



Revisión cáncer de recto:

Nuevo estándar en cáncer de recto localmente avanzado

Comentario: Dr. Sebastian Sole

Radiooncólogo, Clínica IRAM, Universidad Diego Portales

Sabemos desde 1985 cuando se publicó el estudio del GTSG (explicar la sigla la primera vez que se usa) en el NEJM, que para el cáncer de recto localmente avanzado la cirugía sola no es suficiente(1). En este estudio se demostró un claro beneficio de agregar Radioterapia (RT) concomitante a quimioterapia por 5 semanas (RTQT larga) posterior a la cirugía (adyuvante). En Suecia ya se hacía tratamiento con RT de manera pre-operatoria o neo-adyuvante y es así como en 1997 publican un estudio que randomiza cirugía sola versus RT corta y cirugía inmediata. Los pacientes que recibieron RT tuvieron mejor control local y mejor supervivencia global(2). Falta agregar acá que el beneficio en supervivencia de la RT se pierde al realizar la resección mesorrectal total, estándar actual.

Habiendo 2 estudios randomizados que mostraban beneficio de tratamientos agregados a la cirugía, tanto RT corta neo-adyuvante como RTQT larga adyuvante, no estaba claro si era mejor hacer este tratamiento antes o después de la resección. El 2004 se publica el estudio de Sauer donde se demuestra que el tratamiento con RTQT larga en 5-6 semanas es mejor cuando se hace de manera neo-adyuvante versus adyuvante ya que tiene mejor control local y es mejor tolerado(3). Se establece entonces que el tratamiento neo-adyuvante es el estándar.

¿Cuál es entonces el mejor tratamiento neo-adyuvante? ¿RTQT concomitante en 5 semanas (dosis 50-50,4 Gy en 25-28 fracciones en 5-5,5 semanas) o RT corta (25 Gy en 5 fracciones en 1 semana)? Se hicieron 2 estudios randomizados al respecto, el estudio Polaco y el estudio del grupo colaborativo TROG(4,5). Ambos estudios muestran que no hay diferencia entre los tratamientos neo-adyuvantes en supervivencia, control local o a distancia, de manera que se establecen ambos como opciones de tratamiento. Sin embargo la RTQT larga obtuvo mejor respuesta patológica completa que RT corta, pero esta última fue mejor tolerada.

Parece contra-intuitivo que un tratamiento de RT corta con 25 Gy sea equivalente a uno de RTQT concomitante con el doble de la dosis. Pero al analizar esto desde el punto radiobiológico estas dosis son equivalentes porque los 25 Gy se dan en dosis de 5 Gy por sesión versus 1,8-2 Gy por sesión para RTQT concomitante. Además el tratamiento se completa en solo 1 semana versus 5-5,5 semanas. El tratamiento en 1 semana equivale a una dosis de 35,7 Gy mientras RTQT larga equivale a 34,4 Gy si uno usa el modelo lineal cuadrático y considera la variable tiempo total de tratamiento(6).

Esto fue estudiado clínicamente en el estudio Estocolmo III que comparó RT larga en 5 semanas, sin quimioterapia concomitante, versus RT corta, ambos tratamientos neo-adyuvantes con una espera de 4 a 8 semanas previo a la cirugía. Los resultados de la anatomía patológica confirman los cálculos de la radiobiología.



La respuesta patológica completa fue mejor en la rama de RT corta llegando a 10,4% versus solo 2,2% para la rama de Radioterapia larga(7). El mismo estudio compara RT corta con cirugía inmediata versus diferida (semana siguiente versus espera de 4 a 8 semanas) y muestra que los resultados oncológicos son similares, pero hacer una espera permite tener menos complicaciones quirúrgicas y post-operatorias y mayor pCR(8). Los autores recomiendan hacer un delay previo a la resección(9) y agregan que esta espera abre un ventana de tiempo para poder dar tratamiento sistémico efectivo precozmente en el curso del tratamiento que logre prevenir el desarrollo de metástasis a distancia. Esto es muy relevante porque los estudios randomizados consistentemente muestran una incidencia de metástasis a distancia de alrededor de un 30% en los pacientes que son tratados de cáncer de recto localmente avanzado(9).

El nuevo paradigma es adelantar el tratamiento sistémico útil con QT basada en oxaliplatino (OXA) para poder prevenir el desarrollo de metástasis a distancia. En ese sentido el ideal es poder hacer todo el tratamiento (QT y RT) de manera neo-adyuvante. Este concepto es conocido como tratamiento neo-adyuvante total (TNT). El objetivo principal de esto es prevenir las metástasis a distancia indicándole al paciente precozmente el uso de tratamiento sistémico efectivo. Otros beneficios de TNT son una mejor respuesta local que se puede traducir en mejor respuesta clínica y patológica completa, mejor tolerancia y adherencia al tratamiento sistémico y un menor tiempo total de tratamiento completo con una resolución más temprana de la ostomía. De hecho este último punto fue demostrado en un estudio presentado en ASCO GI 2019 en pacientes que recibieron TNT con RT corta y QT con OXA(10). El 2016 se presentó en ASTRO el estudio STELLAR que comparó RT corta seguido de QT con OXA por 4 ciclos versus RTQT concomitante como tratamiento neo-adyuvante. Luego de la cirugía en ambas ramas se recomendó QT con OXA, 2 ciclos en la rama de RT corta y 6 ciclos en la rama de RTQT concomitante. La rama experimental de RT corta seguida de QT fue superior en respuesta patológica completa, la que se obtuvo en un 25,7% de los casos versus sólo en 7,9% de los casos en la rama de RTQT concomitante. También hubo un beneficio en respuesta clínica completa de 11,7% en la rama experimental versus 0% en la rama control(11). Estos datos preliminares se actualizaron en ESMO 2018 manteniéndose el beneficio en respuesta patológica completa para la rama de RT corta seguida de QT que resultó ser 26,2% versus 5,3% para RTQT concomitante(12).

