

## La quimioterapia y la radioterapia neoadyuvante en el cáncer de recto incrementan las tasas de cirugía conservadora de esfínteres, sin aumentar la dificultad técnica de la intervención ni las complicaciones postoperatorias

G. Valero\*, J.A. Luján\*, Q. Hernández\*, M. de las Heras\*\*, E. Pellicer\*, R. Robles\*, A. Serrano\* y P. Parrilla\*

\*Departamento de Cirugía General. \*\*Servicio de Radioterapia. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia. El Palmar. Murcia.

### Resumen

**Introducción.** La radioquimioterapia neoadyuvante en el cáncer de recto disminuye las recidivas locales y algunos autores comunican un aumento de la supervivencia, también se ha observado un aumento de la morbimortalidad postoperatoria. El objetivo de este estudio es analizar la dificultad operatoria y las complicaciones postoperatorias en los pacientes con radioquimioterapia preoperatoria.

**Pacientes y método.** Se estudian 103 pacientes intervenidos de cáncer de recto entre enero de 1995 y diciembre de 1999, divididos en dos grupos: grupo A, formado por 53 pacientes sometidos a radioterapia preoperatoria con 45 Gy (1,8 Gy/día durante 25 días), junto a quimioterapia con 5-fluorouracilo y ácido folínico (la cirugía se realizó 4-6 semanas después de la finalización del tratamiento), y grupo B, compuesto por 50 pacientes con cáncer de recto a los que se practicó la cirugía tras el diagnóstico. Ambos grupos son homogéneos en los datos preoperatorios analizados. Se compara entre los dos grupos la dificultad técnica mediante datos intraoperatorios, así como la tasa de complicaciones.

**Resultados.** No existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a los datos intraoperatorios ni postoperatorios evaluados. En el grupo A existen 20 complicaciones en 17 pacientes (32%), mientras que en el grupo B existen 22 complicaciones en 19 pacientes (38%). La tasa de infección de la herida perineal fue similar en los dos grupos: el 9,4% en el grupo A frente al 10% en el gru-

po B. El porcentaje de fugas anastomóticas fue mayor en el grupo A (5,7%) que en el grupo B (2%), diferencia sin significación estadística. En el grupo de radioquimioterapia se realizaron un mayor número de resecciones anteriores (75%) que en el grupo B (60%).

**Conclusión.** El uso de la radioquimioterapia preoperatoria en el cáncer de recto no aumenta la incidencia de complicaciones postoperatorias y aumenta la tasa de cirugía conservadora de esfínteres.

**Palabras clave:** Cáncer de recto. Radioterapia preoperatoria. Quimioterapia preoperatoria. Cirugía. Complicaciones.

(Cir Esp 2001; 70: 61-64)

### NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY AND RADIATION THERAPY IN RECTAL CANCER INCREASES THE RATE OF SPHINCTER CONSERVATION WITHOUT INCREASING THE TECHNICAL DIFFICULTY OF THE INTERVENTION OR POSTOPERATIVE COMPLICATIONS

**Introduction.** Neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal cancer decreases local recurrences and some authors have reported increased survival rates. However, increased postoperative morbidity and mortality have also been observed. The aim of this study was to analyze the technical difficulty of the intervention and postoperative complications in patients undergoing preoperative chemotherapy and radiation therapy.

**Patients and method.** We studied 103 patients who underwent surgery for rectal cancer between January 1995 and December 1999. The patients were divided into two groups. Group A included 53 patients who were administered preoperative radiotherapy at a dose of 45 Gy (1.8 Gy/day/25 days) plus chemo-

Correspondencia: Dra. G. Valero Navarro.  
Servicio de Cirugía General I.  
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.  
El Palmar. 30120 Murcia.

Aceptado para su publicación en mayo de 2001.

rapy with 5-fluorouracil and folinic acid. Surgery was performed 4-6 weeks after the end of treatment. Group B included 50 patients with rectal cancer who underwent surgery after diagnosis. In both groups the preoperative data analyzed were homogeneous. Intraoperative data and the complication rate were used to analyze differences in the technical difficulty of the intervention between the two groups.

