

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

REV MED UNIV NAVARRA/VOL 47, N°1, 2003, 56-63

Radioterapia en cáncer de recto localmente avanzado: situación actual y desarrollo terapéutico

JA. Díaz González*, J. Aristu*, R. Martínez Monge*, S. Martín Algarra, FA. Calvo**

*Servicio de Radioterapia. Departamento de Oncología. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra.

**Departamento de Oncología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Correspondencia:

Juan A. Díaz González
Servicio de Radioterapia. Departamento de Oncología
Clínica Universitaria. Universidad de Navarra
Avda. Pío XII, 36
31008 Pamplona
(jadiaz@unav.es)

Resumen

La radioterapia es uno de los elementos integrantes del tratamiento radical del cáncer de recto localmente avanzado. La radioterapia preoperatoria y la radioterapia postoperatoria en combinación con quimioterapia han demostrado aumento del control local y la supervivencia. La tendencia actual es el uso de quimioirradiación preoperatoria por su mejor tolerancia y porque a los beneficios en control local y supervivencia se le podrían añadir los de mayor tasa de respuesta (downstaging) y un aumento de cirugía preservadora del esfínter anal. El desarrollo terapéutico en cáncer de recto localmente avanzado se sitúa en conseguir una mayor intensificación terapéutica sobre el tumor y las regiones de riesgo de recidiva sin aumentar la toxicidad sobre los tejidos sanos: esquemas de radioterapia con fraccionamientos modificados, radioterapia intraoperatoria, radioterapia con intensidad modulada de dosis, nuevos agentes quimioterápicos en combinación con radioterapia. En el presente artículo se revisan los datos más relevantes de esta modalidad terapéutica.

Palabras clave: Cáncer de recto. Radioterapia. Quimio-irradiación preoperatoria. Radioterapia intraoperatoria.

La radioterapia se ha convertido en un elemento terapéutico determinante en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado. Si el objetivo de la cirugía es extirpar la masa macroscópica tumoral, la radioterapia además eliminaría las células tumorales de las áreas periféricas. La cirugía exclusiva no consigue esterilizar la presencia tumoral a pesar de los márgenes de resección de seguridad, como demuestra la constante incidencia de recidivas pélvicas (en torno al 20%) descrita en distintos estudios. En los últimos años se ha hecho una especial referencia a la diseminación lateral y afectación de los márgenes circunferenciales (radiales) por las células tumorales técnicamente más complejas de eliminar por la cirugía¹. Este hallazgo ha hecho que se desarrolle la técnica quirúrgica, incorporando la resección completa del mesorrecto, con la que

Summary

Radiotherapy is one of the integral elements of the radical treatment of locally advanced rectal cancer. Combined chemotherapy and postoperative radiotherapy or preoperative radiotherapy has demonstrated an increase in local control and survival. The present trend is the use of preoperative chemoradiotherapy: this scheme seems to have a better tolerance and downstaging with an increase in sphincter-preserving surgery rates. Current therapeutic development in locally advanced rectal cancer focuses on obtaining a greater therapeutic ratio: with modified fractionation, intraoperative radiation therapy, intensity modulated radiation therapy, new chemoradiation regimens. The present work reviews the state of the art and the most significant advances in radiation in rectal cancer.

Key words: Rectal cancer. Radiotherapy. Preoperative chemoradiation. Intraoperative radiation therapy.

en centros especializados se alcanzaría un control pélvico entre el 90-95%. En la actualidad hay evidencia científica bien establecida sobre el aumento del control local y de la supervivencia con el uso de radioterapia complementaria frente a cirugía exclusiva. Estas observaciones son la base y el punto de partida del actual desarrollo e investigación terapéutica.

La tradición clínica europea se ha centrado en el uso de radioterapia preoperatoria y múltiples estudios prospectivos y aleatorizados han identificado, desde los años 80, beneficios en el control local. Un estudio sueco diseñado con calidad metodológica, ha demostrado además beneficio en la supervivencia utilizando radioterapia preoperatoria². En este estudio, el aumento de la supervivencia estuvo influenciado por la respuesta tumoral a la radioterapia y por la alta tasa de control

local. Los meta-análisis más recientes han insistido en el beneficio en la supervivencia cuando se utiliza radioterapia preoperatoria^{3,4}.

Por otro lado, la práctica clínica norteamericana ha desarrollado estudios con radioterapia postoperatoria, en los que también se identificó un aumento del control local. Los trabajos del *Gastrointestinal Tumor Study Group* y de *Krook* y cols., demostraron aumento del control local y de la supervivencia cuando la irradiación fue combinada con quimioterapia después de cirugía, frente a cirugía exclusiva^{5,6}, y también frente a radioterapia⁷. Estos estudios fueron los que hicieron que la radioterapia y quimioterapia simultáneas se consideraran el "standard of care" en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado en el Norte de América⁸.

Radioterapia con o sin quimioterapia preoperatoria vs postoperatoria

No hay datos definitivos que establezcan la superioridad, en términos de índice terapéutico, de un esquema preoperatorio sobre uno postoperatorio o viceversa. De los tres ensayos aleatorizados que comparan quimio-irradiación preoperatoria frente a postoperatoria, dos americanos se han interrumpido precozmente por falta de reclutamiento (INT 0147 y NSABP R-03) y el europeo (CAO/ARO/AIO 94) aún no ha comunicado sus resultados finales. Por lo tanto, tan solo se disponen de comunicaciones preliminares e indirectas de los datos de estos estudios. Otra fuente de conocimiento puede obtenerse de la comparación de resultados de ensayos aleatorizados que estudian por separado tratamiento preoperatorio y postoperatorio frente a cirugía exclusiva. En este sentido, es probable, que la radioterapia preoperatoria, especialmente a partir del perfeccionamiento de la técnica de irradiación (uso de múltiples campos convergentes, fraccionamientos más prolongados), presente un mejor perfil de tolerancia y reduzca los efectos tóxicos a largo plazo^{9,10}.

