar mejorar la eficacia de la radioterapia preoperatoria. El 5FU en infusión tiene mayor porcentaje de respuestas comparado con el 5FU en bolo en el cáncer colorrectal metastásico²⁰ y en combinación con radioterapia la infusión ha demostrado una eficacia superior al bolo en el tratamiento adyuvante del cáncer rectal²¹ el capecitabine simula la infusión continua de 5FU como radiosensibilizador. En base a estos datos se evaluó la eficacia y el perfil de toxicidad del capecitabine concurrente con radioterapia en forma preoperatorio para el cáncer rectal localmente avanzado.

Los porcentajes de pRC alcanzados con 5FU en infusión van desde el 10 al 30%. Janjan et al., reportaron 27% de pRC y un 62% en la disminución de la estadificación inicial en 117 pacientes con cáncer rectal localmente avanzado tratados con 5FU en infusión concurrente con radioterapia 45 Gy en 5 semanas²² Chen et al., trataron a 31 pacientes con cáncer rectal T3 con 5FU en infusión continua y radioterapia a 55.8 Gy, reportando un 74% de disminución de la estadificación y un 10% de pRC.²³

En nuestro estudio, encontramos un 80% de respuestas globales (pRC + pRP), de las cuales 27% fueron pRC, una disminución en la estadificación del 84% en los 12 pacientes sometidos a cirugía radical, que fueron comparables a los

resultados obtenidos usando capecitabine+leucovorin concomitante con radioterapia a 45 Gy por Kim et al., de 31% de pRC y 63% de disminución de la estadificación.¹⁷

Una de las ventajas de la radiación preoperatorio con o sin quimioterapia es el incremento en la posibilidad de realizar cirugía conservadora de esfínter en el cáncer rectal de tercio inferior, en estudios realizados utilizando 5FU en infusión continua concomitante con radioterapia como el realizado por Janjan, et. al., quienes lograron un 42% de resecciones conservadoras de esfínter en los 69 pacientes con tumores localizados a menos de 6 cm del margen anal.²² En este estudio la preservación del esfínter fue posible en 60% de los pacientes cuyo tumor se encontraba a 5 cm o menos del margen anal. La media de distancia del margen anal encontrada fue de 4.29 +/- 2.28 cm. Kim JS, et al., utilizando capecitabine+leucovorin como radiosensibilizador reportaron un 72% de cirugía conservadora de esfínter en tumores de tercio inferior los cuales tenían una mediana de 5.5 (1.5-10) cm de distancia del margen anal.¹⁷

En pacientes tratados con infusión continua de 5FU, la toxicidad es menor que los pacientes que reciben 5FU en bolo, principalmente la toxicidad hematológica. En dos ensayos aleatorizados Fase III se demostró que el capecitabine ocasionaba menor toxicidad que el 5FU en bolo (esquema de la Clínica Mayo) en pacientes con cáncer colorrectal avanzado.^{24,25} El capecitabine tiene menor incidencia de mielosupresión, diarrea, mucositis náusea y alopecia que el 5FU/LV en bolo. El síndrome mano-pie grado III es más frecuente con el capecitabine.

La toxicidad no hematológica fue la que se encontró con mayor frecuencia en este estudio siendo la náusea la principal en un 65% de los pacientes, todos fueron GI/II. En segundo lugar se presentaron la diarrea y la radiodermatitis en 53% pacientes, de los cuales fue GIII en el 6% respectivamente. La incidencia global del síndrome mano-pie fue del 18% todos GI/II. La toxicidad hematológica fue trombocitopenia y anemia GI/II en un 6% cada una. Kim JS, et al., reportaron 69% de náusea siendo la mayoría GI y una incidencia de síndrome mano-pie del 47% siendo GIII en el 7%.¹⁷

CONCLUSIONES.

