

# CAPÍTULO 3

## Racionalidad de la neoadyuvancia

Como ya fue descripto, en 1990 el consenso del Instituto Nacional del Cáncer en EEUU dejó establecido que la QT y la RT combinadas postoperatorias mejoran el control local y la sobrevida en los estadios II y III y deben ser recomendados.

Simultáneamente, en Europa, el EORTC publica una serie de 341 pacientes operados con intento curativo en la que el agregado de radioterapia con 34,5 Gy preoperatorios permitió reducir significativamente las recaídas locales, aunque sin cambios en la sobrevida global a 5 años70 (Tabla 2).

Algunos años después, el *Swedish Rectal Cancer Trial* muestra en 1168 pacientes como un esquema de radioterapia de curso corto y cirugía luego de una semana, permitió no solo reducir en forma significativa, las recidivas locales sino también mejorar la sobrevida a 5 años. Este es el primer estudio que muestra alguna influencia de la radioterapia no solo en términos del control local, sino también en la sobrevida, pero cabe mencionar que esta experiencia fue efectuada en una etapa previa a la difusión de la técnica de ETM en ese país (Tabla 3).<sup>217</sup>

En EEUU, el grupo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) publica una serie de 32 pacientes con tumores en estadio T3 a los que someten a un esquema preoperatorio de 5040 cGy asociado a quimioterapia con 5FU y LV.<sup>76,151</sup> Luego de un breve seguimiento de 22 meses no constatan recaídas locales, pero lo interesante es que se preserva el esfínter en 85 % de los casos y que en un 9 % de los especímenes no se hallan restos del tumor en el examen microscópico.

Algunos años después, este mismo grupo publica una serie de 297 pacientes con tumores T3-T4 o N1 ubicadas hasta 15 cm del margen anal tratados con 1900 a 5040 cGy + 5FU seguidos de cirugía a las 6 semanas.<sup>79</sup> Con un seguimiento promedio de 44 meses obtuvieron un 4 % de recidivas locales (Tabla 4).

Es así como en forma paralela se desarrollan en Europa y Estados Unidos dos esquemas diferentes de aplicación del tratamiento neoadyuvante, fundamentalmente basados en la aplicación de RT. Mientras que en Europa el protocolo más adoptado consiste en la indicación de una dosis de 2500 cGy repartidos en 5 días seguida de la cirugía luego de un plazo de 5 a 14 días, conocido como esquema de “curso corto”, en EEUU se difundió el llamado esquema de “curso largo” consistente en una dosis total

TABLA 2: CIRUGÍA SOLA VS. CIRUGÍA + RT PREOPERATORIA

	RT + Cirugía	Cirugía	p
Recaídas locales	15 %	30 %	0,003
Sobrevida global (5 años)	69,10 %	59,10 %	0,08

TABLA 3: CIRUGÍA SOLA VS. CIRUGÍA + RT PREOPERATORIA (SWEDISH RECTAL CANCER TRIAL)

	RT + Cirugía	Cirugía	p
Recaídas locales	11 %	27 %	0,001
Sobrevida global (5 años)	58 %	48 %	0,04

TABLA 4: QRT PREOPERATORIA. EXPERIENCIA DEL MSKCC

Tipo de recaída	N
Solo local	7 (2 %)
Local y a distancia	5 (2 %)
Solo a distancia	55 (19 %)
Total	67 (23 %)

de 5040 cGy administradas en fracciones diarias de 1,8 a 2 Gy durante un periodo de alrededor de 5 semanas, asociada a QT basada en fluoropirimidinas con el objetivo de incrementar la radiosensibilidad, seguida del tratamiento quirúrgico luego de un plazo no menor a las 4 semanas.

Ante la difusión de estas dos corrientes de tratamiento, ambas opuestas al concepto de RT o QRT adyuvantes (postoperatorias), surge una controversia acerca de la oportunidad en la que debe aplicarse el tratamiento de RT o QRT.

El cuadro siguiente resume las ventajas y desventajas de la aplicación de radioterapia en forma preoperatoria o postoperatoria (Tabla 5).

