



**Revisión sistemática sobre la administración de la quimioterapia en el período entre la quimiorradioterapia neoadyuvante y la cirugía en el cáncer de recto localmente avanzado.**

*Cristina Torres Arcos*

*Facultativo Especialista Adjunto, UGC Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.*

**RESUMEN**

**Introducción:** La quimiorradioterapia (QRT) preoperatoria seguida de la exéresis total mesorrectal y quimioterapia adyuvante son el tratamiento estándar actual para el cáncer de recto localmente avanzado. Esta estrategia no ha conseguido disminuir el riesgo de metástasis a distancia de aproximadamente un 30%. El tratamiento adyuvante tiene tasas de cumplimiento poco satisfactorias, y tampoco ha demostrado mejorar la supervivencia. Surgen estudios para evaluar la administración de la quimioterapia en el período comprendido entre la QRT y la cirugía para intentar mejorar los resultados.

**Material y métodos:** Se realiza una revisión sistemática de la literatura existente para identificar los estudios que evalúan la administración de la quimioterapia sistémica durante el periodo de descanso entre la QRT y la cirugía.

**Resultados:** Se revisaron 8 artículos originales, y se analizaron sus datos en base a respuesta patológica completa (pCR), cumplimiento, toxicidad, y resultados a largo plazo de supervivencia.

**Conclusiones:** Añadir la quimioterapia tras la QRT y extender el período de descanso entre la QRT y la cirugía se ha mostrado seguro para los pacientes y puede conducir a una mayor tasa de pCR sin aumentar las complicaciones quirúrgicas. Se necesitan estudios más extensos, randomizados que permitan establecer conclusiones más firmes al respecto.

**Palabras clave:** “neoplasia de recto”, “quimioterapia de consolidación”, “terapia neoadyuvante”



Title: “SYSTEMATIC REVIEW OF CHEMOTHERAPY DELIVERY IN THE PERIOD FROM NEOADJUVANT CHEMORRADIOTHERAPY TO SURGERY IN LOCAL ADVANCED RECTAL CANCER.”

Abstract:

Background: Preoperative chemoradiotherapy, total mesorectal excision and adjuvant chemotherapy are the standard treatment for local advanced rectal cancer. With this approach the risk of distant metastases are still 30%. Neoadjuvant treatment has low satisfactory compliance rates, and has not demonstrated better survival outcomes. New trials are emerging to evaluate the delivery of chemotherapy in the period between chemoradiation and surgery trying to achieve better outcomes.

Material and methods: A systematic revision of the existing literature is done to identify the different trials that evaluate the delivery of systemic chemotherapy during the resting period from chemoradiation to surgery.

Results: Eight trials are reviewed, with pathologic complete response (pCR), compliance, toxicity, and survival analyzed data.

Conclusions: Delivery of chemotherapy after chemoradiation and extended to the resting period until surgery has shown to be safe and can achieve better pCR rates without higher surgical complications. Further investigations and randomized larger trials are needed to establish stronger conclusions.

KEYWORDS: “rectal neoplasms”, “consolidation chemotherapy”, “neoadjuvant therapy”

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de recto constituye aproximadamente el 30% de todos los cánceres colorrectales a nivel mundial. Con una incidencia de 2:1 mayor en hombres que en mujeres, el cáncer colorrectal ocupó el segundo lugar el año 2012, con 447,000 nuevos



casos, por debajo del cáncer de mama y por arriba del cáncer de próstata y pulmón. Ocupando nuevamente el segundo puesto con 215,000 defunciones, por debajo de pulmón y por arriba de mama y estómago<sup>1</sup>.

En España, la REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer), estimó que, en el 2015, había diagnosticados al menos 149,000 casos en hombres y 99,000 en mujeres de cáncer invasivo. Con una prevalencia de cáncer colorrectal en hombres del 16.6%, por debajo del cáncer de próstata y en mujeres del 16.9% por debajo del cáncer de mama<sup>2</sup>.

Respecto a pacientes con cáncer de recto en España, en el 2015, fueron reportados por la REDECAN, 8956 nuevos casos en hombres y 4750 en mujeres, es decir, 28.8 por cada 100,000 hombres y 12.4 por cada 100,000 mujeres<sup>2</sup>.

La resección quirúrgica es la piedra angular del tratamiento curativo del adenocarcinoma de recto. Aquellos tumores de pequeño tamaño, superficialmente invasivos, pueden ser tratados con resecciones quirúrgicas limitadas, como la excisión local. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan tumores con invasión más profunda y van a requerir resecciones más amplias por vía transabdominal, como la Resección Anterior Baja (RAB) o la Resección Abdominoperineal (RAP). Otros, sin embargo, se presentan como tumores localmente invasivos, adheridos o fijados a planos o estructuras adyacentes (sacro, paredes de la pelvis, vejiga, próstata, vagina...); el manejo quirúrgico y oncológico de estos pacientes varía ampliamente, dependiendo del estadio y su localización en el recto<sup>3</sup>.

Así, aquellos tumores de recto superior se tratarán con resección mesorrectal subtotal, los de recto medio con RAB y los de recto inferior Resección Anterior Ultrabaja (RAUB) cuando está próximo a canal anal alto y anastomosis coloanal cuando esta adyacente a canal anal y no se hace una RAP. Los tumores de recto inferior suponen un reto mayor en cuanto al control local y preservación de esfínteres. La RAP ha sido tradicionalmente considerada la cirugía estándar para estos tumores, pero a pesar de proporcionar buen control local y supervivencia, esta técnica supone para el paciente una colostomía permanente y una alta incidencia de disfunción urinaria y sexual<sup>4</sup>.

Históricamente, en el cáncer de recto, a pesar de la cirugía radical se observaban altas tasas de recurrencia, sobre todo en aquellos tumores localmente avanzados. La



Exéresis Mesorrectal Total o Total Mesorrectal Excision (TME) surgió como respuesta a la necesidad de mejorar esos resultados: consiste en resecar el tumor, el tejido graso circundante incluyendo todos los ganglios linfáticos de drenaje local en un espécimen quirúrgico intacto<sup>5</sup>. Uno de los factores más importantes que condicionan la recurrencia local es la relación del tumor con el margen circunferencial de resección (CRM): los tumores a menos de 1 mm del potencial CRM tiene una alta probabilidad de recurrencia local y baja supervivencia<sup>6</sup>. La Resonancia Nuclear Magnética (RNM) se ha mostrado efectiva en la estadificación preoperatoria para predecir la posibilidad de conseguir un margen circunferencial libre mediante la evaluación de la relación del tumor con la fascia mesorrectal. Otros factores de riesgo son tumores localizados en el tercio inferior del recto, invasión vascular, invasión perineural y tumor residual. Con las nuevas técnicas quirúrgicas, como la Exéresis Mesorrectal Total o Total Mesorrectal Excision (TME) y la adición de la radioterapia neoadyuvante, la tasa de recurrencia local a 5 años se ha disminuido en más de un 25%, aproximadamente a 5% al 10%<sup>7,8</sup>. Aquellos cánceres de recto localmente avanzados (LARC), incluyendo tumores T3 y T4, y aquellos con ganglios positivos, la quimiorradioterapia neoadyuvante ha mejorado tanto la supervivencia libre de enfermedad como el control local<sup>9,10</sup>. Múltiples estudios han evaluado el papel de la terapia adyuvante frente a la neoadyuvante, así como la Radioterapia (RT) frente a la Quimiorradioterapia (QRT)<sup>9,10,11</sup>. Los datos de estos estudios han apoyado la práctica actual de tratamiento en forma de QRT neoadyuvante basada en fluoropirimidinas, usando RT en forma de ciclo largo (típicamente 50.4 Gy durante aprox. 5,5 semanas). Otra alternativa es la RT de ciclo corto solamente (25 Gy durante 1 semana).

Después de largas investigaciones e incesantes esfuerzos para obtener resultados, la quimiorradioterapia preoperatoria seguida de la TME y quimioterapia postoperatoria son el tratamiento estándar actual para aquellos cánceres de recto medio e inferior localmente avanzados<sup>12</sup>.