**Results.** No statistically significant differences between the two groups were found in the intra- and postoperative data evaluated. In group A, 20 complications occurred in 17 patients (32%) while in group B, 22 complications occurred in 19 patients (38%). In both groups the infection rate of the perineal wound was similar: 9.4% in group A vs. 10% in group B. The percentage of anastomotic leakage was higher in group A than in group B (5.7% vs. 2%, respectively) but this difference was not statistically significant. A higher number of anterior resections were performed in group A than in group B (75% vs. 60%, respectively).

**Conclusion.** Preoperative chemotherapy and radiation therapy in rectal cancer increases sphincter conservation without increasing the incidence of postoperative complications.

**Key words:** Rectal cancer. Preoperative radiotherapy. Preoperative chemotherapy. Surgery. Complications.

## Introducción

La radioterapia como tratamiento coadyuvante en el cáncer de recto es un tratamiento ya establecido<sup>1</sup>; sin embargo, la utilidad de la radioquimioterapia neoadyuvante en el cáncer de recto en estadios II y III está sometida a polémica. La mayoría de estudios comunican un aumento en el porcentaje de la cirugía conservadora de esfínteres<sup>2,3</sup>, una disminución significativa de las recidivas locales<sup>4-8</sup>, e incluso en algunos se comunica un aumento de la supervivencia<sup>4,7</sup>. Sin embargo, también se han expuesto argumentos en contra de su uso, en especial una mayor dificultad técnica durante la intervención y un aumento de la morbilidad postoperatoria relacionado fundamentalmente con una mayor incidencia de fugas anastomóticas<sup>6-7,9</sup>.

El objetivo de este trabajo es valorar la dificultad técnica de la intervención, así como la morbilidad postoperatoria en un grupo de pacientes con cáncer de recto en estadios II y III, comparando 2 subgrupos: el de radioquimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía frente al de cirugía sola.

## Pacientes y método

Entre enero de 1995 y diciembre de 1999 fueron intervenidos 103 pacientes de cáncer de recto en el Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo I del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Los pacientes fueron divididos en dos grupos de forma prospectiva no aleatorizada: grupo A, compuesto por 53 pacientes, sometidos a radioterapia-quimioterapia preoperatoria más cirugía, y grupo B,

TABLA 1. Clasificación de las complicaciones postoperatorias<sup>10</sup>

Definición	
Grado I	Desviación del curso postoperatorio ideal, sin peligro para la vida ni incapacidad duradera. Solamente precisa tratamiento en la cabecera del enfermo, sin aumentar significativamente la estancia hospitalaria
Grado II	Possibilidad de peligro para la vida pero sin incapacidad residual. Con o sin intervención quirúrgica posterior. Con aumento de la estancia hospitalaria
Grado III	Complicaciones con incapacidad residual, que incluye resección de algún órgano o persistencia de peligro para la vida
Grado IV	Muerte debido a las complicaciones

TABLA 2. Comparación de datos preoperatorios

	Grupo A (n = 53) radioquimioterapia	Grupo B (n = 50) cirugía	p
Media de edad (rango)	60,2 (24-75)	64,3 (41-75)	0,077
Sexo (V/M)	30/23 (57/44%)	37/13 (74/26%)	0,064
Distancia desde los bordes del ano (cm)	6,21 (0-12)	7,02 (1-12)	0,153
Estadio TNM (II/III)	29/24 (55/45%)	30/20 (60/40%)	0,588
Hemoglobina preoperatoria <td>51/2 (96/4%)</td> <td>46/4 (92/8%)</td> <td>0,360</td>	51/2 (96/4%)	46/4 (92/8%)	0,360

compuesto por 50 pacientes, sometidos a cirugía inmediatamente después del diagnóstico. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes con adenocarcinoma de recto, en estadio II-III, menores de 75 años, y –en el grupo A– aquellos sin contraindicación para quimioterapia o radioterapia. En el preoperatorio, además de la historia clínica, se realizaron las siguientes pruebas: exploración física, analítica general y antígeno carcinoembriionario, radiografía de tórax, colonoscopia y análisis anatopatológico de la biopsia del tumor, ecografía endorrectal (desde noviembre 1997), ecografía abdominal y tomografía computarizada (TC) abdominal.