En definitiva, existe un consenso sobre la administración de radioterapia pélvica, antes o después de la cirugía, en el sentido de que induce un mayor control de la enfermedad en cáncer de recto localmente avanzado.

Quimio-irradiación preoperatoria

En los últimos diez años, la tendencia dominante en el desarrollo terapéutico, tanto en Europa como en Norteamérica, ha sido la utilización de radioterapia preoperatoria con fraccionamientos convencionales (45-50 Gy en fracciones diarias de 1,8-2 Gy durante 5-6 semanas) junto con quimioterapia y cirugía programada de forma diferida (a las 4-8 semanas). El objetivo de la quimio-irradiación preoperatoria sigue siendo la contribución al máximo control local y supervivencia, pero se añaden como elementos interesantes de análisis la evaluación del descenso de estadificación (*downstaging*), la influencia sobre la práctica quirúrgica en términos de preservación esfinteriana y su perfil de toxicidad.

Hay tres variables que pueden modificar la práctica clínica actual con tratamiento neoadyuvante con irradiación: el intervalo entre la radioterapia y la cirugía, la dosis y fraccionamiento de la radioterapia y el uso de quimioterapia cono-

mitante.

Intervalo entre radioterapia con o sin QT y la cirugía

Se ha demostrado que el intervalo entre la finalización de la radioterapia y la cirugía condiciona la tasa de respuestas evaluada como descenso de estadio. La tasa de respuestas completas fue del 10% comparada con el 26% en función de que los pacientes tratados con las mismas dosis y fraccionamiento de radioterapia fueran operados a las 2 semanas o a las 6-8 semanas respectivamente¹¹. En los esquemas de 25 Gy administrados en 5 sesiones, también se demostró diferencia en la tasa de respuestas tumorales en función del intervalo entre la radioterapia y la cirugía. En 1316 pacientes el descenso de estadificación fue más marcado cuando la cirugía se difería más de 10 días¹². Actualmente se recomienda programar la cirugía entre las 4-8 semanas después de finalizar la radioterapia en los diseños terapéuticos que persiguen un efecto combinado de descenso de estadificación y preservación de esfínter¹³⁻²⁰.

Dosis y fraccionamiento de la radioterapia

Existe una relación entre la dosis total de radioterapia preoperatoria y el beneficio en control de la enfermedad^{21,22}. En la práctica clínica se ha establecido un equilibrio en el incremento de dosis condicionado por la toxicidad aguda y a largo plazo y por la morbilidad quirúrgica. Las dosis habituales de irradiación preoperatoria tienden a establecerse en torno a 45-50 Gy y no se ha demostrado beneficio con dosis inferiores a 30 Gy⁴. El fraccionamiento de dosis puede modificar la eficacia biológica de la radioterapia. Se han abandonado las altas dosis por fracción por no modificar los resultados y sí aumentar la morbilidad. La escuela nórdica europea ha utilizado esquemas hipofraccionados de 5 Gy/fracción durante cinco días seguido de cirugía en la siguiente semana. Con este tratamiento se han conseguido beneficios en control local y supervivencia². Las ventajas potenciales de estos segmentos cortos de radioterapia se ponen en relación con la reducción del tiempo de tratamiento, minimizando el aumento de la tasa de replicación tumoral que parece existir a partir de la quinta semana de irradiación²³. Sin embargo, estos esquemas se asocian a un incremento de la morbilidad quirúrgica²⁴, a una mayor tasa de secuelas a largo plazo²⁵, consiguen menor *downstaging*²⁶ y preservación de esfínter, como han comunicado recientemente los grupos expertos más favorables a investigar este tipo de abordaje. Además, estos esquemas intensivos no permiten asociar quimioterapia sin un aumento considerable de la toxicidad. En la actualidad se prefieren programas prolongados de radioterapia preoperatoria con dosis bajas por fracción (45-50 Gy; 1,8-2 Gy/fracción/día) ya que permiten incorporar quimioterapia, con toxicidad tolerable, y se asocian a mayor descenso de estadificación, preservación de esfínter con cirugía diferida, sin aumentar la morbilidad quirúrgica y con mínimos efectos secundarios a largo plazo^{13,16}.

Combinación de radioterapia y quimioterapia

La administración de quimioterapia durante la irradiación combina y potencia los mecanismos de lesión sobre las células tumorales propios de cada uno de estos tratamientos citotóxicos. En adenocarcinoma de recto la quimioterapia más

