



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia



Editorial

Controversia en neoadyuvancia y cáncer de recto

The controversy of neoadjuvant therapy in rectal cancer



El cáncer de recto representa aproximadamente el 35% del total de los cánceres colorrectales. En los pacientes con cáncer de recto localizado, el tratamiento neoadyuvante (previo a cirugía) con radioterapia corta (5×5) o quimio-radioterapia (CHT-RDT) con fluoro-pirimidinas se consideran tratamientos estándar^{1,2}. Estas 2 opciones de tratamiento cuando se acompañan de resección completa de mesorrecto, disminuyen significativamente la tasa de recidiva local, que se sitúa por debajo del 5%. Las 2 estrategias se han comparado recientemente y han demostrado una eficacia similar en cuanto a control local y sistémico de la enfermedad³. A pesar de ello el 30% de los pacientes operados recaen de su enfermedad fundamentalmente a distancia. Distintos grupos, incluido el nuestro, han asociado la respuesta patológica post-CHT-RDT con el riesgo de recidiva a 3 y 5 años^{4,5}.

Con el objetivo de disminuir el riesgo de progresión a distancia, múltiples estudios han evaluado el beneficio de la quimioterapia adyuvante tras CHT-RDT. Excepto en el estudio fase II aleatorizado ADORE⁶, en el resto de estudios el beneficio de la quimioterapia adyuvante en supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 3 años (con oxaliplatino-fluoro-pirimidinas frente a fluoro-pirimidinas^{7,8}, oxaliplatino-fluoro-pirimidinas frente a placebo⁹ o de fluoro-pirimidinas frente a placebo^{10,11} es inferior al 5%. Recientemente Carvalho y Glynne-Jones, han sugerido que para demostrar diferencias estadísticamente significativas entre las 2 estrategias (control frente a oxaliplatino-fluoro-pirimidinas) con una diferencia esperada del 5% y un poder del 80%, se requerirían más de 2.000 pacientes¹². Con la evidencia actual los autores concluyen que la quimioterapia adyuvante no puede ser considerada tratamiento estándar tras CHT-RDT neoadyuvante.

La quimioterapia neoadyuvante a CHT-RDT ha demostrado una mejor tolerancia y compliance que la quimioterapia adyuvante tras CHT-RDT, con una eficacia similar¹³, por lo que se ha planteado como una nueva opción terapéutica en cáncer de recto. A pesar del uso de quimioterapia neoadyuvante con oxaliplatino y fluoro-pirimidinas seguido de CHT-RDT $\pm$ cetuximab o FOLFOX $\pm$ aflibercept seguido de CHT-RDT, el porcentaje de pacientes con respuesta completa patológica

(ypT0N0) se sitúa entre el 10-25%^{14,15} y en SLE a 3 años entre el 65-75%, lo que sugiere que los pacientes resistentes a CHT-RDT podrían ser resistentes también a la quimioterapia de inducción $\pm$ terapias dirigidas. Recientemente se ha publicado un estudio del Grupo Polaco que comparó RDT corta seguido de FOLFOX (3 ciclos) seguido de cirugía frente a CHT-RDT seguido de cirugía, en pacientes con tumores de recto de alto riesgo. No se encontraron diferencias en SLE a 3 años (53 vs. 52%)¹⁶. El estudio RAPIDO que compara RDT corta seguido de CAPOX (6 ciclos) frente a CHT-RDT con capecitabina contestará definitivamente si la quimioterapia de inducción es superior a la CHT-RDT. Este estudio ha finalizado la inclusión con más de 800 pacientes y tiene una potencia suficiente para demostrar un beneficio superior al 10% en SLE a 3 años de la estrategia con RDT corta seguido de CAPOX frente a la convencional de CHT-RDT¹⁷.

En la mayoría de los estudios mencionados previamente, no se utilizó la resonancia magnética (RM) en la estadificación de los pacientes. La RM permite estadificar de forma óptima el cáncer de recto y predecir el riesgo de recidiva a distancia con la invasión vascular extramural (IVEM) y de recidiva local (fascia mesorectal en recto medio y superior e invasión de esfínteres en tumores de tercio inferior)¹⁸. Además es una técnica útil para identificar pacientes de tercio medio o superior sin invasión de fascia mesorectal, candidatos a ensayos clínicos con tratamiento sistémico sin radioterapia. La RM con difusión postratamiento neoadyuvante, por último permite también seleccionar los pacientes con tumores de recto de tercio inferior con respuesta radiológica óptima, subsidiarios de la estrategia de «Watch and Wait»¹⁹.

La caracterización del componente inmunológico del microambiente ha permitido desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. En este sentido, son especialmente relevantes los inhibidores checkpoints de PD-1/PD-L1. Los tumores con pérdida de expresión de proteínas del sistema «mismatch repair» (MSI) muestran niveles elevados de infiltración linfocitaria²⁰, y presentan una elevada respuesta terapéutica a inhibidores de PD-1/PD-L1²¹. Sin embargo, los tumores con MSI solo representan un 5-15% de la totalidad del cáncer

colorrectal. En recto se ha propuesto recientemente un Immunoscore, en el que la alta densidad de CD3 y CD8, se correlaciona con una mejor evolución clínica²². Resultados preliminares de nuestro grupo muestran, sin embargo, la presencia de 3 clusters en cáncer de colon metastásico, a partir del análisis de firmas de expresión inmunogénica mediante la tecnología de NanoString.