- El capecitabine concurrente con radioterapia como tratamiento neoadyuvante en los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado alcanzo:
 - Respuestas globales de 80% (RC+RP)
 - Respuestas patológicas completas de 27%
 - Disminución de la estadificación en un 84% de los pacientes sometidos a resección quirúrgica

- La cirugía preservadora de esfínter se logro en 60% de los pacientes cuyo tumor se encontraba a 5 cm o menos del margen anal

- El perfil de toxicidad del tratamiento con capecitabine concurrente con radioterapia neoadyuvante demostró un perfil de toxicidad favorable
 - La mayoría de los eventos adversos fueron GI/GII
 - No se presentaron eventos adversos GIV
 - La nausea GI/GII fue el evento adverso mas común (69%)
 - Los únicos eventos adversos GIII fueron: diarrea y radiodermatitis, un paciente respectivamente (6%)

TABLAS Y GRAFICAS.

Tabla 1. Características básicas de los pacientes

	Pacientes (%) n=17
Masculino	12 (70)
Femenino	5 (30)
Mediana de Edad (rango)	54 (35-72)
ECOG	
0	1 (6)
1	16 (94)
Enfermedades Concomitantes	
Presentes	4 (24)
Ausentes	13 (76)
Índice de Masa Corporal	
< 18 kg/m ²	0
18-25 kg/m ²	7 (41)
> 25 kg/m ²	10 (59)
Media de pérdida de peso (kg)	2.17 +/- 2.04
Niveles de ACE	
Hasta 3.0 ng/ml	7 (41)
> 3.0 ng/ml	10 (59)

Tabla 2. Características básicas del tumor

	Pacientes (%) n=17
Etapa Clínica	
IIA	3 (18)
IIB	1 (6)
IIIA	2 (12)
IIIB	10 (58)
IIIC	1 (6)
Características del Tumor	
cT1	1 (6)
cT2	1 (6)
cT3	13 (76)
cT4	2 (12)
Estado Ganglionar	
cN0	4 (24)
cN1	12 (70)
cN2	1 (6)
Histología	
Adenocarcinoma Mod Dif	15 (88)
Adenocarcinoma Bien Dif	1 (6)
Adenocarcinoma Mucoproducor	1 (6)
Localización	
Tercio Superior	0
Tercio Medio	5 (30)
Tercio Inferior	12 (70)
Movilidad a la EF	
Móvil	8 (46)
Parcialmente fijo	2 (12)
Fijo a pelvis o pared	1 (6)
Fijo a órganos adyacentes	3 (18)
No se especifico	3 (18)
% de Obstrucción	
< 50%	10 (59)
> 50%	7 (41)
Tamaño del tumor	
Media (cm)	4.29 +/- 2.28
Distancia del tumor al MA	
Media (cm)	4.0 +/- 2.09

Tabla 3. Respuesta al tratamiento neoadyuvante

Respuesta	No. de pacientes (%)
	N=15
Completa (pRC)	4 (27)
Parcial (pRP)	8 (53)
Progresión (PD)	3 (20)

* Uno de los pacientes que presentó progresión, fue determinada en forma preoperatoria, considerándose irreseccable

** Dos pacientes no aceptaron ningún procedimiento quirúrgico

Tabla 4. Tipos de resección quirúrgica realizados posterior al tratamiento neoadyuvante

Tipo de Cirugía	Pacientes (%)
	n=17
Cirugía Definitiva	12
Resección anterior baja	8 (67)
Resección abdominoperineal	4 (33)
Exploración bajo anestesia con toma de biopsia	2
No se realizó cirugía*	3

* Dos pacientes no aceptaron cirugía y uno se documentó progresión no siendo candidato a cirugía