Esta controversia parece haber llegado a su fin con la publicación en 2004 en el *New England Journal of Medicine* del estudio conducido por Sauer, conocido como Ger-

TABLA 5: VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA RT PRE Y POSTOPERATORIA

	Ventajas	Desventajas
Preop.	<p>Tejidos más oxigenados.</p> <p>Menor posibilidad de diseminación tumoral intraoperatoria.</p> <p>Menor toxicidad sobre ID y anastomosis.</p> <p><i>Downstaging</i> y conservación esfinteriana.</p> <p>Mayor control local.</p> <p>El grado de respuesta puede predecir la sobrevida.</p> <p>Se evita el retraso del tratamiento ante complicaciones quirúrgicas.</p> <p>Mejores resultados funcionales al no irradiarse el colon a anastomosar.</p>	<p>Sobret ratamiento (Rol de la RMAR).</p> <p>Desaparición de MTS (QRT)."</p>
Postop.	<p>Se realiza luego de la estadificación patológica.</p>	<p>Retraso o imposibilidad ante complicaciones postoperatorias.</p> <p>Irradiación de anastomosis.</p> <p>Menor preservación esfinteriana.</p>

man Trial.<sup>198</sup> Este estudio mostró que la indicación de radioterapia en forma preoperatoria redujo el número de recidivas pelvianas en forma significativa del 13 al 6 %. No hubo diferencias en la sobrevida, pero adicionalmente se logró aumentar significativamente la preservación esfinteriana al igual que se redujeron las estenosis anastomóticas (Tabla 6).

La ventaja teórica de irradiar tejido no afectado por la hipoxia luego de la cirugía, la posibilidad de disminuir el tamaño de algunos tumores y así facilitar la operación e incluso aumentar hipotéticamente las chances de conservar el esfínter, la menor probabilidad de generar enteritis actínicas y la ejecución de la anastomosis en un colon que no ha sido ni será irradiado, son las razones que motivan la preferencia actual por la neoadyuvancia, en lugar de la radioterapia postoperatoria, como se utilizaba anteriormente. Por otro lado, el riesgo de sobreestadificar y tratar con RT innecesariamente a un grupo de pacientes, se compensa, e incluso es menor, al riesgo de subestadificar y obligar a un tratamiento postoperatorio que va a reditu ar en peores resultados oncológicos y mayores complicaciones.<sup>78</sup> Más aún, como se menciona entre las ventajas de la neoadyuvancia y confirma el estudio de Sauer al demostrar una mayor conservación esfinteriana, al efecto beneficioso en términos de control local se agrega el efecto conocido como *downsizing* (disminución del tamaño del tumor), lo que facilita la técnica quirúrgica y permite incluso considerar algún cambio en la táctica planteada en forma previa.

Así como se comprueba una disminución del tamaño a nivel del tumor primario, un efecto similar se produce en

TABLA 6: RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL GERMAN TRIAL

	Preoperatoria (%)	Postoperatoria (%)	p
Recidiva pelviana	6	13	0,006
Recidivas a distancia	36	38	0,84
Sobrevida global	68	65	0,32
Sobrevida libre de enfermedad	76	74	0,8
Preservación esfinteriana	39	19	0,004
Estenosis anastomótica	4	12	0,003

los ganglios afectados, razón por la cual es de esperar, y así se ha comprobado, una menor cantidad de ganglios en las piezas quirúrgicas.

