

Cáncer de recto avanzado. Evolución y situación actual del tratamiento adyuvante

A. de la Torre Tomás

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

Básicamente, el tratamiento curativo del cáncer de recto es la cirugía. La radioterapia (RT) y la quimioterapia (QM) son terapéuticas de apoyo que pretenden evitar la recidiva local y la diseminación a distancia, procesos que finalmente causarán la muerte de aproximadamente el 50% de los enfermos. En los últimos años se ha producido un movimiento común a otros tumores malignos, mama y vejiga urinaria por ejemplo, que pretende la conservación del órgano y su función. Si no se puede curar a más pacientes, consigamos una mejor calidad de vida después del tratamiento. Conservar la mama en lugar de amputarla o mantener el esfínter anal en vez de dejar una colostomía definitiva pueden ser objetivos del máximo interés en el tratamiento de estos tumores. La conservación funcional será una meta válida siempre que no se comprometa la mejor probabilidad de supervivencia esperable para cada situación clínica.

En cáncer de recto la conservación del esfínter está basada en los resultados obtenidos con la RT preoperatoria utilizada inicialmente para mejorar la reseabilidad de tumores localmente muy avanzados. Pero para entender el lugar actual de este procedimiento parece oportuno recordar cómo se ha llegado aquí y cuáles son los hitos más importantes de este camino. Epidemiológicamente, el cáncer de recto plantea un grave problema, ya que en el mundo occidental el cáncer colorrectal supone ya la segunda causa de muerte por cáncer en el hombre y en la mujer. Aunque en el cáncer de recto sólo se incluyen los que asientan en los últimos 15 cm del intestino grueso, proporcionalmente son muy frecuentes, ya que allí se sitúan más del 25% de todos los tumores de este órgano^{1,2}.

Los tumores rectales asientan por debajo de la reflexión peritoneal presentando una evolución clínica diferente a los otros y, aunque sean los mismos adenocarcinomas, es probable que la diferencia anatómica que permite el acceso directo del tumor a la grasa pericólica sea suficiente para determinar la alta frecuencia de la recidiva local en el patrón de fracaso inicial respecto de la diseminación a distancia.

Se entiende por recidiva local, locorregional o pélvica aquella que se produce en la grasa perirrectal-presacra o en los ganglios linfáticos pélvicos que se encuentran por debajo del promontorio sacro. Clínicamente, la recidiva local afecta especialmente a la calidad de vida por dolor, ulceración perineal, hemorragias y complicaciones del sistema urinario. Aunque muchas veces se produzca simultáneamente o poco antes que la diseminación y no sea en sí la causa de la muerte, es importante evitarla por su impacto en la ca-

lidad de vida y por el coste social de la misma, ya que requiere importante atención sanitaria.

El principal motivo que animó a emplear la RT como elemento de control local fue el conocimiento de los dos mayores factores pronósticos predictivos de recidiva pélvica que conforman las clasificaciones por estadíos, desde la inicial de Dukes³ de 1932, hasta la más reciente TNM⁴ y que son: la infiltración progresiva de la pared del recto y la existencia o no de ganglios metastásicos (N+) en la pieza quirúrgica. Sabemos que la probabilidad de recidiva oscila entre un 25%-40% para los tumores que infiltran hasta la grasa y el 60%-75% para los que además metastatizan en ganglios. Se justifica, por tanto, un tratamiento adyuvante postoperatorio en estos grupos de pacientes^{5,6}.

Tratamiento postoperatorio

La RT postoperatoria por sí sola no ha mejorado la supervivencia de estos enfermos en los ensayos aleatorizados del *Gastrointestinal Study Group* (GITSG)^{7,8}; sin embargo, reduce la probabilidad de recidiva pélvica a menos de la mitad respecto a cirugía sola. Hubiera sido deseable un mayor número de pacientes en este estudio, ya que analiza 202 pacientes distribuidos en cuatro brazos (cirugía sola, cirugía más RT, cirugía más QM y cirugía más RT más QM) que parecen pocos para tener la posibilidad de identificar un subgrupo en los que la RT postoperatoria tuviera un efecto positivo para la supervivencia.