utilizada se ha basado en 5-Fluoruracilo. La potenciación de la acción tumoricida de la radioterapia por el 5-FU es conocida desde hace más de dos décadas^{27,28}. Además, parece que este sinergismo se modifica en función de la duración de la infusión de 5-FU. Son múltiples los mecanismos biológicos por los que se aumenta la respuesta de las células tumorales a la quimio-irradiación²⁹⁻³¹. El daño directo de la quimioterapia sobre el DNA produce una radiosensibilización celular. La radioterapia potencia la acción de la quimioterapia al incrementar sus metabolitos y disminuir su aclaramiento en el tejido tumoral. En la práctica clínica se ha demostrado un aumento en la supervivencia en cáncer de recto cuando se añade 5-FU al tratamiento radioterápico en adyuvancia postoperatoria. Posteriormente se ha establecido que la infusión continua de 5-FU con la radioterapia consigue un beneficio en supervivencia y una prolongación del tiempo hasta la recaída respecto a la administración en *bolus*³². Esta ventaja se considera que es debida a una mayor exposición de las células tumorales al 5-FU o también a una mayor dosis total acumulativa de 5-FU administrado en infusión continua. Estos datos se han trasladado al tratamiento preoperatorio del cáncer de recto localmente avanzado. La administración de 5-FU en infusión continua intravenosa de 24 horas durante la irradiación pélvica preoperatoria se ha comprobado factible, con una tolerancia aceptable e induce repuestas interesantes en términos de descenso de estadificación del tumor primario (61%) y de la afectación ganglionar (45%). Además consigue tasas altas de conservación de esfínter (58%) manteniendo una supervivencia destacable a medio plazo (96% supervivencia causa-específica a los 3 años)³³. Una de las ventajas potenciales de la quimio-irradiación preoperatoria sobre la adyuvancia postoperatoria es que las micrometástasis son tratadas precozmente: la quimioterapia concomitante en infusión continua preoperatoria tendría un efecto sistémico adicional. Esta hipótesis tiene un apoyo clínico indirecto en el aumento significativo de los resultados cuando se utiliza la infusión continua del 5-FU con la radioterapia³². El tratamiento preoperatorio puede disminuir el riesgo de diseminación tumoral durante la cirugía, efecto que puede establecerse en mayor medida cuanto mayor sea la respuesta. Otra ventaja adicional es la mayor eficacia de la quimio y radioterapia sobre el tumor cuando la vascularización de la estructura rectal y la neovascularización tumoral está intacta. A estos argumentos de carácter especulativo se han unido una mayor tasa de respuesta tumorales traducida en descenso de estadificación y respuestas completas patológicas y un aumento de las posibilidades de preservación de esfínter.

Descenso de estadificación patológica

La radioterapia preoperatoria exclusiva induce tasas modestas de respuesta completa patológica, que se sitúan en torno al 6-10%^{2,11,34}. El ensayo aleatorizado europeo TME describió diferencias significativas en el diámetro medio tumoral entre los pacientes tratados con radioterapia (5 x 5 Gy) o sin ella, y sin embargo no detectó diferencias en la distribución del estadio patológico. En fraccionamientos convencionales con radioterapia exclusiva preoperatoria se han comunicado tasas de descenso de estadificación del 18%³⁶. Sin embargo, la administración prolongada de quimio-irradiación utilizando radioterapia fraccionada

convencional con dosis totales acumulativas sobre la pelvis entre 45-50 Gy y simultáneamente quimioterapia radiopotenciadora (generalmente fluoropirimidinas), consigue cifras de respuesta completa patológica entre 13%-32%, tres veces superiores a las de radioterapia exclusiva, y cifras de descenso de estadificación en torno al 65%^{13,14,17,19,20,37-39}.

Preservación de esfínter

No hay estudios aleatorizados que demuestren definitivamente que la quimio-irradiación preoperatoria consiga una mayor preservación de esfínter. En un análisis provisional del ensayo NSABP R-03 la incidencia de resección anterior con quimio-irradiación pre o postoperatoria era del 47% vs 28% respectivamente⁴⁰. Datos posteriores de este mismo ensayo mostraban una tendencia a una mayor proporción de pacientes sin evidencia de enfermedad y preservación de esfínter en el brazo de tratamiento preoperatorio (44% vs 34%), con similar morbilidad quirúrgica pero mayor toxicidad durante la quimio-irradiación (34% vs 23%; $p=0,07$)⁴¹. Hay que recordar que este ensayo se canceló precozmente por falta de reclutamiento. El único proyecto de estas características en marcha, el ensayo del Grupo Cooperativo Alemán, ha concluido el reclutamiento de pacientes y ha comunicado preliminarmente una tasa de preservación de esfínter del 78% vs 74% en un estudio aleatorizado que compara quimio-irradiación pre vs postoperatoria¹⁰. La preservación esfinteriana como objetivo no está presente en los ensayos de los grupos cooperativos nórdicos que emplean regímenes cortos intensivos de radioterapia preoperatoria. En cualquier caso, las tasas de preservación publicadas son mayores con quimio-irradiación que con radioterapia preoperatoria exclusiva. En el ensayo Lyon R90-01¹¹ con radioterapia preoperatoria exclusiva se consigue preservación de esfínter en el 44% de los pacientes. Otros estudios han mostrado cifras algo superiores en instituciones expertas con diseños de protocolos de tratamiento específicos para preservación de esfínter (63%-77%)^{42,43}. La adición de quimioterapia a la radioterapia preoperatoria eleva las cifras de cirugía con preservación de esfínter en estudios fase II, aunque con amplias variaciones entre 21% y 89%^{13,17,19,20,38,44,45}. La interpretación de estos valores merece cautela ya que no todos los estudios son de diseño metodológico similar. Además, es decisivo considerar variables determinantes en la factibilidad quirúrgica como la proporción de pacientes con tumores por debajo de 6 cm respecto al margen anal o la variabilidad del criterio de los cirujanos respecto al procedimiento específico que permite preservación esfinteriana. Sin embargo, existen estudios prospectivos diseñados selectivamente para evaluar *downstaging* y preservación de esfínter tras quimio-irradiación. En estos ensayos se requiere que los cirujanos evalúen a los pacientes antes de iniciar la quimio-irradiación y estimen el tipo de cirugía recomendable. Posteriormente se compara esta estimación inicial con el tipo de cirugía que se realiza y así se evalúa con mayor precisión en cuántos pacientes de los que inicialmente se estimaron como candidatos a amputación abdomino-perineal se consigue preservar el esfínter. Estos estudios sugieren que las tasas finales de preservación de esfínter están en torno al 75%, en aquellos pacientes en los que se había juzgado clínicamente que requerían amputación abdomino-perineal^{13,19,46}. Un incremento tan