Figura 1. Porcentaje de respuesta al tratamiento neoadyuvante

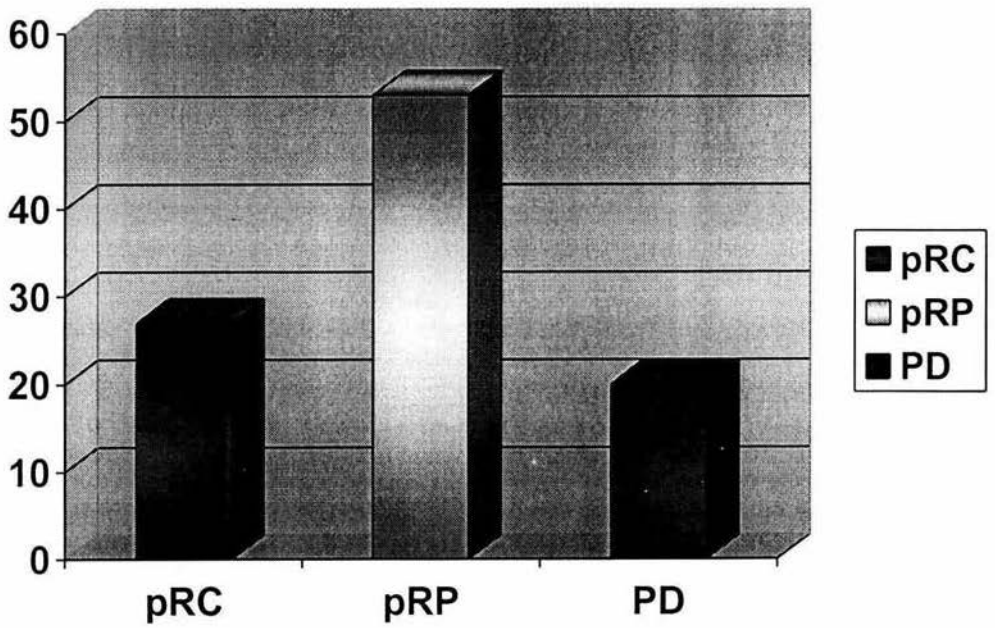


Tabla 5. Disminución de la estadificación lograda con el tratamiento neoadyuvante en los pacientes sometidos a cirugía definitiva.

Precirugía	Pacientes n=12	Patológico	Pacientes n=12
Características del tumor			
cT1	1	pT0	2
cT2	1	pT1	3
cT3	8	pT2	3
cT4	2	pT3	3
		pTx	1
Estado ganglionar			
cN0	3	pN0	11
cN1	8	pN1	1
cN2	1	pNx	0
Metástasis			
M0	12	M0	10
M1	0	M1	2

* Dos pacientes no aceptaron ningún procedimiento quirúrgico

* Dos pacientes se realizó exploración bajo anestesia con toma de biopsia

* Un paciente presentó progresión hepática y pulmonar irresecable

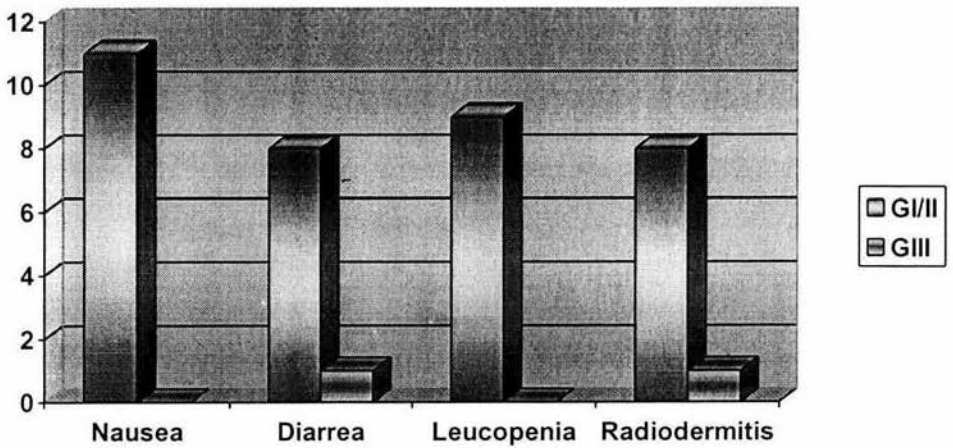
Tabla 6. Distribución de la etapa clínica pretratamiento comparada con la etapa patológica en los pacientes que se sometieron a cirugía definitiva

cTN	pTNM						Total (%)
	pRC	pT1pN0	pT2pN0	pT3pN0	pT3pN1M1	pTxpN0pM1	
T3N0	1		1				2 (17)
T4N0		1					1 (8)
T1N1			1				1 (8)
T2N1	1						1 (8)
T3N1		1	1	1	1	1	5 (43)
T4N1		1					1 (8)
T3N2				1			1 (8)
TOTAL	2	3	3	2	1	1	12
%	(17)	(25)	(25)	(17)	(8)	(8)	100