Sin embargo, estos avances no han conseguido disminuir el riesgo metástasis a distancia de aproximadamente un 30%, que sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer rectal. Esto ha creado un interés cada vez mayor en el papel del tratamiento sistémico. En pacientes con cáncer de colon la QT postoperatoria mejora la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en aquellos pacientes con ganglios



positivos<sup>13,14</sup>. En la misma línea los ensayos clínicos sobre el tratamiento adyuvante del cáncer rectal de los años '70 y '80 demostraron una mayor supervivencia libre de enfermedad cuando los pacientes recibían QT y RT adyuvantes<sup>14</sup>. Los resultados de los ensayos de cáncer de colon junto los de adyuvancia en el cáncer de recto parecen justificar la actual recomendación de dar QT adyuvante en el cáncer de recto localmente avanzado. Sin embargo, estos estudios no han evaluado específicamente el papel de la QT adyuvante en la era de la QRT neoadyuvante para el cáncer de recto<sup>15</sup>.

Por este motivo surgieron varios ensayos con la intención de responder si la QT adyuvante mejora los resultados relacionados con la enfermedad para aquellos pacientes con LARC tras QRT neoadyuvante y cirugía radical<sup>16,17,18,19,20,21</sup>. El mayor de estos estudios, el ensayo 22921 de la Organización Europea para el Estudio y Tratamiento del Cáncer (EORTC), demostró que la QT adyuvante con 5-fluorouracilo/leucovorin tras RT o QRT neoadyuvante para pacientes con cáncer de recto T3 y T4, no mejoró el control de la enfermedad o la supervivencia, con una tasa de metástasis a distancia a los 10 años aproximada del 30% en todos los brazos del estudio<sup>17,18</sup>. Principalmente, el cumplimiento con la QT adyuvante fue pobre: solo el 73% de los pacientes asignados a QT adyuvante realmente iniciaron QT postoperatoria, y solo el 43% recibieron el 95% de la dosis planificada de 5-fluorouracilo (5-FU)<sup>16</sup>. Resultados muy similares se objetivaron en otros tres estudios, que no demostraron mejora en los resultados relacionados con la enfermedad al añadir la QT adyuvante basada en fluoropirimidinas a la RT/QRT y cirugía para el cáncer de recto localmente avanzado (LARC)<sup>19,20,21,22</sup>. Mientras dos de esos ensayos fueron cerrados precozmente por lento reclutamiento y tienen escasa potencia por tanto (20)(21), el ensayo EORTC 22921 y el estudio italiano no demostraron beneficio de la QT adyuvante a pesar de presentar tamaños muestrales adecuados<sup>16,19</sup>. Al igual que el estudio EORTC, el italiano presentó poco cumplimiento de la QT adyuvante: solo el 58% de los pacientes recibieron 3 de los 6 ciclos de QT adyuvante planificados (5-FU/ácido folínico)<sup>19</sup>. Para estos estudios, las razones más comunes del poco cumplimiento de la QT adyuvante fueron las toxicidades relacionadas con el tratamiento postoperatorio, progresión de la enfermedad, y rechazo del paciente<sup>16,19</sup>.

Dadas estas limitaciones, el papel de la QT adyuvante en el tratamiento actual del cáncer de recto sigue cuestionándose, y surge la necesidad de tratamientos



alternativos que mejoren el control distal y la supervivencia<sup>22,23</sup>. Con el objetivo de reducir el desarrollo de enfermedad metastásica, se ha investigado la combinación de oxaliplatino y capecitabina/5-FU como QT de inducción, antes de la QRT preoperatoria<sup>24,25</sup>. Esta modalidad se ha denominado Terapia Total Neoadyuvante, que consiste en administrar la QT adyuvante en el período preoperatorio, además de la QRT neoadyuvante, y posteriormente realizar una evaluación de la respuesta en función de la cual se decidirá la actitud a seguir. Es aquí donde surgen iniciativas quirúrgicas menos invasivas para abordar el tumor, o incluso el simple seguimiento de los pacientes sin realizar cirugía. Sin embargo, esta quimioterapia de inducción, no ha demostrado beneficio en términos de infraestadificación tumoral ni en los beneficios a largo plazo de forma significativa, mientras que ha aumentado las tasas de toxicidad de forma significativa<sup>26</sup>. En este sentido, una forma alternativa de abordaje podría ser la administración de un régimen de quimioterapia seguro, económico y efectivo durante el período “de descanso” tras completar la QRT para aquellos pacientes que realicen neoadyuvancia. Este abordaje permitiría optimizar los efectos radiosensibilizantes de la quimioterapia y ofrecer los efectos antitumorales potenciales de la quimioterapia sola en una dosis sistémica efectiva<sup>27</sup>.

El objetivo de este trabajo es evaluar los distintos ensayos clínicos que evalúan los resultados al administrar la quimioterapia tras la QRT en el periodo ventana hasta la cirugía y sus distintas formas de administración, en cuanto al tipo de respuesta patológica tras la cirugía, toxicidades presentadas, porcentaje de pacientes que pueden completar el tratamiento planificado en base a éstas, y resultados a medio plazo en cuanto a recidiva local y supervivencia global.

#### OBJETIVOS

#### HIPÓTESIS:

La Quimioterapia de consolidación administrada preoperatoriamente en el cáncer de recto localmente avanzado proporciona mejores resultados que el método tradicional de QRT neoadyuvante, cirugía y QT adyuvante.



#### OBJETIVO PRINCIPAL:

Determinar si la Quimioterapia de consolidación en el Cáncer de Recto Localmente Avanzado permite mejor control local y mejores resultados oncológicos a corto plazo que el abordaje tradicional en forma de QRT neoadyuvante, cirugía y QT adyuvante.

#### OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Grado de cumplimiento y tolerancia de la Quimioterapia de consolidación frente a la forma de tratamiento tradicional.

Resultados a largo plazo (supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global).

#### MATERIAL Y MÉTODO:

##### Diseño:

Para llevar a cabo los objetivos planteados, se realizó una revisión sistemática de una serie de artículos partiendo de la premisa: ¿es mejor la Quimioterapia de consolidación (administrar la Quimioterapia en el periodo comprendido entre la Quimiorradioterapia neoadyuvante y la cirugía) que el abordaje tradicional de QRT neoadyuvante y QT adyuvante tras la resección quirúrgica para el cáncer de recto localmente avanzado?

##### Estrategia de búsqueda:

Los artículos analizados se obtuvieron a través de una búsqueda exhaustiva realizada durante el mes de noviembre de 2018 en las siguientes bases de datos:

- Pubmed.
- Scopus.
- Web of Science.

Se incluyeron artículos publicados desde el año 2008 hasta el año 2018.



Las palabras claves empleadas para la búsqueda fueron: “rectal cancer”, “neoadjuvant therapy”, “total neoadjuvant therapy”, “consolidation chemotherapy” y “neoadjuvant chemotherapy”

Por medio de los operadores booleanos se configuró la siguiente estrategia de búsqueda:

"rectal cancer" AND ("neoadjuvant therapy" AND/OR consolidation chemotherapy AND/OR "total neoadjuvant therapy")

Una vez que obtuvimos los resultados, se procedió a la selección de los artículos en función de los criterios de inclusión y exclusión propuestos para este trabajo:

Criterios de inclusión:

- Artículos en español e inglés.
- Artículos escritos con fecha de publicación del 2008 hasta el 2018.
- Artículos que incluyan estudios realizados en humanos.
- Artículos basados en estudios observacionales, estudios comparativos, ensayos clínicos y estudios multicéntricos.

Criterios de exclusión:

- Revisiones sistemáticas y meta-análisis.
- Artículos con fecha de publicación mayor de 10 años.
- Cartas al editor.
- Artículos de opinión.
- Ensayos clínicos no finalizados.

Tras la obtención de los artículos bajo la aplicación de dichos criterios y filtros de búsqueda se realizó una lectura del abstract y del título de los artículos para la selección de los mismos. Finalmente, una vez seleccionados los artículos se llevó a cabo





la lectura crítica de los mismos para así obtener los artículos definitivos para realizar nuestra revisión bibliográfica.

También se realizó una búsqueda manual a partir de las bibliografías de los artículos seleccionados.