destacado en los procedimientos quirúrgicos de preservación de esfínter podría explicarse como una decisión quirúrgica ante la evidencia clínica de un marcado *downstaging* inducido por la quimio-irradiación que condiciona una disminución tridimensional morfológica del tejido tumoral y se acompaña de fenómenos de reparación con tejido normal⁴⁷. Sin embargo, en el estudio Lyon R90-01 (radioterapia sin quimioterapia preoperatoria) previamente citado, no se demostró aumento significativo en la preservación de esfínter en los pacientes con mayor intervalo entre la radioterapia y la cirugía, mientras que en este grupo de pacientes sí existieron significativamente más casos de descenso de estadificación. Una interpretación superficial de los datos de este estudio podría inducir a pensar que el *downstaging* no se asocia a mayor preservación de esfínter, afirmación que requiere un estudio estadístico adecuado para ratificarla. En la experiencia del *MD Anderson Cancer Center*, comunicada por Janjan *et al*¹⁶, las variables relacionadas con la preservación de esfínter fueron exclusivamente la distancia del tumor al margen anal ($>/< 6$ cm) y el grado de respuesta a la quimio-irradiación preoperatoria en función de dicha distancia ($>/< 6$ cm), pero no el *downstaging*. Una publicación reciente de este grupo de investigadores relaciona el grado de respuesta (respuestas clínicas completas o residuo tumoral mínimo en la pieza quirúrgica) con una mayor tasa de cirugía preservadora del esfínter anal⁴⁸. En los estudios aleatorizados de quimio-irradiación pre vs postoperatoria tampoco se facilitan datos que permitan afirmar o negar la potencial asociación entre el *downstaging* y la preservación de esfínter.

Toxicidad

Entre los efectos locales, un factor que hay que analizar para estudiar el potencial beneficio de la quimio-irradiación preoperatoria es la toxicidad. Las dosis totales y fraccionamientos de radioterapia y los regímenes de combinación con quimioterapia -tipo de fármaco, dosis, vía de administración y secuencia-, están condicionados por el límite de tolerancia tóxico tanto local como sistémico. Los estudios de radioterapia sin quimioterapia señalan que la tolerancia y el cumplimiento terapéutico, así como la morbilidad a largo plazo, tiene un perfil más favorable en radioterapia preoperatoria que en postoperatoria^{9,49,50}. En el ensayo Estocolmo I⁵¹ y en el del *Imperial Cancer Research Fund*⁵² se detectó una mayor incidencia de mortalidad postquirúrgica en los pacientes tratados con radioterapia preoperatoria que en los tratados sólo con cirugía. Una crítica de esos estudios es la técnica de irradiación que fue subóptima: la radioterapia se administró con dos incidencias de campos, AP-PA, y se irradiaron áreas muy amplias de tratamiento que incluían un gran volumen de órganos y tejidos normales que recibían la misma dosis prescrita para el tumor. Posteriormente se diseñaron estudios con el objetivo de evaluar mejoría del índice terapéutico con especial énfasis sobre la toxicidad. Se emplearon más de dos incidencias de campos de irradiación y fueron más selectivos al definir las áreas de riesgo que requerían tratamiento. Con este tipo de cautelas en la técnica radioterápica, no hubo influencia en la morbilidad quirúrgica^{2,9,53}. Tampoco se detectó un incremento de la morbilidad tardía respecto a cirugía exclusiva cuando se emplean tres o más incidencias de campos de irradiación preoperatoria. En

tratamientos con quimio-irradiación, la información disponible del único estudio aleatorizado evaluado muestra menos toxicidad con el tratamiento preoperatorio que con el postoperatorio (7% vs 14%)¹⁰. En los estudios de tratamiento combinado postoperatorio la toxicidad aguda severa oscila entre 24%-40%^{5,32,37}. Sin embargo, las cifras de toxicidad aguda grado 3-4 en los estudios fase II de quimio-irradiación preoperatoria se sitúan entre el 15-20%^{13,14,16-19,38}. Por otra parte, se acepta por la comunidad científica que el tratamiento combinado preoperatorio no parece aumentar la morbilidad postquirúrgica^{15,54}.

Influencia de la respuesta y del *downstaging* en el control local y supervivencia

El impacto de la respuesta a la quimio-irradiación preoperatoria en el control local y en la supervivencia es una cuestión pendiente. Hay datos que sugieren mejores resultados de control de la enfermedad en los pacientes con tumores "respondedores"^{16,55-57}. Esta hipótesis se ha planteado en ocasiones a través de argumentos indirectos: por una parte se demuestra un menor tamaño tumoral después de radioterapia y, por otra parte, con este tratamiento se consigue un mayor control local y supervivencia, con lo que se concluye que un efecto de *downstaging* favorecería estas variables de resultado^{2,58}. Sin embargo, son pocos estudios los que analicen la respuesta y el *downstaging* como factores pronóstico mediante análisis univariante y multivariante. El más reciente es el de Janjan y cols¹⁶ en el que se identificó un beneficio del 60% en la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes que habían respondido a la quimio-irradiación en términos de *downstaging*. Este beneficio se obtuvo por una menor tasa de metástasis en los pacientes respondedores. No se detectó influencia en la tasa de supervivencia global ni en el control local: parecía más determinante la respuesta al tratamiento (*downstaging*) que el grado de la respuesta (respuesta completa o niveles de descenso de estadio). En el estudio de Berger y cols⁵⁵ se analiza la cantidad de residuo tumoral como posible factor pronóstico de supervivencia. Aunque no establecen diferencias significativas en función del mayor o menor residuo, sí se sugieren mejores resultados en el subgrupo de pacientes con respuesta completa o residuo mínimo tumoral. En ese trabajo el estadio tumoral postquirúrgico es el factor pronóstico de supervivencia. Otro trabajo de un grupo francés⁵⁷ compara la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia causa-específica de los pacientes que han conseguido *downstaging* y los que no alcanzaron descenso de estadificación, identificando un beneficio significativo en el primer grupo. Asimismo, se establecieron diferencias significativas a favor del grupo con *downstaging* en cuanto a progresión de enfermedad. Sin embargo, el trabajo referido no analiza el mayor o menor *downstaging*, ni el grado de respuesta. Se comparan dos grupos de pacientes respecto a un evento de supervivencia tomando como variable dependiente el *downstaging*, pero no se lleva a cabo un estudio de estimación del riesgo relativo del evento en función del *downstaging*. Carece, asimismo, de un estudio multivariante para descartar la interacción entre las diferentes variables. En el momento actual se mantiene la controversia sobre la influencia del descenso de estadificación en la supervivencia. El descenso de estadificación mide respuesta. Sin embargo, parece sugerente