Tabla 7. Toxicidad aguda de acuerdo a los criterios de toxicidad de la OMS, presentada durante el tratamiento neoadyuvante

	No. De pacientes (%)
Nausea	
G0	6 (35)
G I / II	11 (65)
GIII	0
Diarrea	
G0	8 (47)
G1 / II	8 (47)
GIII	1 (6)
Leucopenia	
G0	8 (47)
G1 / GII	9 (53)
GIII	0
Radiodermitis	
G0	8 (47)
G1 / II	8 (47)
GIII	1 (6)
Anemia	
G0	16 (94)
G1 / II	1 (6)
GIII	0
Trombocitopenia	
G0	16 (94)
G1 / GII	1 (6)
GIII	0
Sx. Mano-Pie	
G0	14 (82)
G1 / GII	3 (18)
GIII	0

Figura 2. Porcentaje de presentación de las principales toxicidades agudas presentadas durante el tratamiento neoadyuvante



BIBLIOGRAFÍA.

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al: Cancer Statistics 2003, CA Cancer J Clin 2003;53:5-26.
2. Adam IJ et al: Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. Lancet 1994;344.707-11.
3. Withers MD, Haustermans K: Where next with preoperative radiation therapy for rectal cancer Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;55,2:597-602.
4. Cunningham D, Haller D, Miles A. The effective management of colorectal cancer. Aesculapius medical press.2000.
5. Grene FL, Stewart AK, Norton HJ, et al: A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. Ann Surg 2002;236(4):416-21.
6. Rich T, Gunderson LL, Haddock MG, et al: Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. Cancer 1983;52:1317-1329.
7. Ahmad NR & Nagle D. Long-term results of preoperative radiation therapy alone for stage T3 and T4 rectal cancer. British Journal of Surgery, 1997;84,1445-8.
8. Berger et al: Preoperative radiotherapy (RT) for rectal cancer: predictive factors of tumor downstaging and residual tumor cell density (RTCD) prognostic implications. Int J Rad Oncol Phy 1997;37;619-27.
9. Tobin RL et al: Preoperative irradiation for cancer of the rectum with extra rectal fixation. Int J Rad Oncol Phy 1991;21:1127-32.

10. Minsky BD: Adjuvant therapy for rectal cancer, from: Educational Book ASCO 2002;472-474.
11. Camma C, Giunta M, Fiorico F, et al: Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis, JAMA 2000;284:1008-1015.
12. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, et al: Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. J Am Coll Surg 2002;198(2):131-5.
13. Garcia-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P, et al: A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. Dis Colon Rectum 2003;46(3):293-304.
14. Sawada N, Ishikawa T, Sekiguchi F et al: X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (xeloda) in human cancer xenografts. Clin Cancer Res 1999;5:2948-2953.
15. Dünst J, Reese T, Sutter T, et al: Phase I Trial Evaluating the concurrent Combination of radiotherapy and capecitabine in Rectal Cancer. JCO 2002;20,19:3983-3991.
16. Ngan S, Zalcborg J, Kell A, et al: A phase I Study of capecitabine combined with radiotherapy for locally advanced potentially operable rectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2001, abstr 591.
17. Kim JS, Kim JS, Cho MJ et al: Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Byol Phys 2002;54(2):403-8.

18. Lin EH, Skibber M, Delcos C, et al: A phase II study of capecitabine and radiotherapy plus concomitant boost in patients (pts) with locally advanced rectal cancer (LACR): Preliminary safety analysis. Proc Am Soc Clin Oncol 2003.abstr 1152.
19. Kramar A, Potvin D, Hill C. Multistage designs for phase II clinical trials: statistical issues cancer research. BJC 1996;74(8):1317-1320.
20. Meta-analysis Group in cancer: Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J. Clin. Oncol 1998;16:301-308.
21. O'Connell MJ, Martenson JA, Weiland HS, et al: Improving adjuvant therapy by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med 1994;331:502-507
22. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: The MD Anderson Cancer Center experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:1027-1038.
23. Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H, et al. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;30:169-175.
24. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparasion of oral capecitabine versus intravenous of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer. Results of a randomized phase III study. J Clin Oncol 2001;19:2282-2292.