Al efecto de la intención que nos guía, que es definir cuál es la RT preoperatoria a utilizar, lo verdaderamente importante en los ensayos de tratamiento postoperatorio es la demostración en dos estudios distintos, aleatorizados ambos, de que la RT y la QM simultáneas mejoraban la supervivencia^{9,10}. Desde 1990 el tratamiento con RT y QM en tumores de recto localmente avanzados es el tratamiento estándar según la Conferencia de Consenso del *National Cancer Institute* celebrada ese año¹¹.

En estos ensayos se consiguió mejorar la supervivencia respecto a cirugía sola, cirugía más RT postoperatoria o cirugía más QM adyuvante, disminuyendo la recidiva local y la diseminación a distancia. No queda claro por qué mecanismo el tratamiento combinado consigue la mejora de la supervivencia, si a través de un efecto citotóxico sobre la siembra tumoral a distancia, a través de un efecto de potenciación del control local de la irradiación (evitando así la siembra secundaria) o de ambos.

Aunque quedan algunas preguntas por contestar, en el tratamiento de estos tumores ha podido definirse que:

- 1) El fármaco de elección es el 5-fluoracilo⁹⁻¹¹.
- 2) La forma de administración más efectiva es la infusión continua frente al bolo intravenoso. Aunque cambian los perfiles de toxicidad del fármaco empeorando la diarrea con la infusión, posiblemente ésta es la forma de administración que debe elegirse¹² por su mejor balance riesgo/beneficio.
- 3) El ácido folínico aumenta la citotoxicidad del 5-fluoracilo a través de un mecanismo intracelular de modulación bioquímica. La administración concomitante con RT posiblemente empeore la tolerancia intestinal¹³.
- 4) Los ensayos clínicos aleatorizados comparando dosis altas o bajas de ácido folínico en asociación a 5-fluoracilo no han demostrado diferencias significativas entre estos esquemas en el tiempo de progresión o en la supervivencia en enfermos con enfermedad metastásica^{14,15}.
- 5) La utilización de levamisole o metilCCNU o cisplatino asociados a 5-fluoracilo no han demostrado ventajas sobre 5-fluoracilo solo^{12,16,17}.

Las preguntas pendientes de contestar con ensayos clínicos adecuadamente diseñados son:

- 1) Si el empleo de QM adyuvante o neoadyuvante, independientes de la administración de RT, tiene utilidad en el cáncer de recto, y en caso afirmativo cuántos ciclos y en qué momento del tratamiento deben aplicarse. Varios ensayos aleatorizados de grandes grupos cooperativos actualmente activos probablemente den respuestas en breve a estas preguntas^{16,18}.
- 2) Si la utilización de otros fármacos alternativos con menor toxicidad y/o más cómoda administración pueden sustituir a 5-fluoracilo en su tarea sensibilizadora de la RT y en el tratamiento adyuvante.
- 3) Tampoco está demasiado claro cuál es la verdadera toxicidad de estos esquemas a largo plazo para poder ser comparados con otros, por ejemplo, de irradiación preoperatoria.
- 4) No se sabe con certeza cuál es el verdadero impacto de estos esquemas de tratamiento (eficacia/toxicidad) en el importante sector geriátrico de estos pacientes, ya que el 60% de los cánceres colorrectales se presentan en pacientes con una edad superior a los 65 años¹⁹.

Como se puede observar quedan cuestiones por resolver, pero existen importantes conocimientos de aplicación clínica. Los más trascendentes son que la RT y la QM deben ir juntas y que el 5-fluoracilo es el fármaco de elección hasta el momento actual.