añadir un criterio de *cantidad* de respuesta que se diferencie del estadio patológico final: introducir una medición de respuesta, en forma de medición del residuo tumoral, y estudiar su posible correlación con el control local y la supervivencia. De los estudios mencionados se deduce esta conveniencia. De esta forma se evitaría un posible factor de confusión o de interacción entre el estadio tumoral patológico, resultante del descenso o no de estadificación, y el grado de respuesta en forma de cantidad de enfermedad después del tratamiento.

Fluoropirimidinas orales en quimio-irradiación preoperatoria

Se ha mencionado ya que la justificación para un incremento del índice terapéutico de quimio-irradiación pélvica mediante el uso de infusión intravenosa prolongada de fluoropirimidinas, se apoya en la consideración de que la lesión biológica en las células tumorales por la interacción del 5-FU y la radioterapia aumenta por la exposición mantenida de las células al fármaco, mientras que los tejidos normales no incorporarían ese agente en concentraciones equivalentes, limitándose en ellos el efecto radiopotenciador⁵⁹. Estos regímenes requieren administraciones repetidas en el hospital y el uso de infusores intravenosos. Alternativamente, se han desarrollado formas orales de quimioterapia con el fin de reducir costes económicos (recursos materiales y humanos), ser más cómodas para los pacientes y evitar los problemas asociados a las infusiones intravenosas. Los derivados orales de fluoropirimidinas han sido diseñados como una alternativa al uso de 5-FU intravenoso en infusión continua. Se ha comprobado que alcanzan niveles terapéuticos predecibles en las células tumorales^{60,61}. La administración oral de estos compuestos consigue una exposición mantenida de las sustancias citotóxicas con las células. Existen estudios que confirman la preferencia de los pacientes al tratamiento oral manteniendo la eficacia terapéutica^{62,63}.

Radioterapia Intraoperatoria (RIO)

La topografía de las recidivas locales tras cirugía radical en cáncer de recto, muestran el espacio presacro-perineal como el lugar anatómico predominante en la recaída: 67% presacras, 13% perineales, 4% perianastomóticas o en la pared lateral pélvica, 0,5% en la pared posterior de la vagina, 2% en la próstata-vejiga y 14% en la línea anastomótica⁶⁴. No existe información detallada equivalente en la literatura sobre los patrones de recaída en el área pélvica tras quimio-irradiación preoperatoria y cirugía radical. La radioterapia intraoperatoria con electrones (RIO) es una técnica de sobreimpresión factible en su integración dentro del tratamiento multimodal del cáncer de recto localmente avanzado sin incrementar la toxicidad de los tejidos sanos^{65,66}. Metodológicamente la sobreimpresión con RIO se administra de manera selectiva en la región con residuo tumoral o de alto riesgo de recidiva postquirúrgica. Instituciones con programas activos de RIO, han comunicado altas tasas de control local pélvico en el contexto de irradiación externa postoperatoria adyuvante⁶⁷ y también en programas de quimio-irradiación neoadyuvante⁶⁸⁻⁷². Esta última aproximación puede presentar una confusión en el análisis global de los resultados

debido al hecho de que la estadificación clínica tiende a infraestadificar en una proporción de casos no despreciable (20% - 30%), especialmente en los estadios intermedios y avanzados de las categorías T y N⁷³. En cualquier caso, los datos preliminares de las publicaciones especializadas muestran una alta tasa de control local pélvico (0%-4% de recaídas locales) y confirman la factibilidad de la técnica. El cáncer de recto localmente avanzado, en su diagnóstico inicial, puede afectar la estructura del recto en diversas posiciones: anterior, lateral, posterior o una combinación de ellas por crecimiento tumoral hasta afectar incluso a toda la circunferencia rectal y a los tejidos adyacentes. La quimio-irradiación preoperatoria induce una reducción tumoral tridimensional y contribuye, hipotéticamente, a una mejor resección quirúrgica con facilitación de márgenes, limitando el residuo tumoral a las lesiones más confinadas a la pared rectal⁷⁴. La RIO, a diferencia de la braquiterapia intraoperatoria de alta tasa de dosis, necesita una adaptación dosimétrica adecuada sobre la región anatómica sobre la que se deposita el haz lineal de electrones^{75,76}. En la práctica, el espacio presacro es una localización adecuada para la sobreimpresión con RIO tras resección radical del cáncer de recto, debido por una parte a que la región presacra es el área más frecuente de recidiva pélvica y por otra, porque permite una adaptación adecuada de la dosimetría del haz de electrones, con la posibilidad de proteger y excluir del efecto dañino de la irradiación órganos y tejidos dosis limitantes o dosis sensibles⁷⁷.