Se compararon en ambos grupos los siguientes datos: a) preoperatorios: edad, sexo, distancia del tumor a los márgenes del ano, estadio del tumor, hemoglobina preoperatoria y enfermedades asociadas; b) intraoperatorios: tipo de cirugía, intención de la cirugía, transfusiones sanguíneas, incidencias peroperatorias y duración de la intervención, y c) postoperatorios: complicaciones postoperatorias según la gravedad<sup>10</sup> (tabla 1), transfusiones postoperatorias y estancia postoperatoria.

Los pacientes del grupo A fueron sometidos a radioterapia externa mediante acelerador lineal, con una dosis total de 45 Gy, en 3 campos (2 laterales y uno posteroanterior) divididas en 25 fracciones de 1,8 Gy/día durante 5 días a la semana en un período de 5 semanas. Paralelamente a la radioterapia se administró quimioterapia neoadyuvante con 5-fluorouracilo y ácido folínico. La cirugía se llevó a cabo a las 4-6 semanas tras la finalización del tratamiento radioterápico.

Previo al análisis de los resultados se compararon ambos grupos para confirmar si eran homogéneos en los datos preoperatorios analizados, no existiendo diferencias estadísticamente significativas (tabla 2).

Todos los pacientes se sometieron a cirugía, previa preparación del intestino mediante un lavado anterógrado y una profilaxis antibiótica (cefalosporina de segunda generación más metronidazol). Los procedimientos quirúrgicos se dividieron en amputación abdominoperineal y resección anterior en sus diferentes variantes.

Las variables categóricas se relacionaron mediante la prueba de la  $\chi^2$  y el test exacto de probabilidades de Fisher. Para variables continuas, la comparación de medias entre los dos grupos se realizó mediante prueba de la t de Student. Para hallar variables asociadas con las complica-

TABLA 3. Datos postoperatorios

	Grupo A (n = 53) radioquimioterapia	Grupo B (n = 50) cirugía	p
Técnica quirúrgica (RA/AP)	40/11 (75/21%)	30/19 (60/38%)	0,149
Cirugía curativa (sí/no)	44/9 (83/17%)	44/6 (88/12%)	0,474
Duración de la cirugía (min)	170,47 (90-330)	164,6 (75-300)	0,488
Transfusión intraoperatoria (sí/no)	31/22 (58/42%)	30/20 (60/40%)	0,876
Transfusión intraoperatoria (n.º bolsas)	1,08 (0-4)	1,5 (0-6)	0,096
N.º de pacientes con complicaciones (sí/no)	17/36 (32/68%)	19/31 (38/62%)	0,529
N.º de complicaciones	20	22	
Transfusión postoperatoria (sí/no)	4/49 (8/92%)	10/40 (20/80%)	0,065
Transfusión postoperatoria (n.º de bolsas)	0,36 (0-12)	0,66 (0-8)	0,362
Estancia (días)	12,45 (5-48)	14,12 (7-46)	0,346
Mortalidad postoperatoria	1 (2%)	0 (0%)	0,529

RA: resección anterior; AP: amputación abdominoperitoneal.

ciones se realizó un análisis de regresión logística con cada uno de los grupos estudiados. Se consideraron estadísticamente significativos aquellos valores de p inferiores a 0,05.

## Resultados

En los datos intraoperatorios y postoperatorios analizados, no existen diferencias significativas entre los dos grupos analizados. Destaca que en el grupo A (radioquimioterapia preoperatoria más cirugía) se realizaron un 75% de resecciones anteriores, frente a un 60% en el grupo B (cirugía inmediata tras el diagnóstico), diferencias que no presentan significación estadística (tabla 3).

Al comparar las complicaciones presentadas según la gravedad, éstas son similares en los dos grupos estudiados, sin diferencias significativas (tabla 4). En el grupo A existen 3 pacientes con fuga anastomótica, uno de ellos sometido a una resección de útero y un tercio superior de la vagina por infiltración tumoral, y los dos restantes por tumoración de un tercio inferior del recto, realizándose en todos ellos una resección anterior ultrabaja sin ileostomía protectora. En el grupo B se produjo una fuga anastomótica en un paciente sometido a resección anterior baja. Todos los pacientes fueron reintervenidos mediante colostomía, y un paciente del grupo A evolucionó desfavorablemente falleciendo por fracaso multiorgánico.