Tratamiento preoperatorio

La principal crítica que ha recibido desde siempre la aplicación de RT preoperatoria es el sobret ratamiento de pacientes que por su situación de afectación local no la precisarían después del estudio histopatológico de la pieza quirúrgica. En el momento actual, de gran precisión diagnóstica en la definición del estadio tumoral a través de medios no invasivos como la tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN), ultrasonografía endoscópica y colonoscópica, la ventaja del tratamiento postoperatorio disminuye y las preguntas surgen por sí solas: si

el enfermo va a necesitar RT-QM en el postoperatorio por ser evidente la infiltración de la grasa o la existencia de ganglios patológicos: ¿obtendremos ventajas por administrarlo de forma preoperatoria disminuyendo así la masa tumoral?, ¿puede hacerse una cirugía más conservadora, si se reduce el tumor, con las mismas probabilidades de control definitivo?, ¿la valoración de la respuesta tumoral al tratamiento tendrá la misma utilidad pronóstica que hasta ahora para definir estrategias posteriores, por ejemplo, la QM adyuvante? y ¿la toxicidad es la misma que con RT-QM postoperatoria? Algunas preguntas están casi resueltas, otras están por resolver.

La irradiación preoperatoria se ha enfocado de dos formas distintas. Existe un esquema que podemos llamar «corto» que el grupo sueco²⁰ la ha aplicado para evitar la «siembra quirúrgica» y, por tanto, la administra en ciclos cortos de cuatro-cinco días, hipofraccionados (dosis elevadas por fracción, pocas dosis), para ir a una cirugía que se lleva a cabo de forma inmediata. Entre el inicio de la RT y la cirugía transcurren muy pocos días, con lo que no se produce una reducción efectiva del tumor.

El esquema «largo» es conceptualmente distinto, persigue una reducción útil del volumen tumoral utilizando tiempos largos de tratamiento (cinco-seis semanas), fraccionamientos clásicos y tiempos entre la irradiación y la cirugía de cuatro-seis semanas, con lo que en el acto quirúrgico se encuentra una reducción tumoral que puede facilitar la conservación del esfínter anal.

Evidentemente una y otra no son comparables, salvo que las dos van antes de la cirugía. El esquema «corto» ha recibido un importante impulso desde que los grupos suecos han demostrado incluso una mejora en supervivencia, cosa que no se había demostrado nunca con la RT exclusiva en postoperatorio^{20,21}. Puede tener la ventaja de que al no modificar el tiempo de espera para la intervención, esta estrategia sea más aceptada por los cirujanos y no genera ansiedad en el paciente.

Sin embargo, el esquema «largo» tiene aspectos mucho más ventajosos. El de mayor trascendencia es que al prolongarse durante cinco-seis semanas permitirá la adición de QM a la RT, consiguiendo el binomio de tratamiento que mejor funcionaba en el postoperatorio en cuanto al control local y la supervivencia. Posiblemente, a través de fenómenos de radiosensibilización aumenta el índice de respuestas completas, clínicas o histológicas, respecto a la RT exclusiva^{22,23}, por lo que las probabilidades de conseguir un mayor índice de resecabilidad y de cirugía conservadora mejoran. Este aspecto la hará especialmente indicada en tumores avanzados T3 y T4 que serán extirpados en un 80%-90%. La cirugía de conservación, en aquellos tumores que aun siendo extirpables obligan por su localización a una cirugía de amputación del esfínter, permite anastomosis más bajas o coloanales y consigue la preservación del esfínter en el 80% de los pacientes²⁴.

Es probable que debido a la ocupación de la pelvis por asas de intestino delgado después de las resec-

ciones oncológicas, la RT preoperatoria tenga menor toxicidad aguda (diarreas) y tardía (oclusiones) que la RT postoperatoria. Esto parece que es así y podría apoyarse por el hecho de que la RT preoperatoria en mujeres es menos tóxica. En las mujeres frecuentemente se extirpan durante la cirugía del cáncer colorrectal el útero y los anejos, con lo que la ocupación pélvica por asas de intestino delgado es más importante.

Aunque la labor de investigación clínica sea más lenta de lo que quisiéramos y las respuestas definitivas las darán los grandes ensayos multicéntricos, las posibilidades de trabajo son inmensas y no se ha hecho más que empezar. La investigación de la radiosensibilización con diferentes fármacos y esquemas es un campo muy interesante que ya está rindiendo beneficios, y en el que casi todo está por decir: ¿cuál es el fármaco, dosis óptima del mismo y de la RT para cada tumor y para cada enfermo, secuencia y vía de administración? El futuro ya está abierto; por un lado, fármacos de administración oral como tegafur y UFT²⁵, liberadores de 5-fluoracilo y simuladores de una infusión continua del mismo²⁶. Nuevos fármacos como el oxaliplatino o el irinotecan, e inhibidores de la timidilato sintetasa con menos toxicidad que el 5-fluoracilo como el raltitrexed. Y por otro, una RT más ajustada en volumen a los blancos específicos gracias a la planificación tridimensional y a la protección de los órganos críticos mediante conformaciones en todos los campos de tratamiento, menos tóxica y mejor tolerada. Una RT necesariamente «más técnica» para ser utilizada en los protocolos de combinación con QM en los que la tolerancia será uno de los puntos claves del tratamiento.