## RESULTADOS

En la búsqueda inicial una vez realizada la primera estrategia se obtuvieron 2873 resultados los cuales tras aplicar criterios de inclusión y exclusión, se redujeron a 277 de los cuales a su vez, tras realizar la lectura del título y del abstract disminuyeron a 8. Seguidamente tuvo lugar la lectura crítica de todos los artículos.

El primer artículo del año 2009, firmado por Zampino et al. evalúa el impacto de la capecitabina en monoterapia tras la quimiorradioterapia en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado evaluando la respuesta patológica, tasa de cirugía conservadora, perfil de toxicidad y supervivencia libre de enfermedad (DFS)<sup>28</sup>. En un período de cuatro años incluyeron 51 pacientes, que recibieron capecitabina oral dos veces al día con una dosis de 825 mg/m<sup>2</sup> junto a la radioterapia pélvica (50 Gy en 28 fracciones) y posteriormente dos ciclos de capecitabina oral a dosis de 1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días y 7 días de descanso, que se administraron al menos 15 días antes de la intervención. La cirugía se realizó a las 8 semanas de finalizar la RT. Aquellos pacientes con respuesta patológica completa (pCR) o persistencia focal de células tumorales en la pieza quirúrgica no recibieron tratamiento adicional tras la intervención; aquellos con infraestadificación, disminución del tamaño o enfermedad estable, recibieron quimioterapia adyuvante con fluoropirimidinas durante al menos 6 meses; los pacientes con afectación ganglionar patológica, se combinó dicho tratamiento con oxaliplatín.

Al completar el estudio, 50 pacientes fueron incluidos para evaluación de la respuesta, ya que uno de ellos falleció antes de intervenir por un infarto mesentérico. Tras el tratamiento combinado, 47 pacientes recibieron la capecitabina preoperatoria, y 45 (94%) los dos ciclos completos. 50 pacientes fueron intervenidos con exéresis total de



mesorrecto (TME), con preservación de esfínteres en el 80%. La pCR se evidenció en 9 pacientes (18%), disminución del número de ganglios (N) en 15 (30%), y disminución del T en 6 (12%). En 20 pacientes (40%), la enfermedad permaneció estable sin progresión. Tras una mediana de seguimiento de 43 meses desde la cirugía, 7 pacientes recidivaron: 1 recurrencia local, 3 a distancia, y 3 local y a distancia. A los 5 años de la cirugía, la probabilidad de estar libre de enfermedad fue del 85.4% (95% CI = 75.3-95.4%). El análisis de la supervivencia libre de enfermedad (DFS) a los 5 años no evidenció diferencias entre el grupo sin quimioterapia adyuvante (85,7%), el de adyuvancia en monoterapia con fluoropirimidinas (86,7%) y el de QT adyuvante conteniendo oxaliplatin (80,8%) (P=0.87). Dos pacientes fallecieron en ese mismo período.

Al evaluar la Toxicidad relacionada con el tratamiento, el 2% presentó diarrea de grado 3, 8% dermatitis de grado 3, 2% hipertransaminasemia de grado 3, y 2% síndrome mano-pie. En 8 pacientes hubo que retrasar la quimioterapia, en 8 pacientes hubo que modificar la dosis, y 1 no recibió la QT planificada. Se interrumpió la RT durante 2 o más días en 10 pacientes, por toxicidad Grado 3.

En cuanto a las complicaciones posquirúrgicas, se presentaron en 16 pacientes.

Según los autores, este régimen de tratamiento es bien tolerado y eficaz frente a otros tratamientos basados en capecitabina existentes.

El siguiente trabajo incluido en esta revisión, publicado en el año 2011 por el equipo del Dr. García Aguilar<sup>29</sup>, es un estudio prospectivo no randomizado multicéntrico, de fase II, en el que comparan pacientes a los que se les realiza QRT neoadyuvante y cirugía (TME) 6 semanas después (SG1), con pacientes a los que presentan evidencias de respuesta clínica tras la QRT y se les administran 2 ciclos de QT adicional realizando la cirugía (TME) de 3 a 5 semanas después (SG2). Ambos grupos fueron tratados con 5-fluorouracil (5-FU) 225/mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua durante 24 h, 7 días a la semana, durante la RT. Ésta última consistió en 50 Gy administrados en 25 sesiones. Los pacientes del SG2 fueron reevaluados 4 semanas tras completar la QRT: aquellos con progresión de la enfermedad o estabilización fueron intervenidos quirúrgicamente; aquellos pacientes con respuesta clínica parcial o completa recibieron 2 ciclos de mFOLFOX-6 (leucovorin racémico, LV), 200 o 400 mg/m<sup>2</sup> el día 1, y oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> en una infusión de 2 h



el día 1, seguido de un bolo de 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> el día 1 y una infusión de 46 h de 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup>. La cirugía (TME) se programó de 3 a 5 semanas tras el último ciclo de mFOLFOX-6. El uso de QT adyuvante no estaba establecido en el protocolo y se administró a criterio del responsable del tratamiento.

Se incluyeron 144 pacientes (70 SG1 y 74 SG2), aunque 4 de cada grupo fueron excluidos. La proporción de pacientes que completó la quimioterapia sensibilizante el protocolo fue similar en ambos grupos, aunque más pacientes del SG2 completaron la RT por protocolo frente al SG1. La dosis acumulativa de 5-FU sensibilizante y RT también fue mayor en el SG2. La proporción de pacientes que desarrolló toxicidad grado 3 durante la QRT fue similar entre ambos grupos: 15 (23%) de 66 pacientes en el SG1 y 11 de 70 (16%) en el SG2 (P=0.6822). 1 paciente falleció en el SG1 a las 4 semanas de la QRT por un infarto cardíaco y 1 del SG2 con EPOC falleció 4 semanas tras finalizar la QRT antes de empezar el tratamiento mFOLFOX-6.

De los 67 pacientes del SG2, 9 no recibieron la quimioterapia de consolidación (7 presentaron enfermedad estable en la reevaluación, 1 rechazó el tratamiento y 1 se consideró no candidato por los efectos adversos durante la fase de QRT). 55 pacientes recibieron tratamiento con mFOLFOX-6, de los que 1 paciente solo recibió 1 ciclo por toxicidad, y 1 recibió 3 ciclos. De los 67 pacientes que recibieron mFOLFOX-6, 5 pacientes (7%) presentaron toxicidad grado 3.

En cuanto a la resección quirúrgica, ambos grupos presentaron similar proporción de resecciones con preservación de esfínteres, y resección R0. La fibrosis pélvica fue mayor en el SG2 pero la dificultad quirúrgica fue similar. El SG2 presentó mayor tiempo operatorio y pérdida sanguínea.

En el estudio anatomopatológico, 6 de 60 (10%) pacientes del SG1 tuvieron enfermedad estable, mientras que ninguno del SG2 la presentó. La proporción de pacientes con respuesta patológica completa (pCR) fue mayor en el SG2 (25%) que en el SG1 (18%) aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística.

No hubo mortalidad perioperatoria en ambos grupos, y la proporción de pacientes con complicaciones postoperatorias fue similar en ambos grupos (24 of 60 (40%) en SG1, y 27 de 67 (40%) en SG2).



Con estos resultados los autores concluyen que añadir QT tras la QRT y extender el intervalo entre esta última y la cirugía es bien tolerado por la mayoría de los pacientes y puede proporcionar tasas de pCR mayores sin aumentar el riesgo de complicaciones quirúrgicas.

Posteriormente, Zhu et al., evaluaron los resultados en 42 pacientes al añadir un ciclo de capecitabina oral a las dos semanas de finalizar la QRT neoadyuvante (1000 mg/m<sup>2</sup>) dos veces al día durante 14 días, realizando la cirugía dos semanas después (6 semanas tras finalizar la QRT)<sup>30</sup>. En la QRT neoadyuvante se administró también capecitabina oral combinada con oxaliplatin a dosis de 625 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día de lunes a viernes. El oxaliplatin se administró semanalmente a 50 mg/m<sup>2</sup> durante las 4 semanas de RT.

