



SITUACIÓN ACTUAL DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO

Pedro Sánchez Rovira • R. Dueñas García • E. Martínez Ortega

Servicio de Oncología Médica
Hospital Ciudad de Jaén. Jaén

El cáncer de recto es una de las enfermedades oncológicas en que el tratamiento multidisciplinario ha conseguido una mejoría tanto del control local como sistémico. Para definir la estrategia de tratamiento adyuvante, se han de tener en cuenta todos los factores predictivos de recidiva, bien local o a distancia. El más importante es el estadio de la enfermedad. Mientras que en el estadio I el pronóstico es excelente con supervivencia a 5 años superior al 90%, disminuye de forma progresiva a medida que avanza la enfermedad hasta ser del 30-40% para los estadios III.

Actualmente se acepta de forma generalizada el uso de tratamiento adyuvante para los estadios II y III si bien el enfoque varía ampliamente entre el tratamiento considerado estándar en Europa o Estados Unidos dado que en el primer caso se opta con más frecuencia por pautas preoperatorias mientras que en el segundo predomina el tratamiento radio y quimioterápico postoperatorio.

Los estudios randomizados publicados a final de los 80 y principios de los 90 establecen como el tratamiento adyuvante con 5-Fu asociado a radioterapia (RDT) mejoran los resultados en recaída local y supervivencia que frente a cirugía sola o cirugía asociada a RDT. Posteriormente, el estudio de O'Connell muestra la superioridad de 5-Fu en infusión continua concomitante a RDT frente a 5Fu administrado en bolus.

Aunque el uso de RDT preoperatoria es todavía controvertido, la combinación con esquemas de 5-Fu, va progresivamente ganando aceptación como tratamiento estándar de la enfermedad local. Las ventajas teóricas, son:

- Reducción del tamaño tumoral y, por tanto, disminución del estadio facilitando la resección.
- Mejora la posibilidad de preservar el esfínter anal.
- Mejor rendimiento de la RDT al utilizarse sobre tejidos no sometidos a cirugía.
- Disminución de las enteritis rápidas al excluirse del campo de RDT asas del intestino delgado.

La crítica fundamental a la RDT preoperatoria es la posibilidad de sobretratamiento en la enfermedad precoz o con metástasis a distancia clínicamente no detectadas. La mejoría de las técnicas de imagen en la estadiificación, permite una selección más adecuada de los pacientes candidatos a tratamiento preoperatorio.

De los estudios publicados que comparan RDT preoperatoria frente a cirugía sola, podemos destacar la baja toxicidad con disminución del estadio en un elevado porcentaje de pacientes, así como la ausencia de progresión durante el tratamiento. Las recidivas locales son estadísticamente inferiores a la cirugía sola y, en alguno de ellos, la supervivencia es mejor para el grupo de pacientes que reciben RDT preoperatoria. Glimelius y col, analizan los estudios randomizados que comparan RDT pre o postoperatoria frente a cirugía. El control local es mayor en el tratamiento preoperatorio pese a que las dosis biológicas empleadas eran inferiores a las de los trabajos con RDT postoperatoria. No existe impacto en la supervivencia salvo en el estudio sueco que utiliza un esquema de irradiación preoperatoria rápida.

Por lo que respecta a los estudios que compara radioquimioterapia preoperatoria versus postoperatoria es difícil extraer conclusiones dado el número escaso de pacientes del estudio alemán CAD/ARO/AI094 y el cierre

precoz del NSABPR-03. Este último ensayo no logró un reclutamiento adecuado y en su publicación preliminar no existen diferencias en cuanto a toxicidad, lo que en principio contradice estudios previos. No obstante, si muestra un aumento de la cirugía de preservación esfinteriana más frecuente en el grupo de tratamiento preoperatorio (50 vs 30%). En este aspecto, los datos iniciales del estudio alemán añaden más controversia dado que existe mejor tolerancia en pacientes con radioquimioterapia preoperatoria y similar preservación esfinteriana.

Otro aspecto importante en los pacientes con neoplasias de recto operables T1-2 N1, T3 N0-1 es que pueden recibir tratamiento preoperatorio. De los datos del metaanálisis publicada por Camma y col, se demuestra sólo un pequeño beneficio con radioterapia preoperatoria y debe seleccionarse a aquellos pacientes con factores pronósticos desfavorables como afectación ganglionar, penetración del tumor a través de la pared o grado de diferenciación.

INCORPORACIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS A PAUTAS DE RADIOQUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA

Los tratamientos preoperatorios permiten estudiar el efecto biológico de los nuevos fármacos a través de los índices de respuesta patológica en la pieza quirúrgica.

En este sentido se han iniciado combinaciones de RDT con fármacos como raltitrexed, capecitabina, oxaliplatino o irinotecán.