El 2016 se publica el estudio Polaco II que compara RT corta seguida de QT basada en OXA versus RTQT concomitante basada en OXA en pacientes con tumores cT4 o cT3 fijos. En este estudio hubo un 56% de pacientes con tumores localizados en recto bajo. La supervivencia global a 3 años fue superior en la rama de RT corta con 73% versus 65% para la rama de RTQT concomitante(13). La actualización de este estudio con 7 años de seguimiento muestra una mediana de supervivencia global de 89 meses para la rama de RT corta versus 81 meses para la rama de RTQT concomitante, sin diferencia estadística(14). En esta segunda publicación se muestra que solo el 70% de los pacientes de ambas ramas recibió OXA debido a que durante el curso del estudio aparecieron otros estudios que mostraron mayor toxicidad con RTQT concomitante con OXA. Esta podría ser la causa de que el beneficio mostrado inicialmente, cuando la mayoría de los pacientes randomizados habían recibido OXA, se haya perdido cuando un porcentaje importante de pacientes que ingresó con posterioridad cambiaron a tratamiento sin OXA.



En este nuevo escenario se pierde el beneficio de la rama de RT corta seguida de QT basada en OXA de comenzar precozmente tratamiento sistémico efectivo durante la evolución de la enfermedad que pueda prevenir el desarrollo de metástasis. Es importante notar que la RTQT concomitante no fue superior a la RT corta en ningún resultado, pero la toxicidad aguda fue menor para RT corta ($p=0,006$). Frente a tratamientos equivalentes en resultado oncológico parece lógico optar por el tratamiento de menor toxicidad, que en este caso fue la RT corta.

En un centro oncológico privado de Santiago, Chile comenzamos TNT el 2015 con RT corta seguido de 4 ciclos de FOLFOX por 2 meses(15). A la fecha llevamos 58 pacientes con resultado de anatomía patológica. Un 77,5% tenía tumores cT3 o cT4 y un 86,2% fue catalogado como N+. Un 82,7% de los pacientes fueron etapificados con tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis y un 62% con resonancia magnética de pelvis. Se obtuvo respuesta patológica completa en un 22,4% de los pacientes y un 65,5% de los pacientes tuvieron un downstage de etapa III a una etapa menor (etapa II, I o 0). Si esto se compara con el estudio de Sauer de RTQT concomitante, ellos tuvieron un 8% de respuesta patológica completa y un 15% de downstage.

En ASCO 2020 se presentaron los resultados del estudio RAPIDO que randomizó pacientes con criterios de alto riesgo de falla según resonancia magnética a TNT con RT corta seguida de QT con OXA por 18 semanas y luego cirugía contra RTQT larga luego cirugía y luego 24 semanas de QT basada en OXA. La rama de TNT fue bien tolerada con los siguientes efectos adversos G3+: diarrea en un 17,6% y desórdenes vasculares en 8,5%, todo el resto bajo 5%. El objetivo primario fue la falla relacionada a tratamiento que fue un 23,7% en TNT versus un 30,4% en la rama control ($p=0,019$). La respuesta patológica completa se duplicó en TNT llegando a un 28,4% versus un 14,3% ($p<0,001$) y las metástasis a distancia se presentaron en un 20% de los pacientes de la rama de TNT versus un 26,8% de los pacientes de la rama de RTQT concomitante ($p=0,005$). Cabe destacar que estos resultados fueron en una población de pacientes con mayor riesgo de recidiva; con enfermedad cT4 en un 31,8%, N2 en 65,4% y compromiso de la fascia mesorrectal en 61,7%(16).