Todos los pacientes fueron intervenidos realizándose TME, con posterior revisión por dos anatomopatólogos de la pieza quirúrgica. Independientemente del resultado de ésta, a todos los pacientes se indicó QT adyuvante con 6-8 ciclos de Xelox (oxaliplatin el día 1 a 130 mg/m<sup>2</sup> y capecitabina a 1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, desde el día 1 al 14, repitiendo este ciclo cada 21 días).

Aplicando este esquema de tratamiento, todos los pacientes recibieron la RT y la QT neoadyuvante planificada, así como la QT durante las semanas de descanso sin necesidad de ajuste de dosis. La mayoría de los efectos secundarios fueron moderados (grado 1 y 2), 2 pacientes presentaron toxicidad hematológica grado 3, 6 pacientes diarrea grado 3, y 11 pacientes toxicidad en la piel perianal. No se observaron toxicidades grado 4 ó 5.

De los 42 pacientes, 38 fueron intervenidos mientras que 4 rechazaron dicho tratamiento debido a regresión casi completa del tumor primario y alivio completo de los síntomas durante el tratamiento neoadyuvante. 35 pacientes presentaron resección R0 y en 15 se realizó cirugía con preservación de esfínteres. Como complicaciones quirúrgicas, 5 pacientes presentaron infección de la herida quirúrgica a las 2-3 semanas de la intervención, y no hubo dehiscencias anastomóticas ni abscesos. 6 pacientes presentaron respuesta patológica completa (pCR).



En cuanto a la toxicidad, el 4,7% presentó toxicidad hematológica grado 3, 14,3% toxicidad gastrointestinal grado 3, y el 26,2% toxicidad cutánea grado 3. No hubo toxicidad grado 4.

Durante los 26 meses de mediana de seguimiento del estudio, 3 pacientes presentaron recurrencia local, y 10 enfermedad metastásica a distancia. Fallecieron 9 pacientes por el cáncer de recto. De los 4 pacientes no intervenidos, 1 falleció por otra enfermedad a los 32 meses tras la QRT, y los otros 3 no presentaron evidencia de recidiva tumoral. La recurrencia local a los 3 años fue de 12,8%, la supervivencia libre de enfermedad del 57.4% y la supervivencia global del 66%.

Los autores destacan la eficacia de este tratamiento, con buena tolerancia y escasas complicaciones posquirúrgicas. Además, destacan la respuesta tumoral como un indicador precoz de buen pronóstico tumoral.

Poco después Gao et. al presentaron sus resultados preliminares tras analizar la “terapia sándwich” en neoadyuvancia, integrando quimioterapia de inducción, QRT y quimioterapia de consolidación<sup>31</sup>. Incluyeron 51 pacientes aunque 2 de ellos fueron excluidos antes de iniciar el tratamiento por presentar metástasis a distancia. El tratamiento de inducción consistió en un ciclo de Xelox estándar 3 semanas antes de la radioterapia (oxaliplatin, 130 mg/m<sup>2</sup> el primer día, junto capecitabina, 1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día los días 1 a 14). De forma concomitante a ésta, se administraron 2 ciclos de Xelox modificado (oxaliplatin, 100 mg/m<sup>2</sup> el primer día, y capecitabina, 1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) los días 1 a 14 y 21 a 34 de la RT (50 Gy durante 5 semanas). Una semana tras la finalización de la QRT recibían un ciclo de QT adicional con Xelox estándar. La cirugía basada en la TME se programó 6 a 8 semanas tras la RT. Los pacientes con resección R0 recibieron QT adyuvante con 4 ciclos de Xelox durante las semanas 3 a 8 posquirúrgicas (oxaliplatin el día 1 de cada ciclo a dosis de 130 mg/m<sup>2</sup>, y capecitabina diariamente a dosis de 2000 mg/m<sup>2</sup> durante 14 días cada 21 días).

La cirugía (TME) se realizó en 45 pacientes, con preservación de esfínteres en 33. En todos se realizó resección R0. 4 pacientes rechazaron la cirugía por respuesta clínica completa.



Al evaluar la toxicidad, todos los pacientes completaron la QT de inducción y QRT concurrente, mientras que 1 paciente no pudo finalizar la QT de consolidación por diarrea grado 3. 6 (12,2%) pacientes presentaron toxicidad hematológica grado 3-4, 4 (8,2%) diarrea grado 3, 1(2%) proctitis grado 3, 2 (4,1%) dermatitis grado 3, y 2 (4,1%) síndrome mano-pie.

No hubo mortalidad perioperatoria, y 5 (11,1%) pacientes presentaron complicaciones postoperatorias.

De los 45 pacientes a los que se realizó TME, 19 pacientes (42,2%) tuvieron pCR. No se evalúa supervivencia libre de enfermedad ni supervivencia global a los 3 años como en los estudios anteriores.

Los autores concluyen que esta modalidad de tratamiento es bien tolerada y con alta efectividad en cuanto a respuesta patológica y grado de regresión tumoral.

El mismo equipo presenta en otro estudio prospectivo en el que incluyen a 36 pacientes con cáncer rectal localmente avanzado<sup>32</sup>. En este caso no realizaron la técnica sándwich, eliminando la QT de inducción, y sí la QRT con dos ciclos de Xelox concomitante a la RT (46-50 Gy y un ciclo adicional de este tratamiento en el período de descanso. Los 36 pacientes completaron el tratamiento neoadyuvante planificado, aunque 2 de ellos no pudieron completar la QT adicional de inducción por toxicidad grado 3 (leucopenia y diarrea). 1 paciente (2,8%) presentó radiodermatitis grado 3, 1 (2,8%) toxicidad hematológica grado 3 y 1 (2,8%) diarrea grado 3. Todos los pacientes fueron intervenidos realizándose TME y preservación de esfínteres en 27 de ellos (75%). Se consiguió una resección R0 en todos ellos, en 1 paciente se detectó una metástasis hepática intraoperatoriamente la cual fue resecada en el mismo acto quirúrgico.

No hubo mortalidad perioperatoria; 7 pacientes (19,4%) desarrollaron complicaciones posquirúrgicas.

En cuanto al estudio anatomopatológico, 13 pacientes (36,1%) presentaron respuesta patológica completa (pCR), el 29% de los pacientes presentaban ganglios positivos. Al comparar el resultado posquirúrgico con el de estadificación, 29(80,6%) de



los pacientes tras la TME tuvieron algún tipo de infraestadificación tras el tratamiento neoadyuvante.

Los autores concluyen que esta modalidad es bien tolerada por los pacientes, y muy efectiva en términos de respuesta patológica completa y casi completa.

El grupo de García-Aguilar et al presenta posteriormente un nuevo estudio al respecto en el que esta vez se analizan 4 grupos secuenciales de pacientes<sup>33</sup>. Se trata de un ensayo fase II no randomizado multicéntrico, en el que se registraron 292 pacientes, aunque de los cuales sólo 259 (60 en el grupo 1, 67 en el grupo 2, 67 en el grupo 3, and 65 en el grupo 4) reunieron los criterios para el análisis.

Todos los pacientes recibieron QRT (fluorouracil 225 mg/m<sup>2</sup> al día en infusión continua durante la RT, 45-50 Gy durante 5 semanas). Los pacientes del G1 fueron programados para la cirugía (TME) 6-8 semanas tras la QRT. Los pacientes de los G2 a G4 recibieron 2, 4 o 6 ciclos de mFOLFOX6 respectivamente, entre la QRT y la TME. Cada ciclo de mFOLFOX6 consistió en leucovorin racémico 200 mg/m<sup>2</sup> o 400 mg/m<sup>2</sup> (a discreción del investigador), oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 2 h, fluorouracil en bolo 400 mg/m<sup>2</sup> el primer día, y una infusión de fluorouracil de 2400 mg/m<sup>2</sup> en 46 h.

Todos los grupos del estudio recibieron la QRT completa. La dosis acumulada de fluorouracilo en infusión continua, la de radiación acumulada y el número de interrupciones de la RT no planificadas fue similar en todos los grupos.

