



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Nueva estrategia terapéutica en cáncer de recto localmente avanzado



Sebastián Solé Z., Francisco Larsen E.\* y Claudio Solé P.

*Clínica IRAM, Universidad Diego Portales, Santiago, Chile*

Recibido el 1 de septiembre de 2016; aceptado el 27 de septiembre de 2016

Disponible en Internet el 26 de octubre de 2016

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de recto;  
Adyuvante;  
Radioterapia;  
Quimioterapia

### KEYWORDS

Rectal cancer;  
Adjuvant;  
Radiotherapy;  
Chemotherapy

**Resumen** El cáncer de recto es una enfermedad frecuente en la población, siendo un problema de salud importante a nivel nacional, con un probable aumento en la incidencia junto con la transición demográfica y epidemiológica de los últimos años.

La cirugía ha sido históricamente el pilar fundamental en el tratamiento de esta patología, pero asociándose a una alta tasa de recurrencia, tanto locoregional como a distancia, como único tratamiento. Es por esto que se ha estudiado el agregar terapias adyuvantes a la cirugía, como lo es la radioterapia y quimioterapia. La evidencia ha demostrado que la adyuvancia con radioterapia más quimioterapia se asocia a mayor sobrevida global y menor recurrencia local y a distancia en comparación con la cirugía exclusiva.

En el presente artículo se realiza una revisión de los principales estudios que evidencian la ventaja, tanto en sobrevida global como libre de enfermedad, del uso de la adyuvancia con radioterapia más quimioterapia, mencionando la última evidencia disponible sobre el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado y las perspectivas a futuro.

© 2016 Sociedad de Cirujanos de Chile. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### A new therapeutic approach of locally advanced rectal cancer

**Abstract** Rectal cancer is a common disease in general population, being a major health problem in our nation, with a likely increase in incidence associated to demographic and epidemiological transition in recent years.

Historically, the surgery has been the mainstay in the treatment of this disease, but surgery alone is associated to a high rate of recurrence, both locoregional and distant. This is why it has been studied adding adjuvant therapies to surgery, as is radiotherapy and chemotherapy. The evidence has shown that adjuvant radiotherapy and chemotherapy is associated with increased overall survival and less local and distant recurrence compared to surgery alone.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fcolarsen@gmail.com](mailto:fcolarsen@gmail.com) (F. Larsen E.).

This article is a review of major studies that demonstrate the advantage of using adjuvant radiotherapy and chemotherapy in both overall and disease-free survival, mentioning the last evidence available in treatment of locally advanced rectal cancer.

© 2016 Sociedad de Cirujanos de Chile. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

El cáncer de recto es una enfermedad frecuente en la población y con alta mortalidad, por lo tanto, es un problema de salud importante. Mayor importancia adquiere en nuestro medio debido a que probablemente la incidencia de esta ha aumentado junto con la transición demográfica y epidemiológica de los últimos años.

Históricamente la cirugía ha sido el pilar fundamental en el tratamiento, pero por la gran tasa de recurrencia, tanto local como a órganos distantes, se ha estudiado el agregar terapias adyuvantes.

El primer estudio importante de tratamientos agregados a la cirugía fue el del grupo GTSG publicado el año 1985 en el NEJM<sup>1</sup>. Los pacientes fueron tratados en una de 4 ramas: una de cirugía sola, otra de cirugía más quimioterapia, otra de cirugía más radioterapia y otra de cirugía más radioterapia más quimioterapia. La rama con mejor sobrevida libre de enfermedad fue la que combinó los 3 tratamientos, y la que obtuvo peores resultados fue la de cirugía sola.

En países del norte de Europa se investigó un esquema más simple. Destaca el estudio sueco, también publicado en el NEJM el año 1997<sup>2</sup>. Este comparó cirugía sola versus radioterapia (RT corta de una semana) y luego cirugía. La rama de radioterapia y cirugía tuvo mejores resultados, incluso con una ganancia significativa en sobrevida global.

Siendo claro que la cirugía tiene mejores resultados al ser combinada con otros tratamientos, pero habiendo muchas dudas aún con cuáles y en qué secuencia, se publicó el estudio alemán<sup>3</sup> que comparó radioterapia (RT larga de 5 semanas) más quimioterapia concomitante, todo de manera preoperatoria, versus el mismo tratamiento de manera postoperatoria. La rama preoperatoria fue la ganadora, obteniendo un mejor control local con menor toxicidad. Además, hubo algunos pacientes en los que se estimó al diagnóstico que necesitarían una cirugía con pérdida del esfínter anal (resección abdominoperineal) y que luego del tratamiento preoperatorio, gracias a la reducción importante del tumor, no la necesitaron y pudieron ser operados conservando dicho esfínter.

El año 2006 se publicó el estudio polaco<sup>4</sup> que comparó los 2 esquemas más exitosos: la rama ganadora del estudio alemán y la rama ganadora del estudio sueco. Ambas ramas, radioterapia larga más quimioterapia concomitante y luego cirugía, y, por otro lado, radioterapia corta sin quimioterapia y luego cirugía, fueron equivalentes, con la misma sobrevida global y el mismo control local.

Luego los norteamericanos publicaron el estudio NSABP R-03<sup>5</sup>, el cual es una réplica del estudio alemán. Obtuvo los mismos resultados, el tratamiento preoperatorio con radioterapia larga y quimioterapia concomitante fue mejor que el mismo tratamiento entregado de manera postoperatoria.