Tras 20 años de estudios con quimioterapia adyuvante y neoadyuvante (incluyendo terapias dirigidas) en cáncer de recto, el avance en SLE y la supervivencia global, ha sido en el mejor de los casos, muy modesto. Aunque los resultados del estudio RAPIDO aún no se han publicado, parece difícil que este estudio demuestre un beneficio de la neoadyuvancia frente al tratamiento convencional de quimio-radioterapia superior al 10%. En la era actual en la que disponemos de RM y potenciales firmas inmunes, el diseño de estudios adaptativos en neoadyuvancia, permitiría seleccionar los pacientes más favorables a combinaciones de inmunoterapia frente a tratamiento estándar. Esta estrategia supondría un cambio radical pero necesario en el diseño de los estudios de recto en neoadyuvancia, y permitiría sustituir el tratamiento actual de «quimioterapia-radioterapia para todos» por «combinaciones de inmunoterapia personalizadas».

Financiación

Joan Maurel: Instituto de Salud Carlos III (PI13/01728).

Jordi Camps: Instituto de Salud Carlos III cofinanciado por el European Regional Development Fund (ERDF) (CP13/00160 y PI14/00783); Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca, Generalitat de Catalunya (2017 SGR 1035).

BIBLIOGRAFÍA

- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al., Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:638-46.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1731-40.
- Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund Å, Cedermark B, Radu C, 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;18:336-46.
- García-Albéniz X, Gallego R, Hofheinz RD, Fernández-Esparrach G, Ayuso-Colella JR, Bombí JA, et al. Adjuvant therapy sparing in rectal cancer achieving complete response after chemoradiation. *World J Gastroenterol*. 2014;20:15820-9.
- Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:8688-96.
- Hong YS, Nam BH, Kim KP, Kim JE, Park SJ, Park YS, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): An open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1245-53.
- Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al., German Rectal Cancer Study Group. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): Final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:979-89.
- Schmoll H, Haustermans K, Price T, Price B, Nordlinger R, Hofheinz J, et al. PETACC-6: Preop chemoradiation and postop chemotherapy (capecitabine ± oxaliplatin) in locally advanced rectal cancer: Overall survival after long term follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29 Suppl 5:mdy149.018.
- Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, Mortensen N, Maraveyas A, Meadows HM, et al. Chronicle: Results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol*. 2014;25:1356-62.
- Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, Berglund Å, van den Broek CB, Fokstuen T, et al., Cooperative Investigators of Dutch Colorectal Cancer Group and Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. 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.
- Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ, et al., EORTC Radiation Oncology Group. 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.
- Carvalho C, Glynne-Jones R. Challenges behind proving efficacy of adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Lancet Oncol*. 2017;18:354-63.
- Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, Maurel J, Aparicio J, Montagut C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: Long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol*. 2015;26:1722-8.
- Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, Capdevila J, Glimelius B, Cervantes A, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol*. 2012;30:1620-7.
- Fernandez-Martos C, Pericay C, Losa F, Garcia-Carbonero R, Layos L, Rodriguez Salas N, et al. RIA: Randomized phase II study comparing induction (I) mFOLFOX6 with or without aflibercept followed by chemoradiation (CRT) and total mesorectal excision (TME) in high risk-rectal cancer. GEMCAD 14-02 trial. *J Clin Oncol*. 2018;15(36 Suppl). 3518 3518.
- Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Kryński J, et al., Polish Colorectal Study Group. 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*. 2016;27:834-42.
- Nilsson PJ, van Etten B, Hospers GA, Pahlman L, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, et al. Short-course radiotherapy followed

- by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectalcancer-the RAPIDO trial. *BMC Cancer*. 2013;13:279.
18. Chand M, Evans J, Swift RI, Tekkis PP, West NP, Stamp G, et al. The prognostic significance of postchemoradiotherapy high-resolution MRI and histopathology detected extramural venous invasion in rectal cancer. *Ann Surg*. 2015;261:473-9.
 19. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets GL, Figueiredo NL, et al., IWWD Consortium. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): An international multicentre registry study. *Lancet*. 2018;391:2537-45.
 20. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov*. 2015;5:43-51.
 21. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372:2509-2520.
 22. Anitei M-G, Zeitoun G, Mlecnik B, Marliot F, Haicheur N, Todosi AM, et al. Prognostic and predictive values of the

immunoscore in patients with rectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20:1891-9.

Joan Maurel^{a,*}, Leire Pedrosa^a y Jordi Camps^b

^aMedical Oncology Department, Hospital Clínic, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, España

^bGastrointestinal and Pancreatic Oncology Group, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmaurel@clinic.cat (J. Maurel).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2019.01.004>

0009-739X/

© 2019 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.