El intervalo desde la finalización de la QRT y la cirugía fue mayor con cada grupo de estudio, 8,5 semanas en el G1, 11.1 semanas en el G2, 15.4 semanas en el G3 y 19.3 semanas en el G4. La proporción de pacientes que completó la dosis planificada de mFOLFOX6 en G2 a G4 fue similar: 55 de 67 (82%) en el G2, 54 de 67 (81%) en el G3, y 50 de 65 (77%) en el G4 (p=0.50).

La proporción de pacientes con respuesta patológica completa (pCR) también aumentó en cada grupo de tratamiento: 11 (18%) de 60 en G1, 17 (25%) de 67 en G2, 20 (30%) de 67 en G3, y 25 (38%) of 65 en G4 (p=0.0036). Ningún paciente en los cuatro grupos de estudio presentó progresión del tumor primario durante el tratamiento. En el G1 5 (8%) de 60 pacientes presentaron estabilización de la enfermedad en el análisis



anatomopatológico, 1 en el G3 y 1 en el G4 aunque en estos dos últimos casos ninguno de ellos había recibido ningún ciclo de QT por toxicidad relacionada con la QRT. Todos los pacientes que recibieron QT de consolidación presentaron respuesta patológica parcial o completa del tumor primario.

68 (26%) de 259 pacientes experimentaron toxicidad grado 3 tras la QRT, y 6 (2%) de grado 4. No hubo muertes durante la QRT. La proporción de pacientes que presentó toxicidad durante el tratamiento con mFOLFOX6 aumentó desde el G2 al G4, la mayoría de ellos neutropenia y linfopenia. En G2, 2 (3%) de 67 pacientes tuvieron toxicidad grado 3, y 1 (1%) tuvo toxicidad grado 4. En G3 12 (18%) de 67 pacientes tuvieron toxicidad grado 3 y en G4 18 (28%) of 65 pacientes tuvieron eventos de grado 3 y 5 (8%) de grado 4.

En cuanto a la cirugía, la proporción de pacientes con resección R0 y preservación de esfínteres no fue estadísticamente significativa entre los cuatro grupos. El número de ganglios y pérdida sanguínea fue similar, aunque la fibrosis pélvica sí aumentó progresivamente en los grupos 2 a 4. Sin embargo, esto no se reflejó en una mayor dificultad técnica. No hubo mortalidad perioperatoria en ningún grupo, las complicaciones posquirúrgicas grado 3 o superiores no difirió de forma significativa entre los distintos grupos, las cuales fueron en su mayoría abscesos pélvicos y fuga anastomótica.

Al analizar las distintas variables, el grupo de estudio fue el único predictor significativo de respuesta patológica completa ( $p=0.048$ ): los pacientes del grupo 4 tenían mayor probabilidad de presentar respuesta patológica completa que los del grupo 1 (odds ratio 3.49, 95% CI 1.39-8.75;  $p=0.011$ ).

Un estudio más reciente, el Polish II también evaluó el papel de la QT neoadyuvante entre la RT y la cirugía<sup>34</sup>. Se trata de un ensayo fase III, multicéntrico, prospectivo y randomizado que compara la RT de ciclo corto (5x5 Gy) con QT de consolidación (3 ciclos de FOLFOX4) antes de la cirugía (Grupo A) con QRT preoperatoria de ciclo largo (50 Gy) concomitantemente con oxaliplatino y bolos de 5-FU y leucovorin (Grupo B). En el Grupo A, el primer ciclo de FOLFOX4 se planificó 1 semana tras acabar la RT, aunque debido a la aparición de toxicidad éste debe retrasarse hasta la recuperación. Aunque el segundo o tercer ciclo de FOLFOX4 se retrasen, el intervalo entre el primer y el último ciclo de QT debe limitarse a 7 semanas. Los pacientes del grupo B





recibieron 2 ciclos de 5 días de 5-fluorouracilo 325 mg/m<sup>2</sup>/día y leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup>/día en bolo via intravenosa durante la primera y quinta semanas de RT. Además, 5 infusiones de 1 día de oxaliplatín 50 mg/m<sup>2</sup> se administraron una vez a la semana los días 1, 8, 15, 22 y 29 de RT.

La resección quirúrgica se planificaba independientemente de la respuesta clínica del tumor.

El estudio incluyó 541 pacientes, que finalmente resultaron 515 para análisis (261 grupo A y 254 grupo B). La toxicidad preoperatoria fue inferior en el grupo A que en el grupo B (P=0.006). En el grupo A, la mayoría de toxicidad ocurrió durante la QT de consolidación. La toxicidad de la RT en el grupo de ciclo corto aparecía durante el período entre la RT y la QT más que durante la RT. En 8% pacientes dicha QT tuvo que retrasarse hasta que los síntomas de la RT cedieron. La adherencia al tratamiento fue superior en el grupo A y las reducciones y/o retrasos en la dosis de RT y/o QT por la toxicidad fue del 37% en el grupo A y del 34% en el grupo B (P=0.40). La tasa de fallecimientos por toxicidad fue del 2% en el grupo A y del 5% en el grupo B (P=0.09).

La resección R0 y las tasas de respuesta patológica completa fueron respectivamente, 77% versus 71%, P= 0.07, and 16% versus 12%, P=0.17. Los tumores no resecados fueron del 16% en el grupo A y del 19% en el grupo B. No hubo diferencias en las complicaciones posquirúrgicas.

La supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a los 3 años en el grupo A y el grupo B fue del 73% vs 65%, y 53% vs 52%. La incidencia acumulada a los 3 años de fallo local (no resección tumoral, resección R2 o recidiva tras resección R0-1) y la incidencia acumulada de metástasis a distancia fue respectivamente, de 22 % vs 21% y 30% vs 27%.

Por tanto, en este estudio no se observaron diferencias en eficacia local entre la RT de ciclo corto con QT de consolidación y la QRT de ciclo largo, aunque los autores concluyen que la mejor supervivencia global y menor perfil de toxicidad favorece al esquema de ciclo corto y QT de consolidación.



Aunque el estudio de Gao et. Al<sup>32</sup> no presentaba datos acerca de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, este año se publicaron los resultados a largo plazo del mismo<sup>35</sup>. Es un estudio retrospectivo aunque los datos se recogieron de forma prospectiva. En este caso el número de pacientes es 45, porque en el último año se incluyeron 9 pacientes en el estudio, y por tanto en el análisis. Todos los pacientes recibieron la dosis completa de RT neoadyuvante y la QT preoperatoria. En todos se realizó resección R0 aunque en este caso no se detallan las complicaciones postoperatorias; se observó infraestadificación tumoral en 32 (71.7%) pacientes y ganglionar en 24 (53.3%); la respuesta patológica completa fue 37,8%. 36 (80%) pacientes recibieron QT adyuvante y 34 (75.6%) pacientes recibieron más del 80% de la dosis planificada inicial.

Tras una mediana de seguimiento de 51 meses, 12 (26,7%) pacientes presentaron recurrencia local o metástasis a distancia, concretamente 4,4% recurrencia local y 24,4% de metástasis a distancia. La mediana de tiempo de recurrencia desde la cirugía fue de 15,7 meses. La mediana de la supervivencia libre de enfermedad no se alcanzó y la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años estimada fue del 75,5%.

En el momento del análisis, 6 (13.3%) pacientes habían fallecido de los cuales todos habían presentado recurrencia. La mediana de supervivencia global tampoco se alcanzó, y la supervivencia global a los 3 años estimada fue del 88,6%. El haber recibido QT adyuvante fue un predictor significativo de la supervivencia libre de enfermedad con un índice de riesgo de 0.24 (95% CI: 0.08-0.74).

En conclusión, este sistema de tratamiento es bien tolerado y tiene como resultado una excelente supervivencia a largo plazo.