## Discusión

El tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto es objeto de polémica, existiendo distintas modalidades de aplicación en cuanto a la dosis, duración y la combinación con quimioterapia. La mayoría de autores comunican me-

TABLA 4. Comparación de las complicaciones según la gravedad

Grado	Complicación	Grupo A (n = 53) radioquimioterapia	Grupo B, (n = 50) cirugía
I	Infección perineal Infección de herida Íleo paralítico Infección de orina Otros Total	5 (9,4%) 2 (3,7%) 2 (3,7%) 1 (1,8%) 1 (1,8%) 11	5 (10%) 3 (6%) 2 (4%) – 3 (6%) 13
II	Evisceración Hemoperitoneo Insuficiencia respiratoria Fuga anastomótica Fístula uretral Insuficiencia cardíaca Total	2 (3,7%) 2 (3,7%) 1 (1,8%) 3 (5,7%) – – 8	2 (4%) 1 (2%) 2 (4%) 1 (2%) 1 (2%) 8
III	Accidente cerebrovascular Total	– 0	1 (2%) 1
IV	Fallecimientos Total	1 (1,8%) 1	– 0
	Total	20	22

jores resultados en los pacientes con tratamiento neoadyuvante que en aquellos con cirugía sola o terapia adyuvante postoperatoria. La mejoría en los resultados está relacionada con la disminución en la estadificación del tumor<sup>3,5,7,11</sup>, la disminución de la recurrencia local<sup>4,7,11-14</sup>, la disminución de las metástasis a distancia<sup>4,5,7,11,14,15</sup>, el aumento de la cirugía preservadora de esfínteres<sup>2,3</sup> y, en algunos estudios, el aumento de la supervivencia<sup>4,7</sup>. El papel de la quimioterapia preoperatoria en combinación con la radioterapia ha sido investigado por distintos grupos y se ha demostrado una mayor supervivencia al asociar la quimioterapia

La quimiorradioterapia preoperatoria ofrece ciertas ventajas añadidas a la radioterapia postoperatoria, como es la extirpación de todo el tejido irradiado, excepto el extremo distal, evitando así la fibrosis en el reservorio fecal; se evita la lesión por radiación del intestino delgado, que ocupa el espacio de la pelvis y se adhiere a la misma tras la cirugía. Pero la quimiorradioterapia preoperatoria puede ser responsable de un aumento de la dificultad técnica a la hora de la cirugía, debido a la fibrosis secundaria, la neovascularización y, en algunos casos, la progresión de la enfermedad, que conllevan un aumento del tiempo operatorio y la necesidad de transfusión sanguínea. Todo esto podría estar relacionado con el hallazgo de un mayor número de complicaciones postoperatorias en los pacientes sometidos a quimiorradioterapia preoperatoria, frente al grupo de pacientes en los que se realizó cirugía sola. Así, mientras unos autores no refieren un aumento de complicaciones postoperatorias<sup>4,6,7,9,14,15</sup>, otros comunican diferencias<sup>5,6,16</sup> cuando se administra quimiorradioterapia preoperatoria. La comparación entre distintos estudios no es concluyente, ya que existen variaciones en cuanto al tipo de tratamiento neoadyuvante administrado, si la radioterapia es de período largo o corto y si ésta se asocia a quimioterapia, así como distintos

criterios de inclusión de los pacientes y el tipo de cirugía realizado. De esta forma, se han implicado distintos factores relacionados con el aumento de complicaciones postoperatorias en el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto, como la pauta de radioterapia preoperatoria, la técnica quirúrgica y la experiencia del cirujano, y el estadio tumoral preoperatorio, independientemente de la respuesta a la radioterapia<sup>17</sup>.

En cuanto a la radioterapia, la dosis total el fraccionamiento han variado de forma considerable. En general, la dosis biológica de radiación es muy importante para el resultado, por lo que las dosis deben ser más altas para proporcionar el efecto antitumoral necesario; sin embargo, con las dosis más altas el riesgo de efectos secundarios aumenta. Los estudios en los que no existen diferencias en cuanto a la morbilidad postoperatoria son aquellos en los que se ha aplicado una pauta larga en fracciones bajas<sup>5,18</sup>; en otros se destaca que existe más mortalidad en pacientes con radioterapia en 2 puertas y dosis altas que en los pacientes con 4 puertas y fracciones más bajas.