25. Twelves C, Boyer M, Findlay M, et al. Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-Fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 2001;37:597-604.

ANEXOS.

Anexo 1.

CAPECITABINE Y RADIOTERAPIA CONCURRENTE PREOPERATORIO EN
PACIENTES DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI CON CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO

Paciente número _____ Afiliación _____

Edad _____ Sexo _____

Diagnostico patológico _____

Etapas: c T _____ c N _____ c M _____

Tumor: Móvil
Parcialmente fijo
Fijo a Pelvis o Pared
Fijo a órganos adyacentes

Radioterapia _____

Quimioterapia.

Ciclo 1 _____

Ciclo 2 _____

Toxicidad.

Semana 1 _____

Semana 3 _____

Semana 4 _____

Semana 6 _____

Semana 9 _____

CIRUGIA: _____

Respuesta tumoral: p T _____ p N _____ p M _____

Comentarios: _____

Anexo 2.

CAPECITABINE Y RADIOTERAPIA CONCURRENTE PREOPERATORIO EN
PACIENTES DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI CON CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO

Paciente _____

Numero _____

Afiliación _____

Edad _____

Sexo _____

MEJORIA DE SÍNTOMAS

Síntomas	SEMANAS									
	Basal	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sangrado										
Constipación										
Dolor pélvico										
Ganancia de peso										

- + leve
- ++ Moderado
- +++ Severo

Anexo 3.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN
PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

INVESTIGADORES: Dr. Juan Alejandro Silva
Dra. Erika Castillo Gutiérrez

México, D. F. a _____

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de Investigación titulado: CAPECITABINE Y RADIOTERAPIA CONCURRENTES PREOPERATORIOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI CON CANCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO Registrado ante el Comité Local de Investigación Médica con el número:

El objetivo de este estudio es obtener mayor porcentaje de respuestas patológicas completas en pacientes con cáncer de recto locorregionalmente avanzado tratados con capecitabine y radioterapia concurrentes en forma preoperatoria.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en asistir a las citas de las consultas en el servicio de Colon y Recto, Radioterapia y Oncología Médica, se me realizaran las siguientes pruebas antes del inicio del estudio: análisis de sangre y orina, telerradiografía de tórax, ultrasonido endorrectal, estudio de rectosigmoidoscopia y una tomografía computada. Se me realizara una historia clínica y un examen médico completo antes de iniciar el tratamiento concurrente con capecitabine y radioterapia, repitiéndose esta valoración en la semana 1, 3, 4, 6 y 9 del tratamiento. Posteriormente será valorado para decidir si soy candidato a cirugía.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

1. Disminución del número de glóbulos blancos, lo cual aumenta el riesgo de infecciones
2. Disminución del número de glóbulos rojos, lo cual causa dificultad para respirar, debilidad y fatiga
3. Disminución del número de plaquetas, lo cual causa la aparición fácil de moretones y que las hemorragias se prolonguen más de lo normal
4. Los efectos previamente mencionados son pasajeros y siempre es posible efectuar transfusiones para sustituir las células faltantes, hasta que mi medula ósea se recupere
5. Otros posibles efectos son: náusea, vómito, diarrea, síndrome mano-pie (enrojecimiento, pigmentación, descamación y dolor en manos y pies), dolor abdominal, estreñimiento, fatiga, aumento de los niveles de enzimas hepáticas, formación de coágulos, fiebre, hipertensión arterial, vértigo,

escalofríos, infecciones, deshidratación, formación de úlceras en la cavidad oral, indigestión, obstrucciones intestinales, tos con sangre, baja de peso y debilidad muscular.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaron a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

MI FIRMA A CONTINUACIÓN IMPLICA QUE HE DECIDIDO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, QUE HE LEIDO DETENIDAMENTE LA INFORMACIÓN AQUÍ PROVISTA Y QUE HE RECIBIDO UNA EXPLICACIÓN.