Estudio	Año de publicación	Diseño	n	Régimen QRT	Régimen QT neoad.	QT ady.	Cumplimiento	Tasa de complicaciones postoperatorias %	Tasa de pCR %	Tasa de R0, %	DFS 3 años, %	OS (3 años), %
Zampino (28)	2009	Prospectivo, grupo único	51	QRT + Cape	Cape (2 ciclos)	s/ grado de respuesta patológica	100% QRT, 94% QTNeoad.	32	18	100	85 (5 años)	NR
García-Aguilar(29)	2011	Prospectivo, dos brazos	144	QRT +5-FU	Ninguno	No especificado, según criterio del investigador	83% QT, 82% RT	40	18	97	NR	NR
				QRT+5-FU	mFOLFOX6 (2 ciclos)		94% QT, 99% RT	40	25	96	NR	NR
Zhu(30)	2013	Fase 2, brazo único	42	QRT+CAPOX	Cape (1 ciclo)	CAPOX (6-8 ciclos)	100% RT+Cape 76% oxaliplatin	13	16	92	57	66
Gao(31) (sandwich régimen)	2014	Fase 2, brazo único	51	QRT+CAPOX	CAPOX preQRT, 1 ciclo postQRT	CAPOX (4 ciclos)	100% completó RT, 98% completó QT neoady.	11	42	100	NR	NR
Gao (32)	2014	Prospectivo, brazo único	36	QRT+CAPOX	CAPOX (1 ciclo)	No especificado	100% completó RT, 94% QT neoad.	19	36	100	NR	NR
García-Aguilar(33)	2015	Fase 2, no randomizado, 4 brazos	259	QRT (5-FU)	Ninguno	mFOLFOX6, 8 ciclos recomendado	NR	15 (Grado≥3)	18	98	NR	NR
				QRT (5-FU)	mFOLFOX6 (2 ciclos)	mFOLFOX6, 6 ciclos recomendado	82% completaron QT Neoady	6 (Grado≥3)	25	100	NR	NR
				QRT (5-FU)	mFOLFOX6 (4 ciclos)	mFOLFOX6, 4 ciclos recomendado	81% completaron QT Neoady	4 (Grado≥3)	30	96	NR	NR
				QRT (5-FU)	mFOLFOX6 (6 ciclos)	mFOLFOX6, 2 ciclos recomendado	77% completaron QT Neoady	9 (Grado≥3)	38	100	NR	NR
Buijko(34)	2016	Fase randomizado, dos brazos	515	RT (5x5Gy)	FOLFOX(3ciclos)	NR, a criterio del médico que realice tratamiento	63%RT+QTNeoady 72% oxaliplatin	29	16	77	53	73
				QRT (5FU-leucovorin-oxaliplatin)	NO		66%QRT 64%oxaliplatin	25	12	71	52	65
Tang(35)	2018	Retrospectivo, brazo único	45	QRT+CAPOX	CAPOX (1 ciclo)	XELOX (5 ciclos) XELOX (3 ciclos)+CAPE	100% RT y QT neoady	NR	37,8	100	75.5	88.6

Tabla 1 n: tamaño muestral; QRT: quimiorradioterapia; QT: Quimioterapia; Neoady: neoadyuvante; ady: adyuvante; pCR: respuesta patológica completa; R0: resección R0; DFS: supervivencia libre de enfermedad; OS: supervivencia global; Cape: capecitabina; NR: no reportado

## DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro análisis sugieren que la quimioterapia neoadyuvante administrada durante el intervalo entre la finalización de la quimiorradioterapia neoadyuvante y la cirugía, también llamada quimioterapia de consolidación, proporciona mejor control local y presenta un mayor grado de cumplimiento, ya que es mejor tolerada que la forma tradicional de administración en forma de quimioterapia adyuvante. En cuanto a los resultados a largo plazo disponibles, éstos no son muy homogéneos, aunque proporcionan un buen control de la enfermedad y supervivencia a largo plazo.

El abordaje tradicional en el que se administra la quimioterapia de forma adyuvante presenta serios problemas de cumplimiento: hasta el 27% de los pacientes con



cáncer de recto avanzado (LARC) con indicación de QT adyuvante no llegan a iniciar dicha adyuvancia<sup>16</sup> y menos del 50% de los pacientes reciben la dosis total planificada sin interrupciones o retrasos<sup>19</sup> debido a complicaciones postoperatorias, lenta recuperación posquirúrgica, interferencia con el cierre de la ileostomía temporal, o por rechazo del tratamiento. Este retraso en el inicio de la QT adyuvante tiene efectos sobre la enfermedad, ya que un retraso de 4 semanas en el tratamiento se correlaciona con un descenso del 14% en la supervivencia global<sup>36</sup>.

Así, desde hace ya algunos años se ha propuesto el adelantar dicha QT adyuvante y administrar un número determinado de ciclos en la fase prequirúrgica con el fin de incrementar la respuesta tumoral en el LARC<sup>37,38</sup>. Evitar la QT en el período postoperatorio podría reducir la toxicidad global. La administración precoz de la dosis completa del tratamiento sistémico con intención de eliminar la enfermedad metastásica microscópica, tiene el efecto potencial de disminuir el riesgo de progresión de la enfermedad durante el tratamiento, y mejorar los resultados de la enfermedad. La mayor regresión tumoral con la QT neoadyuvante podría suponer una mayor tasa de resección completa (R0). Además, posicionar la cirugía como el último paso del tratamiento permitiría el cierre de las ileostomías de protección más precozmente<sup>39</sup>.

Como ya hemos mencionado anteriormente, la estrategia de añadir dicha QT preoperatoria en la fase de inducción ha resultado insatisfactoria, mientras que la estrategia de QT de consolidación en el período de descanso ha sido menos investigada aunque los resultados van siendo prometedores. El equipo de Habr-Gama et al fueron los primeros en presentar los resultados aplicando esta estrategia en pacientes con LARC<sup>27</sup>. Aunque presentan tasas de respuesta clínica completa del 65% con dicho abordaje, fue excluido de nuestro análisis por no contemplar la TME en el protocolo de estudio y por tanto no se valora la pCR sino la respuesta clínica completa (cCR) como objetivo. Por otro lado, no sólo incluyen pacientes con LACR, estadio II y III, sino que también incluyen pacientes en estadio I, lo cual puede modificar los resultados al compararlos respecto a muestras de pacientes con estadios superiores.

En los estudios revisados, el grado de cumplimiento de la QT neoadyuvante es alto, con una mediana del 82% [63-98]. Al compararlo con los resultados en la QT adyuvante supone una mejora consistente, aunque si analizamos dicho cumplimiento



teniendo en cuenta el fármaco utilizado, cuando la neoadyuvancia incluye capecitabina dicho cumplimiento es muy superior que cuando se usa oxaliplatin, 97,2% [94-100] frente a 78,6% [64-94] respectivamente. Esto es comparable e incluso superior a los datos aportados en los estudios que analizan dicho cumplimiento en el periodo adyuvante<sup>16,36</sup>. Los estudios que comparan la capecitabina con su análogo intravenoso, el fluorouracil, arrojan resultados con una clara ventaja del primero en cuanto a perfil de toxicidad y por tanto el grado de cumplimiento con resultados oncológicos a medio plazo similares<sup>40,41</sup>. Aunque la ventaja de añadir oxaliplatin a la QRT convencional sigue siendo controvertida, hay datos que sugieren que podría mejorar la tasa de pCR y reducir la tasa de metástasis perioperatoria<sup>42</sup>. Al analizar la tasa de pCR en los estudios revisados, aquellos pacientes que habían recibido QT neoadyuvante presentaban tasas superiores a aquellos sin QT neoadyuvante, 28,3% frente a 16%, estando esta última en consonancia con los resultados de ensayos fase 3 con pacientes con LARC y similares esquemas de tratamiento QRT e intervalo desde QRT hasta cirugía<sup>43,44,45</sup>. Por otro lado, al comparar las tasas de pCR con mFOLFOX6 en el intervalo desde la QRT neoadyuvante hasta la cirugía con las modalidades de QT de inducción, éstas eran mayores en el primer caso; esto podría hacernos pensar en que dicho período de intervalo tiene una mayor contribución sobre la pCR que simplemente la administración del tratamiento. Para aclarar esta duda serán de gran ayuda los resultados del RAPIDO trial, que compara la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años en pacientes randomizados a RT de ciclo corto preoperatoria seguida de 6 ciclos de capecitabina y oxaliplatin (17 semanas) y TME con la QRT preoperatoria de ciclo largo tradicional y TME<sup>46</sup>.