Podemos concluir diciendo que en el paciente con claros criterios diagnósticos de tumor localmente avanzado, T3-T4 y/o N+, el tratamiento combinado de RT y QM preoperatorio dará las mejores opciones para que la cirugía pueda llevarse a cabo y que se conserve el esfínter con una toxicidad aceptable. En el paciente intervenido con infiltración transmural y/o con ganglios patológicos el tratamiento estándar postoperatorio es la combinación concomitante de RT y QM (dos ciclos simultáneos de 5-fluoracilo en infusión, con ácido folínico como biomodulador) seguido, probablemente, de dos o cuatro ciclos más, adyuvantes, con los mismos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levi F, Lucchini F, La Vecchia C, Negri E. Trends in mortality from cancer in the European Union. 1955-1994. *Lancet* 1999; 354:742-743.

2. Zubiri A, Cuchi T, Abadia MJ. Estadística oncológica de la Fundación Científica de la AECC. AECC, 1998.
3. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol* 1932; 35:323-332.
4. TNM Atlas. Illustrated guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumors. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1997.
5. Cass AW, Million RR, Pfaff W. Patterns of recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1976; 37: 2.861-2.865.
6. Pilipsen SJ, Heilweil M, Quan SHQ, et al. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984; 53:1.354-1.362.
7. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985; 312: 1.465-1.472.
8. Gastrointestinal Tumor Study Group. Adjuvant therapy of colon cancer: results of a prospectively randomized trial. *N Engl J Med* 1984; 310:737-743.
9. Gastrointestinal Tumor Study Group. Survival after postoperative combination treatment of rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1986; 315:1.294-1.295.
10. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324:709-715.
11. National Institute of Health Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264:1.440-1.450.
12. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331:502-507.
13. Advanced Colorectal Meta-Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J. Clin Oncol* 1992; 10: 896-903.
14. Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12:14-20.
15. Poon MA, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9:1.967-1.972.
16. Minsky BD. Multidisciplinary management of resectable rectal cancer. *Oncology* 1996; 10:1.701-1.708.
17. Hansen RM, Ryan L, Anderson T, et al. Phase III study of bolus *versus* infusion fluorouracil with or without cisplatin in advanced colorectal cancer. *J Natl C Inst* 1996;88:668-674.
18. Minsky BD. Current and future directions in adjuvant combined-modality therapy of rectal cancer. *Oncology*. 1997; 11:61-68.
19. Raghavan D, Findlay MPN, McNeil EB. Cancer in the elderly. En: Peckham M, Pinedo HM Veronesi U, eds. Oxford: Textbook of Oncology, 1996; 2.167-2.189.
20. Glimelius B, Isacson U, Jung B, Pahlman L. Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: Evidence for a dose response effect favoring preoperative treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:281-287.
21. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336:980-987.
22. Dosoretz DE, Gunderson LL, Hedberg S, Hoskins B, Blitzer PH, Shipley W, Cohen A. Preoperative irradiation for unresectable rectal and rectosigmoid carcinomas. *Cancer* 1983; 52:814-818.
23. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al. Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992; 10:79-84.
24. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Paty P. Sphincter preservation with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:553-559.
25. De la Torre A, Ramos S, Valcárcel FJ, et al. Phase II study of radiochemotherapy with UFT and low-dose oral leucovorin in patients with unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:629-634.
26. Pazdur R, Covington WP, Brown NS, et al. Comparative steady state pharmacokinetics of oral UFT *versus* protracted intravenous 5-fluorouracil. (Abstr). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15:474.