Situación actual y tendencias de futuro

En la actualidad el desarrollo terapéutico en cáncer de recto localizado se sitúa en el eje de la quimio-irradiación preoperatoria. El objetivo prioritario es conseguir la máxima regresión tumoral sin aumentar la toxicidad. Las estrategias evolucionan a través de dos líneas: radiopotenciación farmacobiológica e intensificación terapéutica. La investigación en quimioterapia concomitante explora distintos modelos de infusión basados en estudios farmacodinámicos, fluoropirimidinas orales y modulación bioquímica, así como en la incorporación de nuevos agentes. El desarrollo tecnológico con irradiación procura incrementar las dosis efectivas sobre las áreas afectas con exclusión de los tejidos sanos y así conseguir el máximo cociente entre la eficacia antitumoral y la toxicidad con estrategias como la modificación del fraccionamiento, sobreimpresión selectiva, radioterapia intraoperatoria o intensidad modulada. Junto a la optimización de la terapéutica adyuvante, el procedimiento quirúrgico como elemento radical en el tratamiento de este tipo de neoplasias ha incorporado progresos fundamentales en los últimos años. La implantación de protocolos sistemáticos de cirugía con escisión mesorrectal completa, incluyendo programas de aprendizaje y control de calidad metodológica, se vislumbra como un avance esencial en el control local tumoral. Por otra parte comienzan a explorarse programas de quimio-irradiación preoperatoria con cirugías limitadas a resección del resto tumoral y máxima funcionalidad^{78,79}.

El efecto de *downstaging* necesita mayor elaboración científica en sus implicaciones clínico-terapéuticas respecto a preservación de esfínter, contribución al control local y a la supervivencia. La preservación de esfínter es un objetivo que cobra

importancia en el contexto de máxima funcionalidad con eficacia oncológica. Sin embargo, no hay estudios aleatorizados que demuestren que la quimio-irradiación preoperatoria contribuya de forma definitiva a la preservación de esfínter. En este punto no debe excluirse la trascendental contribución que desde la cirugía hay que aportar en términos de innovación técnica y criterios asistenciales. Existen estudios prospectivos no aleatorizados diseñados para explorar la capacidad de la quimio-irradiación en promover preservación de esfínter. Estos protocolos deben contemplar prospectivamente propuestas de investigación del abordaje quirúrgico adaptado al tipo de respuesta. El cáncer de recto localmente avanzado es un modelo de enfermedad que impone criterios de una exigente coordinación multidisciplinar oncológica, tanto para asegurar la calidad asistencial como para impulsar proyectos de investigación clínica. La toxicidad aditiva de los componentes terapéuticos que integran el abordaje integral actual es el factor limitante de la escalada de intensidad y densidad de tratamiento.

Entre las cuestiones abiertas cabe destacar un entendimiento más preciso de la importancia del descenso de estadificación en los objetivos clínicos transcendentales del tratamiento del cáncer de recto: promoción del control pélvico, supervivencia y preservación esfinteriana. En particular, es fundamental clarificar la factibilidad y los resultados a largo plazo de quimioterapia adyuvante y radioterapia intraoperatoria.

Es necesario armonizar y promover la participación en estudios multi-institucionales promovidos por grupos cooperativos, con estructura específica para investigación clínica con grandes números de pacientes, con el interés en generar proyectos intramurales e institucionales adaptados al estilo, dotación instrumental y habilidades técnicas de cada Hospital. En la espera atenta de los estudios que con mayor grado de evidencia puedan proporcionar resultados definitivos que requieran ser incorporados, es necesario seguir desarrollando estudios prospectivos metodológicamente pulidos que se apoyen en experiencias clínicas consolidadas e impulsen la mejor asistencia médica de nuestros pacientes.