Otro hallazgo es la alta tasa de pCR en el ensayo que realiza la “terapia sándwich”<sup>31</sup>, esto es, administrar la QT en la fase de inducción, durante la QRT y en la fase de descanso (QT de consolidación), la cual es superior a la de otras series que usan QRT convencional, QRT seguida de QT de consolidación o QT de inducción seguida de QRT. Esto podría deberse a la extensión de la QT a el período de descanso, que expone adicionalmente a las células tumorales a la QT<sup>27</sup>. Aunque el motivo inicial de administrar la QT durante dicho período de descanso es el evitar la progresión tumoral y proporcionar control sistémico, dichos resultados sugieren que dicho período de descanso podría tener impacto sobre el tumor primario. El administrar la QT durante las tres fases preoperatorias podría hacernos esperar una mayor tasa de toxicidades; sin embargo, éstas



fueron comparables a las de otras series que usan QRT convencional basada en 5-FU. Dichas toxicidades no impidieron que todos los pacientes completaran el tratamiento QT de inducción y durante la QRT, y sólo uno de ellos no pudo completarlo en la fase de consolidación por toxicidad grado III. Los autores contemplan una semana de descanso de QT durante la QRT, modificando la forma tradicional de administración, lo cual actúa en probable beneficio de la tolerancia a dicho tratamiento.

Por otro lado, la pCR es superior conforme aumenta el número de ciclos administrados en dicho período, según se muestra en el estudio de García-Aguilar, con una pCR del 38% en los pacientes con 6 ciclos de mFOLFOX6<sup>33</sup>. Esto también podría deberse a un mayor período de descanso, ya que la respuesta a la radiación en el cáncer de recto es tiempo-dependiente. Los hallazgos de varias series retrospectivas confirman que un intervalo mayor desde la QRT hasta la cirugía se asocia a mayor proporción de pacientes con pCR<sup>47,48</sup> contrariamente al temor preexistente de que retrasar la cirugía sería inseguro al retrasar la administración de la QT adyuvante, con el potencial aumento del riesgo de metástasis. Además, otro temor asociado al retraso de la cirugía es el potencial desarrollo de fibrosis pélvica que dificultaría la intervención quirúrgica y las complicaciones postoperatorias. En este estudio de García-Aguilar, aunque se confirma que la fibrosis pélvica aumentó con el número de ciclos de QT administrados y con el mayor tiempo de intervalo, ésta no se tradujo en mayor dificultad técnica intraoperatoria, ni en pérdida sanguínea ni en mayores complicaciones postoperatorias<sup>33</sup>.

Al analizar las complicaciones postoperatorias, no existe un incremento de éstas en aquellos pacientes que han recibido QT de consolidación y tampoco en aquellos en los que dicho período se ha alargado, como podría temerse de entrada con respecto a la QT adyuvante por el efecto de una mayor fibrosis, etc; esto viene a coincidir con los hallazgos de estudios previos en los que se evidencia que un intervalo menor desde la QRT neoadyuvante hasta la cirugía (en 1 semana) es un predictor independiente de fuga anastomótica y de complicaciones a nivel de herida perineal<sup>49</sup>.

En cuanto a los resultados a largo plazo disponibles, aunque escasos, son esperanzadores; el primero de los estudios<sup>28</sup> presenta una supervivencia libre de enfermedad a 3 años del 85,5%, aunque debido a la escasa muestra de pacientes (n=51) no podemos establecer conclusiones al respecto. El segundo estudio<sup>30</sup> tiene una



supervivencia libre de enfermedad a 3 años del 57% y una supervivencia global del 66% a 3 años, aunque si se valora solamente en aquellos pacientes con buena respuesta, asciende al 81,6% (frente al 16% en los pacientes con poca respuesta;  $P=0.000$ ) y al 83.9% (40% en pacientes con poca respuesta;  $P=0.007$ ) respectivamente. Aun así, este estudio únicamente administra 1 ciclo de capecitabina en dicho período de descanso, y la tasa de pCR obtenida es del 16%, lo cual podría ir en consonancia con los hallazgos de García-Aguilar<sup>33</sup> en cuyo estudio se obtiene una mayor pCR a medida que aumentan los ciclos de QT administrados en el período de intervalo y dicho período es mayor. El último de los estudios en presentar resultados de supervivencia y recurrencia es el de Tang et al<sup>35</sup>, con una supervivencia libre de enfermedad a 3 años estimada del 75% y una supervivencia global estimada a 3 años del 88,6%. Aunque estos resultados son superiores a los de otras series con el abordaje tradicional, se trata de un estudio retrospectivo, con escaso número de pacientes, y un único brazo, con lo que no tenemos los datos de un grupo control para confirmar dichos resultados.

Como limitaciones a nuestro estudio, la primera de ellas es el usar la respuesta patológica completa (pCR) como objetivo para considerar la eficacia. La pCR no se ha recomendado aún como un objetivo para la supervivencia a largo plazo en las guías actuales. No obstante, se ha demostrado que aquellos pacientes que presentan pCR ante la QRT tienen mejor pronóstico<sup>10</sup>, con lo cual el incrementar dicha tasa es un objetivo en el tratamiento, y por tanto la QRT neoadyuvante debe ir encaminada a tal fin.

Otra de nuestras limitaciones es el bajo tamaño muestral de la mayoría de los estudios revisados, que les confiere escasa potencia estadística. No obstante, la mayoría se trata de estudios prospectivos, y en el único estudio retrospectivo, la recogida de datos y el diseño inicial se hizo de forma prospectiva, aunque no los datos sobre supervivencia y recurrencia local o metastásica. Por otro lado, destacar que tampoco el tipo de quimioterápico usado ni el régimen de radioterapia, ha sido el mismo en los estudios analizados, lo cual les confiere escasa homogeneidad a la hora de establecer conclusiones acerca de un determinado quimioterápico o tratamiento neoadyuvante. Sí hay uniformidad en cuanto al tratamiento quirúrgico realizado (exéresis mesorrectal total) y en todos se ha analizado la respuesta patológica completa, no la respuesta clínica, porque



pensamos que por el momento es la manera más fiable de evaluar el grado de respuesta tumoral y por tanto el efecto del tratamiento realizado.

Lo que sí ha sido homogéneo es la clasificación de las distintas toxicidades presentadas según la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), los criterios para considerar una resección R0 y una respuesta patológica completa, que son los objetivos principales y secundarios de nuestro análisis, lo que confiere validez a los resultados.

## CONCLUSIONES

Añadir la quimioterapia tras la QRT y extender el período de intervalo entre la QRT y la cirugía se ha mostrado seguro para los pacientes y puede conducir a una mayor tasa de pCR sin aumentar las complicaciones quirúrgicas.

La respuesta tumoral a la quimiorradioterapia (QRT) está fuertemente influenciada por el tiempo, y en aquellos pacientes sobre los que se va a realizar una exéresis total mesorrectal tras la misma, la proporción de tumores con respuesta patológica completa (pCR) aumenta con el tiempo de intervalo entre la QRT y la cirugía.

La administración de la quimioterapia sistémica antes de la cirugía, en lugar de tras la misma, proporciona una mayor respuesta tumoral sin retrasar el tratamiento de la potencial enfermedad micrometastásica. Dicha respuesta es mejor en aquellos tratamientos intensificados respecto a los de ciclo único, y con combinaciones de fármacos frente a monoterapia.

Si puede aumentarse dicha tasa de pCR, además de conseguir un mejor pronóstico, una mayor proporción de pacientes con LARC podrían seleccionarse para abordajes quirúrgicos menos invasivos o para el “watch and wait”.

Se necesitan estudios con mayor tamaño muestral y seguimiento para determinar el verdadero papel de esta estrategia en el control local y supervivencia a largo plazo.