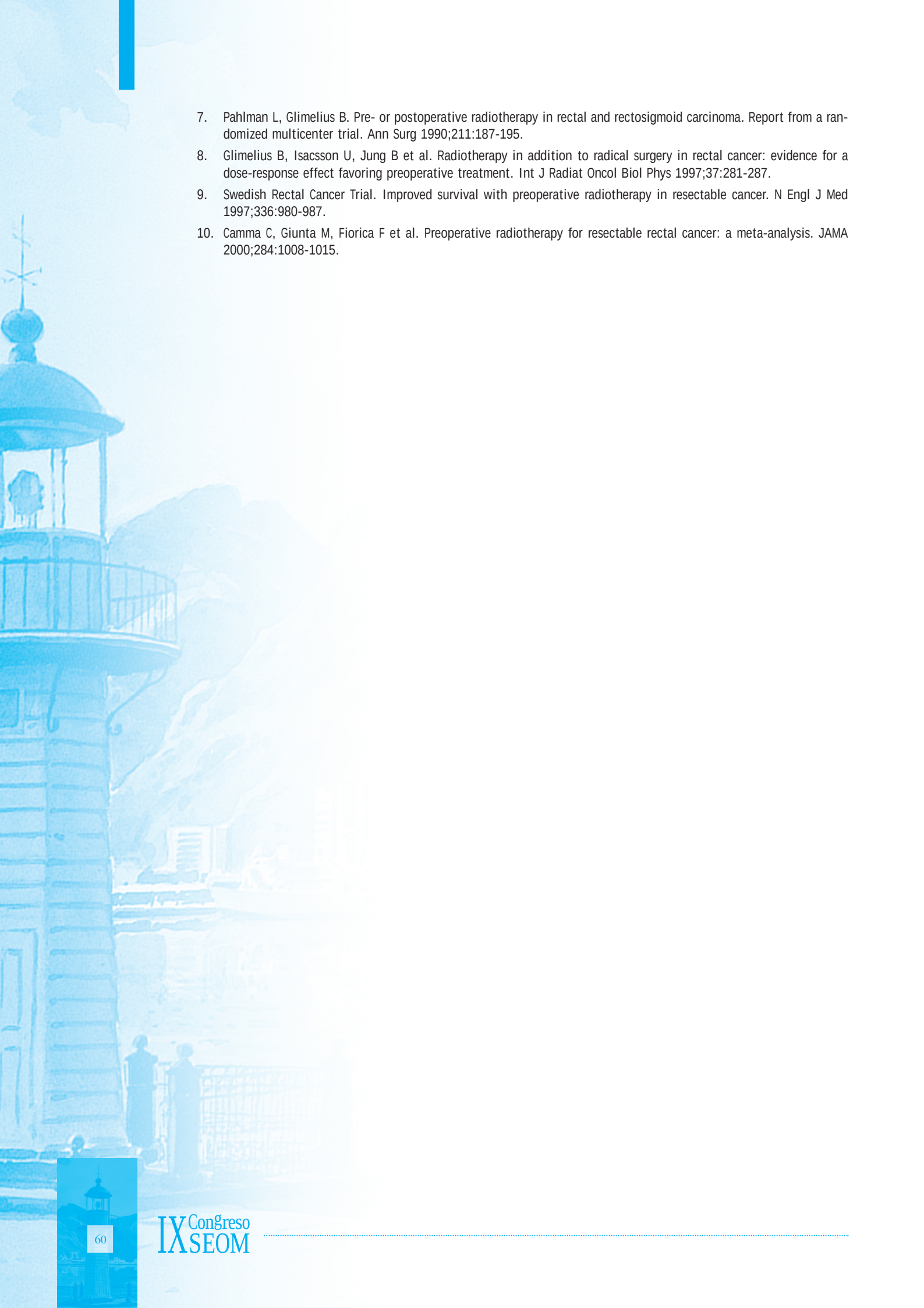
Un estudio fase I con capecitabina recomienda una dosis de 824 mg/m² dos veces al día en combinación con RDT como una pauta factible y prometedora actividad antitumoral. En esta línea, los estudios con raltitrexed y oxaliplatino se encuentran en estadios iniciales fase I-II.

Igualmente el papel del CPT-11 en ca. colorrectal junto con RDT pre o postoperatoria, está por definir. Existen diferencias en la literatura del efecto radiosensibilizador del CPT-11 tanto in vitro como in vivo. Los estudios en neoplasias del pulmón y de cabeza y cuello, indican un sinergismo entre ambas terapéuticas. En cáncer de recto, hay dos ensayos en fase I de CPT-11 con RDT preoperatoria, presentados en ASCO 1999. Los resultados definitivos del ensayo de Mitchell y col., determinan la dosis máxima tolerada de CPT-11 semanal en combinación con 5-FU en i.c. concomitante con RDT. Las respuestas al tratamiento medidas en la pieza de resección quirúrgica, son muy elevadas.

Basándonos en el estudio de Mitchell y col., dentro del TTP se encuentra en marcha un estudio fase II, con el objetivo de corroborar la eficacia de la combinación de CPT-11 semanal y 5-FU en i.c. concomitante con RDT preoperatoria en pacientes afectos de cáncer de recto avanzado resecable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rao AR, Kagan AR, Chang PM, et al. Patterns of recurrence following a curative resection alone for adenocarcinoma of the rectum and sigmoid colon. Cancer 1999; 48:1492-1495.
2. Anne P, Mitchell E, Ahmad N, et al. Radiosensitization in locally advanced adenocarcinoma of the rectum using combined modality therapy with CPT11, 5-Fluorouracil concomitant irradiation. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; Vol. 19, abstract 970.
3. Gastrointestinal Tumour Study Group. Prolongation of disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. N Engl J Med 1985; 312:1465-1472.
4. Fisher B, Wolmark N, Rockette H et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. J Natl Cancer Inst 1988;80:21-29.
5. Krook JE. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med 1991;324:709-715.
6. O'Connell MJ, Martensen 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.

- 
7. Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990;211:187-195.
 8. Glimelius B, Isacsson U, Jung B et al. 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.
 9. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-987.
 10. Camma C, Giunta M, Fiorica F et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1008-1015.