Bibliografía

1. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, *et al.* Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2:996-9.
2. Swedish Rectal Cancer trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-7.
3. Cammà C, Giunta M, Fiorica F, *et al.* Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. *JAMA* 2000; 284:1008-15.
4. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomized trials. *Lancet* 2001;358:1291-304.
5. Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312:1465-72.
6. Douglas HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ, *et al.* Gastrointestinal Tumor Study Group. Survival after post-operative combination treatment of rectal cancer [letter]. *N Engl J Med* 1986;315:1294-5.
7. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, *et al.* Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal cancer. *N Engl J Med* 1991;324:709-15.
8. Adjuvant Therapy for Patients with Colon and Rectum Cancer. *NIH Consensus Statement Online* 1990 Apr;16-18;8(4):1-25.
9. Frykholm GJ, Glimelius B, Palman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of randomized trial and evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993;36:564-72.
10. Sauer R, Fietkan R, Martus P, *et al.* Adjuvant and neoadjuvant radiochemotherapy for advanced rectal cancer: first results of the German multicenter phase-III-trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(suppl 1):119 (abstr).
11. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, *et al.* Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2396-402.
12. Graff W, Dahlberg M, Osman MM, *et al.* Short-term preoperative radiotherapy and surgery on down-staging of rectal cancer: A study of 1316 patients. *Radiother Oncol* 1997;43:133-7.
13. Grann A, Feng C, Wong D, *et al.* Preoperative combined modality therapy for clinically resectable uT3 rectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):987-95.
14. Bosset JF, Magnin V, Maingon P, *et al.* Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:323-7.
15. Stryker SJ, Kiel KD, Rademaker A, *et al.* Preoperative "chemoradiation" for stages II and III rectal carcinoma. *Arch Surg* 1996;131(5):514-8.
16. Janjan N, Abbruzzese J, Pazdur R, *et al.* Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999;51:153-60.
17. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, *et al.* Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(5):1027-38.
18. Janjan N, Crane C, Feig B, *et al.* Prospective trial of preoperative concomitant boost radiotherapy with continuous infusion 5-Fluorouracil for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(3):713-8.
19. Valentini V, Coco C, Cellini N, *et al.* Ten years of preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation in three consecutive studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(2):371-83.
20. Azinovic I, Hernandez JL, Aristu JJ, *et al.* Descenso de estadificación después de carboplatino y 5-Fluorouracilo simultáneo durante radioterapia preoperatoria en carcinoma primario de recto. *Rev Cáncer (Madrid)* 1998;12:125-9.
21. Mendenhall WN, Bland KI, Souba WW, *et al.* Preoperative irradiation for clinically respectable rectal adenocarcinoma. *Semin Radiat Oncol* 1993;3: 48-54.
22. Wong R, Thomas G, Cummings B, *et al.* In search of a dose-response relationship with radiotherapy in the management of recurrent rectal carcinoma in the pelvis: A systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42: 43-50.
23. Withers RH, Taylor J, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during the radiotherapy. *Acta Oncol* 1988;27:131-46.
24. Marijnen CA, Kapiteijn E, van De Velde CJ, *et al.* Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20(3):817-25.
25. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Palman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41(5):543-9.
26. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Klein Kranenbarg E, *et al.* No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19(7):1976-84.
27. Vietti J, Eggerdine F, Valeriote F. Combined effect of x-radiation and 5-FU on survival of transplanted leukemic cells. *J Natl Cancer Inst* 1971;47:865-70.
28. Byfield JE, Calabro-Jones P, Klisak I, *et al.* Pharmacologic requirements for obtaining sensitization of human tumor cells in vitro to combined 5-fluorouracil or fluorouracil and x-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1923-33.
29. Koutcher JA, Alfieri AA, Thaler H, *et al.* Radiation enhancement by biochemical modulation and 5-Fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1145-52.
30. Lawrence TS, Tepper JE, Blackstock AW. Fluoropyrimidine-radiation interactions in cells and tumors. *Semin Radiat Oncol* 1997;7:260-6.
31. Rich TA. Irradiation plus 5-fluorouracil: Cellular mechanisms of action and treatment schedules. *Semin Radiat Oncol* 1997;7:267-73.
32. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, *et al.* Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331(8):502-7.