Los futuros resultados del ensayo RAPIDO que compara la supervivencia libre de enfermedad a 3 años en pacientes randomizados a RT ciclo corto preoperatoria seguido de





6 ciclos de capecitabina y oxaliplatin y TME frente a la tradicional QRT preoperatoria y TME, ayudarán a dilucidar el papel del período de descanso sobre la respuesta tumoral.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013 [cited 2018 Nov 28];49:1374-403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>
2. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2018 Nov 30];19:799-825. Available from: <http://redecana.org/es/index.cfm>
3. Cercek A, Campbell ;, Roxburgh SD, Strombom P, Smith ; J Joshua, Temple LKF, et al. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer Invited Commentary Supplemental content Downloaded From: by a Biblioteca Virtual de Ciencias de la Salud de Castilla La Mancha User on 11/27/2018. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 30];4(6):180071. Available from: [https://bvsspa.gtbib.net/sod/usu/BV-SSPA/documentos/%21CRISTINA.TOR1\\_%21%21BV-SSPA-CA\\_13813177\\_2236794\\_473.pdf](https://bvsspa.gtbib.net/sod/usu/BV-SSPA/documentos/%21CRISTINA.TOR1_%21%21BV-SSPA-CA_13813177_2236794_473.pdf)
4. Hoerske C, Weber K, Goehl J, Hohenberger W, Merkel S. Long-term outcomes and quality of life after rectal carcinoma surgery. *Br J Surg* [Internet]. 2010 Aug [cited 2018 Nov 30];97(8):1295-303. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.7105>
5. Wibe A, Moller B NJ et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer: implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:857-866.
6. Birbeck KF, Macklin CP TN et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2002;235:449-57.



7. Improved Survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med.* 1997;336:980-7.
8. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet (London, England).* 2009;373:811-20.
9. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *New Engl J Med.* 2004;351:1731-1740.
10. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ 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.
11. Sauer R, Liersch T, Merkel S et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012;30(1926-1933.).
12. Cercek A, Goodman K, C CH et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12:513-9.
13. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 2007;25:2198-204.
14. Andre T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:3109-3116.
15. Ludmir EB, Palta M, Willett CG, Czito BG. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: An emerging option. *Cancer.* 2017;123(9):1497-506.
16. Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:1114-23.



17. Collette L, Bosset JF, den Dulk M et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:4379-86.
18. Bosset JF, Calais G, Mineur L et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol.* 2014;15:184-90.
19. Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V et al. No benefit of adjuvant fluorouracil leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol.* 2014;113:223-9.
20. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neo-adjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol.* 2014;25:1356-62.
21. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2015;26:696-701.
22. Bujko K, Glimelius B, Valentini V, Michalski W SM. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: a meta-analysis of randomized trials comparing surgery 6 a fluoropyrimidine and surgery 1 a fluoropyrimidine 6 oxaliplatin. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:713-23.
23. Palta M, Czito BG WC. Colorectal cancer: adjuvant chemotherapy for rectal cancer, an unresolved issue. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11:182-4.
24. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, Oates JR, Brown G, Wotherspoon A, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol*



[Internet]. 2010 [cited 2018 Nov 23];11:241-8. Available from: [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology)

25. Chau I, Brown G, Cunningham D, Tait D, Wotherspoon A, Norman AR, et al. Neoadjuvant Capecitabine and Oxaliplatin Followed by Synchronous Chemoradiation and Total Mesorectal Excision in Magnetic Resonance Imaging-Defined Poor-Risk Rectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 [cited 2018 Dec 4];24:668-74. Available from: [www.jco.org](http://www.jco.org)

26. Chua YJ CD. Emerging therapies for rectal cancer. *Color Dis*. 2006;8 (Suppl 3):18-20.

27. Habr-Gama A, Perez RO, Sabbaga J, Nadalin W, São Julião GP, Gama-Rodrigues J. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: Results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(12):1927-34.

28. Zampino MG, Magni E, Leonardi MC, Petazzi E, Santoro L, Luca F, et al. CAPECITABINE INITIALLY CONCOMITANT TO RADIOTHERAPY THEN PERIOPERATIVELY ADMINISTERED IN LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER. *Radiat Oncol Biol* [Internet]. 2009 [cited 2018 Dec 10];75:421-7. Available from: [https://ac.els-cdn.com/S0360301608036912/1-s2.0-S0360301608036912-main.pdf?\\_tid=ac30b40f-0a97-478d-a675-f5e4c0b8c870&acdnat=1544457196\\_0176b07e1b32d018caa187c624c1666c](https://ac.els-cdn.com/S0360301608036912/1-s2.0-S0360301608036912-main.pdf?_tid=ac30b40f-0a97-478d-a675-f5e4c0b8c870&acdnat=1544457196_0176b07e1b32d018caa187c624c1666c)

29. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, Bergsland EK, Chu P, Krieg RM. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: Preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg*. 2011;254(1):97-102.

30. Zhu J, Gu W, Lian P, Sheng W, Cai G, Shi D, et al. A phase II trial of neoadjuvant IMRT-based chemoradiotherapy followed by one cycle of capecitabine for stage II/III rectal adenocarcinoma [Internet]. 2013 [cited 2018 Dec 10]. Available from: <http://www.ro-journal.com/content/8/1/130>

31. Gao Y-H, Lin J-Z, An X, Luo J-L, Cai M-Y, Cai P-Q, et al. Clinical Investigation Neoadjuvant Sandwich Treatment With Oxaliplatin and Capecitabine



Administered Prior to, Concurrently With, and Following Radiation Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Prospective Phase 2 Trial Radiation Oncology. *Radiat Oncol Biol* [Internet]. 2014 [cited 2018 Dec 10];90(5):1153-60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.021>

32. Gao Y-H, Zhang X, An X, Gao Y-H, Zhang · X, An · X, et al. Oxaliplatin and capecitabine concomitant with neoadjuvant radiotherapy and extended to the resting period in high risk locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol* [Internet]. 2014 [cited 2018 Dec 10];190:158-64. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00066-013-0500-5.pdf>

33. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, Marcet JE, Cataldo PA, Varma MG, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: A multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015;16(8):957-66. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00004-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00004-2)

34. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Kryn J, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Dec 10];27:834-42. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-abstract/27/5/834/2769824>

35. Tang J, Wu X, Bai Y, Gao Y, Jiang W, Kong L, et al. Long-Term Outcome of Oxaliplatin and Capecitabine (XELOX) Concomitant with Neoadjuvant Radiotherapy and Extended to the Resting Period in High Risk Locally Advanced Rectal Cancer. *J Cancer* [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 10];9(8):1365-70. Available from: <http://www.jcancer.org>

36. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ et al: Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2335-42.

37. Maré Chal R, Vos B, Polus M, Delaunoit T, Peeters M, Demetter P, et al. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study. *Ann Oncol*



[Internet]. 2012 [cited 2018 Nov 23];23:1525-30. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-abstract/23/6/1525/168502>

38. Schou J V., Larsen FO, Rasch L, Linnemann D, Langhoff J, Høgdall E, et al. Induction chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin followed by chemoradiotherapy before total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol.* 2012;

39. Gollins S S-MD. Neoadjuvant treatment strategies for locally advanced rectal cancer. *col (R Coll Radiol).* 2016;28(146-151).

40. Hofheinz RD, Wenz F, Post S et al. Chemo- radiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(579-588).

41. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW E, Al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: Surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol.* 2014;(32):1927-34.

42. An X, Lin X, Wang FH et al. Short term results of neoadjuvant chemoradiotherapy with fluoropyrimidine alone or in combination with oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: a meta analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49:843-51.

43. Aschele C, Cionini L, Lonardi S et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:2773-80.

44. Rödel C, Liersch T, Becker H et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. 2012; 13: *Lancet Oncol.* 2012;13:679-87.

45. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end



points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol.* 2014;32:1927-34.

46. Nilsson PJ, van Etten B, Hospers GAP, Pahlman L, van de Velde CJH, Beets-Tan RGH, et al. Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer - the RAPIDO trial. *BMC Cancer.* 2013;13.

47. Zeng W-G, Zhou Z-X, Liang J-W et al. Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer on surgical and oncologic outcome. *J Surg Oncol.* 2014;110:463-67.

48. Calvo FA, Morillo V, Santos M et al. Interval between neoadjuvant treatment and definitive surgery in locally advanced rectal cancer: impact on response and oncologic outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140:1651-60.

49. Kerr SF, Norton S G-JR. Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer may reduce postoperative morbidity without compromising prognosis. *Br JSurg.* 2008;95(12):1534-1540.