En nuestro estudio el grupo de tratamiento neoadyuvante recibe radioterapia de fracción baja y período largo, asociado con quimioterapia, con un tiempo de espera hasta la cirugía de 4-5 semanas. En cuanto a la técnica quirúrgica realizada, se aprecia una tendencia al aumento de la cirugía conservadora de esfínteres, obteniéndose un 60% de resecciones anteriores en el grupo de la cirugía sola y un 75% en el grupo de radioterapia neoadyuvante, aunque esta diferencia no sea estadísticamente significativa. No encontramos mayor dificultad intraoperatoria en los pacientes con tratamiento neoadyuvante, ya que no existen diferencias en cuanto al tiempo quirúrgico medio y las transfusiones sanguíneas. La impresión subjetiva de nuestro grupo de cirujanos es que no existe un aumento de la neovascularización ni fibrosis del espacio pélvico. Se ha observado una disminución importante del tamaño tumoral que facilita la cirugía y permite realizar un mayor número de resecciones anteriores en detrimento de la amputación abdominoperineal. La tasa de complicaciones postoperatorias es similar en ambos grupos, no hallándose más incidencia de infección de la herida perineal en los pacientes a los que se realizó una amputación abdominoperineal, como demuestran otros trabajos, en los que la radioterapia preoperatoria es de dosis altas y período corto. En cuanto a las fugas anastomóticas, la incidencia es más alta en el grupo de quimiorradioterapia (5,7 frente a 2%) sin significación estadística; mientras que otros trabajos indican hasta un 10% de fugas<sup>7</sup>.

Nosotros pensamos que la quimiorradioterapia preoperatoria en el cáncer de recto ofrece una serie de ventajas al paciente, como el aumento de la cirugía conservadora de esfínteres sin un incremento de las complicaciones. En un período de seguimiento más largo habrá que comprobar si, además, existe una disminución de la recurrencia local y un aumento de la supervivencia.

## Bibliografía

- Ortiz H. La radioterapia como tratamiento coadyuvante del carcinoma rectal. *Cir Esp* 1995; 58: 188-187.
- Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L. Improved survival en reduction in local failure rates after preoperative radiotherapy. Evidence for the generalizability of the results of Swedish Rectal Cancer Trial. *Ann Surg* 1999; 229: 493-497.
- Grann A, Minsky BD, Cohen AM, Saltz L, Guillem JG, Paty PB et al. Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 515-522.
- Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Randomised study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 423-430.
- Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1605-1610.
- Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990; 211: 187-195.
- Chiari RS, Tyler DS, Anscher MS, Russell L, Clary BM, Hathorn J et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995; 221: 778-787.
- Delgado S, García Valdeasas JC, Conill C, Cifuentes A, Lacy AM, Tabet J et al. Valoración de la radioterapia preoperatoria como tratamiento coadyuvante en el cáncer de recto. Resultados preliminares. *Cir Esp* 2000; 67: 145-149.
- Holm T, Rutqvist LE, Johanson H, Cederman B. Postoperative mortality in rectal cancer treated with or without preoperative radiotherapy: causes and risk factors. *Br J Surg* 1996; 83: 964-968.
- Clavien PA, Sanabria JA, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992; 111: 518-526.
- Horn A, Halvorsen J, Dahl O. Preoperative radiotherapy in operable rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 823-828.
- Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 564-572.
- Shumate CR, Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, Ota DM. Preoperative chemotherapy and radiation therapy for locally advanced primary and recurrent rectal carcinoma. A report of surgical morbidity. *Cancer* 1993; 71: 3690-3696.
- Gérard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pène F, Kempf P et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988; 208: 606-614.
- Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stokholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1995; 75: 2269-2275.
- Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, Fornasiero A, Vieceli G, Marchiori E et al. Preoperative combined radiotherapy and chemotherapy for rectal cancer does not affect early postoperative morbidity and mortality in low anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1276-1283.
- Janjan NA, Khoo VS, Rich TA, Evetts PA, Goswitz MS, Allen PK et al. Locally advanced rectal cancer: surgical complications after infusional chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 1998; 206: 131-136.
- Roberson SH, Heron HC; Kermen HD, Bloom TS. Is anterior resection of the rectosigmoid safe after preoperative radiation? *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 254-259.