FIRMA DEL PACIENTE	FECHA	HORA
--------------------	-------	------

NOMBRE DEL PACIENTE (POR FAVOR, ESCRIBA EN LETRA DE IMPRENTA)

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO	FECHA	HORA
----------------------------	-------	------

FIRMA DE LA PERSONA QUE OBTIENE EL CONSENTIMIENTO	FECHA	HORA
--	-------	------

FIRMA DEL INVESTIGADOR (si es diferente de la anterior)	FECHA	HORA
--	-------	------

Anexo 4.

CRITERIOS DE TOXICIDAD HEMATOLOGICA-MEDULA OSEA

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Hemoglobina	10.0-Normal	8.0-10.0	6.5-7.9	< 6.5 g/dL
Plaquetas	75 000-150 000	50 000-<75 000	25 000-<50 000	< 25 000/ml
Leucocitos	3 000-4 000	2 000-3 000	1 000-2 000	<1 000/ml
Neutrófilos	1 500-2 000	1 000-1 500	500-1 000	< 500/ml
Linfocitos	1 500-2 000	1 000-1 500	500-1 000	< 500/ml
Hemorragia clínica	Leve No transfusión	Evidente requiere 1-2 unidades por episodio	Evidente requiere 3-4 unidades por episodio	Masiva requiere >4 unidades por episodio

Anexo 5.

CRITERIOS DE TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Nausea	Capaz de comer ingesta razonable	Ingesta significa- tivamente disminuida pero puede comer	Ingesta no signifi- cativa	-----
Vómito	1 episodio en 24 hrs.	2-5 episodios en 24 hrs.	6-10 episodios en 24 hrs.	>10 episodios en 24hrs., o requiere apoyo parenteral
Diarrea	aumento de 2-3 evacuaciones/día sobre la línea base	aumento de 4-6 evacuaciones/día o diarrea hemorra- nocturnas o dolor moderado	aumento de 7-9 evacuaciones/día o incontinencia o dolor grave	aumento de >=10 evacuaciones/días o diarrea hemorra- gica o requiere - apoyo parenteral
Estoma- titis	Úlceras no dolo- rosas, eritema dolor leve	Eritema doloroso edema ó úlceras pero puede comer	Eritema doloroso edema ó úlceras pero no puede co- mer	Requiere apoyo enteral o paren- teral

Anexo 6.

CRITERIOS DE TOXICIDAD HEPÁTICA

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Bilirrubinas	-----	<1.5 x LN	1.5-3.0 x LN	>3.0 x LN
AST/ALP	< ó = 2.5 x LN	2.6-5.0 x LN	5.1-20.0 x LN	> 20 x LN
Fosfatasa Alcalina	< ó = 2.5 x LN	2.6-5.0 x LN	5.1-20.0 x LN	>20 x LN
Hepática clínica	-----	-----	Precoma	Coma

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Anexo 7.

ESQUEMA DE MODIFICACIÓN DE DOSIS

	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Primera aparición	Interrumpir tratamiento hasta resolver a grado 0-1 después continuar con la misma dosis con profilaxis cuando sea posible	Interrumpir tratamiento hasta resolver al grado 0-1 después continuar con el 75% de la dosis original con profilaxis cuando sea posible	Suspender el tratamiento a menos que el médico considere que es mayor beneficio para el paciente, en cuyo caso se continuara el 50% de la dosis original una vez que la toxicidad se haya resuelto a grado 0-1
Segunda aparición	Interrumpir tratamiento hasta que se resuelva a grado 0-1, después continuar al 75% de la dosis original	Interrumpir tratamiento hasta resolver a grado 0-1 después continuar con el 50% de la dosis original	
Tercera aparición de la misma toxicidad	Interrumpir el tratamiento hasta que se resuelva a grado 0-1 después continuar con el 50% de la dosis original	Suspender el tratamiento	
Cuarta aparición de la misma toxicidad	Suspender el tratamiento		

Anexo 8.

CRITERIOS DE TOXICIDAD DERMATOLÓGICA

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3
Sx. Mano-Pie	Parestesias leves y/o entumecimiento de los dedos de las manos o pies	Parestesias moderadas y/o entumecimiento con o sin	Hinchazón dolorosa de las falanges con o sin dermatitis