También se presentó el estudio PRODIGE23 donde se randomizó a TNT con FOLFIRINOX por 3 meses luego RTQT concomitante luego resección mesorrectal total (TME) y luego QT con FOLFOX o capecitabina por 3 meses versus una rama control con RTQT concomitante luego TME y luego QT con FOLFOX o capecitabina adyuvante por 6 meses(17). Es importante notar que en la re-etapificación previo a la cirugía un 4,7% de los pacientes de la rama control se hicieron metastásicos versus un 1% de la rama experimental ($p=0,03$). Esto refuerza el hecho de que el abordaje clásico de comenzar tratamiento con RTQT concomitante no previene el desarrollo de enfermedad a distancia y por eso debemos dejar de tratar a los pacientes de esta forma y cambiar el paradigma hacia TNT. Los eventos adversos G3+ sólo en la adyuvancia fueron para la rama de TNT de un 44,4%. Esto parece un poco alto considerando que este dato no considera los efectos adversos de otras etapas del tratamiento (neo-adyuvancia) y además que solo el 70,6% pudo recibir tratamiento adyuvante y de éstos solo un 80,4% completó todos los ciclos. Esto equivale a sólo el 56,7% de los pacientes randomizados a TNT. A pesar de lo anterior TNT demostró tener mejor sobrevida libre de enfermedad a 3 años siendo 75,7% versus 68,5% ($p=0,034$) y mejor sobrevida libre de metástasis a 3 años siendo 78,8% versus 71,7% ($p=0,017$).



El otro estudio que se presentó en ASCO 2020 es el estudio OPRA de preservación de órgano(18). Pacientes con cáncer de recto de mejor pronóstico que en los estudios RAPIDO y PRODIGE23, con etapa II o III se randomizaron a RTQT concomitante y luego QT basada en OXA por 4 meses versus QT basada en OXA por 4 meses y luego RTQT concomitante. Luego los pacientes se re-etapificaron y si habían logrado respuesta clínica entraban a un protocolo de seguimiento activo. Los que no tuvieron respuesta fueron a TME. Con 2,2 años de mediana de seguimiento la sobrevida libre de cirugía a 3 años fue mejor para la rama que comenzó con RT ($p=0,007$). La toxicidad G3+ se produjo en 45,5-49% de los pacientes. El autor concluye que se requiere mayor seguimiento, pero que la preservación de recto podría ser una alternativa segura en algunos pacientes.

Considerando la evidencia histórica y la nueva evidencia disponible el nuevo tratamiento estándar para cáncer de recto localmente avanzado debiera ser TNT en paciente en condición de tolerar la toxicidad ya que muestra mejores resultados que la RTQT concomitante en al menos 2 estudios randomizados. Dentro de las opciones de TNT la que obtuvo mejores resultados es la RT corta seguida de QT basada en OXA por 18 semanas siguiendo el protocolo del estudio RAPIDO, a pesar de que los pacientes incluidos tenían peor pronóstico (enfermedad cT4 31,8% en RAPIDO versus 17,8% en PRODIGE23) con perfil de toxicidad que parece ser menor.

Referencias:

1. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1985;312(23):1465-1472. doi:10.1056/NEJM198506063122301
2. Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark B, Dahlberg M, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer [published correction appears in *N Engl J Med* 1997 May 22;336(21):1539]. *N Engl J Med.* 1997;336(14):980-987. doi:10.1056/NEJM199704033361402
3. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1731-1740. doi:10.1056/NEJMoa040694
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(10):1215-1223. doi:10.1002/bjs.5506
5. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, 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 [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2013 Jan 20;31(3):399]. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3827-3833. doi:10.1200/JCO.2012.42.9597
6. Guckenberger M, Wulf J, Thalheimer A, et al. Prospective phase II study of preoperative short-course radiotherapy for rectal cancer with twice daily fractions of 2.9 Gy to a total dose of 29 Gy--long-term results. *Radiat Oncol.* 2009;4:67. Published 2009 Dec 21. doi:10.1186/1748-717X-4-67
7. Erlandsson J, Lörin E, Ahlberg M, et al. Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer - Results from the randomised Stockholm III trial. *Radiother Oncol.* 2019;135:178-186. doi:10.1016/j.radonc.2019.03.016
8. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):336-346. doi:10.1016/S1470-2045(17)30086-4
9. 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(16):1926-1933. doi:10.1200/JCO.2011.40.1836
10. William Chapman, Hyun Kim, Philip Bauer, et al. Total neoadjuvant therapy with short course radiation compared to concurrent chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2019 37:4_suppl, 486-486
11. Tang Y, Jin J, Li S, et al. The Initial Results for a Phase 3 Study of Short-Term Versus Long-Term Chemoradiation Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR Trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(2), S108-S109
12. J. Jin, Y. Tang, S. Liu, et al. Short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR): a planned interim analysis. *Ann Oncol.* 2018;29 (suppl_8): viii150-viii204. 10.1093/annonc/mdy281
13. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol.* 2016;27(5):834-842. doi:10.1093/annonc/mdw062
14. Cisel B, Pietrzak L, Michalski W, et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1298-1303. doi:10.1093/annonc/mdz186
15. Gabler C, Solé S, et al. Resultados de Clínica IRAM en tratamiento de cáncer de recto localmente avanzado tratado con TNT con Radioterapia corta seguido de quimioterapia con FOLFOX. Datos no publicados, presentado en ASTRO 2019.
16. Geke Hospers, Renu R. Bahadoer, Esmee A. Dijkstra, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:15_suppl, 4006-4006
17. Thierry Conroy, Najib Lamfichekh, Pierre-Luc Etienne, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:15_suppl, 4007-4007
18. Julio Garcia-Aguilar, Sujata Patil, Jin K. Kim, et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:15_suppl, 4008-4008