33. Rich TA. Irradiation plus 5-fluorouracil: Cellular mechanisms of action and treatment schedules. *Semin Radiat Oncol* 1997;7:267-73.
34. Myerson RJ, Michalsi JN, Keen ML, et al. Adjuvant Radiation Therapy for Rectal Carcinoma: Predictors of Outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:41-50.
35. Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Steup WH, et al. Total Mesorectal Excision (TME) with or without Preoperative Radiotherapy in the Treatment of Primary Rectal Cancer: Prospective Randomized Trial with Standard Operative and Histopathological Techniques. Dutch Colorectal Cancer Group. *Eur J Surg* 1999;165:410-20.
36. Berger C, de Muret A, Garaud P, et al. Preoperative radiotherapy (RT) for rectal cancer: Predictive factors of tumor downstaging and residual tumor cell density (RTCD): Prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:619-27.
37. Wolmark N, Wiland HS, Hymans DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388-96.
38. Chari RS, Tyler DS, Anscher MS, et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Oncol* 1995;221:778-87.
39. Calvo FA, Gómez Espí M, Díaz González JA, et al. Pathologic downstaging of T3-4Nx rectal cancer after chemoradiation: 5-fluorouracil vs tegafur. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(5):1264-70.
40. Hymans DM, Mamounas EP, Petrelli N, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1997;40:131-9.
41. Roh MS, Petrelli N, Wieand S, et al. Phase III randomized trial of preoperative versus postoperative multimodality therapy in patients with carcinoma of the rectum (NSABP-R03). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; #490.
42. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, et al. Sphincter preservation with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: Long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:51-7.
43. Rouanet P, Fabre JM, Dubois JB, et al. Conservative surgery for low rectal carcinoma after high-dose radiation. Functional and oncologic results. *Ann Surg* 1995;221:67-73.
44. Ngan SYK, Burmeister BA, Fisher R, et al. Early toxicity from preoperative radiotherapy with continuous infusion 5-Fluorouracil for resectable adenocarcinoma of the rectum: a phase II trial for the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;50:883-7.
45. Hoff PM, Janjan N, Saad ED, et al. Phase I study of preoperative oral Uracil and Tegafur plus Leucovorin and radiation therapy in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3529-34.
46. Maghfoor I, Wilkes J, Kuvshinoff B, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with sphincter-sparing surgery for low lying rectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:274 (Abstr).
47. Meterissian S, Kribber J, Rich T, et al. Patterns of Residual Disease after Preoperative Chemoradiation in Ultrasound T3 Rectal Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1994;1:111-6.
48. Crane CH, Skibber JM, Feig BM, et al. Response to preoperative chemoradiation increases the use of sphincter-preserving surgery in patients with locally advanced low rectal carcinoma. *Cancer* 2003;97:517-24.
49. Bosset JF, Horiot JC. Adjuvant treatment in the curative management of rectal cancer: A critical review of the results of clinical randomized trials. *Eur J Cancer* 1993;29A:770-4.
50. Pahlman L, Glimelius B. Pre- or Postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990;211(2):187-95.
51. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I trial of pre-operative short-term radiotherapy in operable rectal cancer: a prospective randomized controlled trial. *Cancer* 1995;75:2269-75.
52. Goldberg PA, Nicholls RJ, Porter NH, et al. Long-term results of a randomised trial of short-course low-dose adjuvant preoperative radiotherapy for rectal cancer: reduction in local treatment failure. *Eur J Cancer* 1994;30:1602-06.
53. Martling A, Holm T, Johansson H, et al. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. *Cancer* 2001 92(4):896-902.
54. Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, et al. Preoperative combined radiotherapy for rectal cancer does not affect early postoperative morbidity and mortality in low anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1278-84.
55. Berger C, de Muret A, Garaud P, et al. Preoperative radiotherapy (RT) for rectal cancer: Predictive factors of tumor downstaging and residual tumor cell density (RTCD): Prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:619-27.
56. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U Jr, et al. Low rectal cancer. Impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:1087-96.
57. Kaminsky-Forret MC, Conroy T, Luporsi E, et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiotherapy for operable T3-T4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:935-41.
58. 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;348:1605-10.
59. Lawrence TS, Tepper JE, Blackstock AW. Fluoropyrimidine-radiation interactions in cells and tumors. *Semin Radiat Oncol* 1997;7:260-6.
60. Meripol NJ. Oral fluoropyrimidines in the treatment of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1998;34:1509-13.
61. Pazdur R, Of PM, Medgyesy D, et al. The oral fluorouracil prodrugs. *Oncology (Huntingt)* 1998;12:48-51.
62. Liu G, Franssen E, Fitch MI, et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:110-5.
63. Borner M, Schöffski P, de Wit R, et al. A randomized crossover trial comparing oral UFT (uracil/tegafur) + Leucovorin (LV) and intravenous fluorouracil (FU) + LV for patient preference and pharmacokinetics in advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:191a (abstr 741).
64. Hoffman JP, Rilly L, Carp NZ, Litwin S. Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management. *Sem Oncol* 1993;20: 506-19.
65. Calvo FA, Martín-Algarra S, Azinovic I, et al. Intraoperative radiotherapy for recurrent and/or residual colorectal cancer. *Radiat Oncol* 1989;15:133-40.
66. Azinovic I, Calvo FA, Puebla F, et al. Long-term normal tissue effects of intraoperative electron radiation therapy (IOERT): late sequelae, tumor recurrence and second malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:497-504.
67. Gunderson LL, Nelson H, Marterson JA, et al. Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation ± 5-FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:601-14.
68. Azinovic I, Calvo FA, Santos M, et al. Intense local therapy in primary rectal cancer: multi-institutional results with preoperative chemo-radiation therapy plus IOERT. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;31:193-5.
69. Eble MJ, Lehnert Th, Herfarth Ch, et al. IOERT as adjuvant treatment in primary rectal carcinomas: multi-modality treatment. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;31:200-3.
70. Valentini V, Cellini N, De santis M, et al. Chemoradiation therapy and IOERT in locally advanced rectal cancer: preliminary results in 36 patients. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;31:213-6.
71. Cañón R, Azinovic I, Aristu JJ, et al. Long-term results after preoperative chemoradiation with or without intraoperative radiotherapy (IOERT) in locally advanced rectal carcinoma. (abstarct p. 62). Proceedings of the 2nd Congress of the International Society of Intraoperative Radiation Therapy, Boston, USA, October 2000.
72. Calvo FA, Gómez Espí M, Díaz González JA, et al. Intraoperative presacral electron boost following preoperative chemoradiation in T3-4Nx rectal cancer: initial local effects and clinical outcome analysis. *Radiat Oncol* 2002; 62:201-6.
73. Herzog V, Von Flue M, Tondelli P, et al. How accurate is endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1993;36: 127-33.
74. Guillen JG, Puig-La Calle Jr. J, Akhurst T, et al. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Colon Rectum* 2000;43:18-24.
75. McCullough EC, Biggs PJ. Physical aspects of intraoperative electron-beam irradiation. In: *Intraoperative Irradiation. Techniques and Results*. Gunderson LL, Willett CG, Harrison LB, Calvo FA (eds). Totowa: Humana Press, 1999; 47-63.

76. Nag S, Gunderson LL, Willett CG, *et al.* Intraoperative irradiation with electron beam or high-dose-rate brachytherapy. Methodological comparisons. In: *Intraoperative Irradiation. Techniques and Results*. Gunderson LL, Willett CG, Harrison LB, Calvo FA (eds). Totowa: Humana Press, 1999;111-30.
77. Sindelar WF, Johnstone PAS, Holkstra HJ, Kinsella TJ. Normal tissue tolerance to intraoperative irradiation: The National Cancer Institute experimental studies. In: *Intraoperative Irradiation. Techniques and Results*. Gunderson LL, Willett CG, Harrison LB, Calvo FA (eds). Totowa: Humana Press, 1999;131-46.
78. Habr-Gama A, Santinho PM, Ribeiro U, *et al.* Low-rectal cancer. Impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998;41: 1087-96.
79. Bonnen M, Crane C, Feig B, *et al.* Long term results using local excision after preoperative chemoradiation among selected T3 rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51 (suppl 1):12 (abstr 16).



REVISTA DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Facultad de Medicina
Universidad de Navarra
Apartado 177 - 31080 Pamplona
Tel.: 948 425 646 - Fax: 948 425 649
Correo electrónico: isantam@unav.es
www.unav.es/revistamedicina/

Deseo recibir gratuitamente los cuatro números anuales de la Revista de Medicina de la Universidad de Navarra. Para ello, indico mis datos a continuación:

Nombre:

Dos apellidos:

Especialidad médica:

Lugar de trabajo:

Calle/Avenida/Plaza: Nº: Escalera: Piso: Letra:

Código postal: Ciudad: Provincia:

Correo electrónico:

Enviar por correo postal, electrónico o fax a:

ESMON Publicidad S.A. C/ Mallorca 272-276, 2º 3º - 08037 Barcelona
Tel.: 93 215 90 34 - Fax: 93 487 40 64 - Correo electrónico: esmon@autovia.com