El grupo colaborativo australiano también investigó los mejores tratamientos preoperatorios, radioterapia corta versus radioterapia larga con quimioterapia<sup>6</sup>. Los resultados fueron muy similares a los obtenidos por el grupo polaco, la sobrevida y el control local fueron equivalentes en ambas ramas.

La evidencia antes resumida establece los 2 tratamientos aceptados como estándar entre los especialistas: radioterapia larga más quimioterapia concomitante preoperatoria y radioterapia corta preoperatoria sin quimioterapia. Prueba de lo anterior es que ambos figuran en las recomendaciones de la NCCN y de la ESMO.

El principal problema actual radica en que alrededor de un 30% de los pacientes tratados de esta manera desarrollan metástasis a distancia dentro de los primeros 2 años de seguimiento, y casi todos ellos morirán por su enfermedad. Es muy probable que la mayoría de estos ya hayan tenido las metástasis al momento de iniciar su tratamiento, aunque los exámenes que disponemos actualmente no tengan la sensibilidad para detectarlas (metástasis subclínicas).

De esta forma, parece muy lógico introducir tempranamente, en el curso del tratamiento, algún agente efectivo contra las posibles metástasis subclínicas. Este agente terapéutico no se encuentra en la radioterapia larga con quimioterapia preoperatoria, ya que el 5 fluorouracilo (5-Fu) (droga utilizada en este esquema) tiene escasa actividad en la enfermedad metastásica y actúa solo como un potenciador del efecto local de la radioterapia. Por otro lado, el esquema de radioterapia corta preoperatoria sin quimioterapia es por razones obvias un tratamiento solo local, el cual no tiene capacidad de erradicar metástasis subclínicas que estén fuera de la pelvis al momento del inicio del tratamiento.

Investigadores de la Universidad de Washington publicaron sus resultados con un esquema pensado para tratar precozmente las metástasis subclínicas sin olvidarse del control local<sup>7</sup>. Su esquema toma el grupo experimental del estudio sueco (radioterapia corta) que solo le toma una semana al paciente para completar y luego sigue con 4 ciclos de una quimioterapia probadamente exitosa para enfermedad metastásica (FOLFOX). Una vez finalizado todo lo anterior, el paciente va a cirugía.

Los resultados son muy interesantes. En promedio los pacientes comenzaron la quimioterapia en 2 semanas desde la primera sesión de radioterapia. A 2 años, el control local fue del 95% y la sobrevida libre de falla del 87%. Esto se compara favorablemente con los datos de los estudios previos de control local del orden del 90% y de sobrevida libre de falla del 70%.

La respuesta patológica completa también fue superior, un 25% versus el 8-16% de los estudios previos. La toxicidad no fue mayor a la reportada en los estudios previos.

En el 2016 se publica un nuevo estudio polaco<sup>8</sup>, el cual compara 2 esquemas de tratamiento preoperatorio. Un grupo recibió radioterapia corta más 3 ciclos de FOLFOX y luego cirugía, muy similar al concepto estudiado por la Universidad de Washington. El otro grupo recibió radioterapia larga 50,4 Gy en 28 fracciones más 2 ciclos de 5-Fu y leucovorina (primera y quinta semana de irradiación) y oxaliplatino semanal durante 5 semanas, seguido de cirugía (muy similar al esquema alemán, pero con el agregado de oxaliplatino). El intervalo promedio de tiempo desde el inicio de la irradiación hasta la cirugía en ambos grupos fue de 12,4 semanas. A 3 años se observa que la sobrevida global es significativamente mayor con radioterapia corta más FOLFOX que con radioterapia larga más 5-Fu, leucovorina y oxaliplatino (73% vs. 65%). No hubo diferencia en tasa de resección R0, sobrevida libre de enfermedad, falla local o a distancia, y en complicaciones postoperatorias o tardías.

Actualmente, con un diseño similar al estudio polaco anterior, se está llevando a cabo, de manera prospectiva, aleatorizada y multicéntrica por el DCCG en Holanda, el estudio RAPIDO, el cual aleatoriza a radioterapia larga en 5 semanas con quimioterapia (capecitabina), seguido de cirugía, y posteriormente de forma opcional seguir con oxaliplatino y capecitabina, versus radioterapia corta en una semana, seguida de quimioterapia con oxaliplatino y capecitabina, y posteriormente cirugía. Será muy interesante ver los resultados de un esquema muy similar al clásico del estudio alemán versus un esquema muy similar a la propuesta de la Universidad de Washington en intensificar precozmente el tratamiento sistémico. En caso de que este trabajo muestre beneficio para el esquema de radioterapia corta y quimioterapia sistémica efectiva de manera precoz, se establecerá un nuevo estándar para el cáncer de recto.

## Conflicto de intereses

Los autores de este artículo declaran no tener conflictos de interés.

## Bibliografía

1. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1985;312:1465-72.
2. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 1997;336:980-7.
3. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1731-40.
4. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006;93:1215-23.
5. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol.* 2009;27:5124-30.
6. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol.* 2012;30:3827-33.
7. Myerson RJ, Tan B, Hunt S, Olsen J, Birnbaum E, Fleshman J, et al. Five fractions of radiation therapy followed by 4 cycles of FOLFOX chemotherapy as preoperative treatment for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88:829-36.
8. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Krynski J, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation vs. 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: Results of a randomised phase III study. *Ann Oncol.* 2016;27:834-42.