En la actualidad, existe otra razón a favor de la QRT neoadyuvante, que aparece a la luz de la experiencia obtenida luego de años de su aplicación. Esta se fundamenta en el hecho de que el pronóstico de los pacientes con cáncer de recto operados luego de neoadyuvancia se relaciona más a la estadificación patológica postoperatoria (yp) que a la estadificación clínica preoperatoria (c), lo que sugiere que la respuesta o no respuesta es un factor de alguna manera determinante de la biología tumoral, de gran utilidad

para definir la necesidad de adicionar QT al tratamiento. En particular, los pacientes estadiados con ypN2, dado su pobre pronóstico, son claros candidatos a adyuvancia.<sup>31,119,168,254</sup>

La RT de curso corto, por su parte, permitiría aplicar esta modalidad terapéutica de una manera más rápida y así intensificar la quimioterapia en pacientes con cáncer rectal con riesgo de compromiso del MRC y metástasis sincrónicas potencialmente resecables.<sup>18,89,177,203</sup>

*La neoadyuvancia ha quedado definitivamente instalada como estrategia terapéutica a partir de sus evidentes beneficios que superan largamente el eventual riesgo de sobretratamiento, el cual es cada vez menor a la luz de las mejoras en la estadificación.*

### ¿Es necesaria la neoadyuvancia en la era de la ETM?

Dado que muchos estudios que demostraron los beneficios que la RT agrega a la cirugía se realizaron en la era previa a la difusión de la técnica de ETM, hubo posteriormente varios estudios que intentaron establecer si el agregado de RT mejora los resultados de una cirugía efectuada siguiendo los preceptos de Heald. Ya fue mencionado el estudio sueco que demuestra las ventajas de la RT de curso corto en la etapa previa a la difusión de la técnica de ETM en aquel país.

Es así como en el año 2000, Cammà et al. publicaron en JAMA una revisión sistemática en la que incluyeron 14 ensayos clínicos aleatorizados, que se referían al tratamiento de 6426 pacientes.<sup>25</sup> Este metaanálisis mostró que el agregado de RT favorecía a los pacientes en términos de mortalidad global, mortalidad asociada al cáncer y recidivas locales.

En 2001 se publicó un ensayo clínico efectuado en Holanda, en el que se comparó la cirugía con estricta aplicación de la ETM como único tratamiento versus la misma asociada a RT preoperatoria, en una dosis de 25 Gy de acuerdo a la estrategia de curso corto.<sup>108</sup> Se prestó particular atención a la técnica quirúrgica, específicamente al respeto a la técnica de ETM. Se analizó el número de recaídas locales en 1.653 cánceres M0 con resección completa y un seguimiento promedio de 25 meses. Tanto a 2

TABLA 7: RESULTADOS DEL DUTCH TME TRIAL (ETM VS ETM + RT PREOPERATORIA DE CURSO CORTO)

	Recaídas locales (2 años)	Recaídas locales (4 años)	p
ETM	8,2 %	10 %	
ETM + RT	2,4 %	3 %	< 0,001

TABLA 8: RECAÍDAS LOCALES DE ACUERDO AL COMPROMISO DEL MRC CON O SIN RT PREOPERATORIA DE CURSO CORTO

MRC	ETM + RT		ETM		p
	n	RL (%)	n	RL (%)	
+	136	19,7	144	23,5	0,393
-	715	3,4	717	8,7	< 0,001

como a 4 años el número de recidivas locales fue menor en el grupo que recibió RT preoperatoria (Tabla 7).

La muestra fue estratificada de acuerdo a la altura del tumor y el estadio TNM. Se observó que este beneficio es mayor en los tumores del recto medio que en los del recto inferior, y que no se produce en los tumores altos. Asimismo, se comprobó que la RT no mejoró los resultados en los estadios I y IV, pero sí lo hizo en el estadio II y más aún en el III. En 2007 se publicaron los resultados luego de 6 años de seguimiento, y se mantuvieron las ventajas de la RT.<sup>172</sup> Si bien se vio que estas no fueron evidentes en los tumores bajos y los estadios II, sí lo fueron en los tumores del recto medio y en los estadios III. En esta oportunidad se analizó también el número de recaídas en los tumores que tuvieron compromiso del margen de resección circunferencial (MRC) y en los que no. Como era de esperar, se halló que la RT no aportaba beneficios cuando no logra negativizar este margen (Tabla 8).

*Con este estudio se concluyó definitivamente que aunque la ETM por sí sola había mejorado significativamente los resultados del tratamiento del cáncer de recto, la RT otorga en ciertos casos un beneficio adicional que no debe soslayarse.*