

CAPÍTULO 5

Esquemas de tratamiento

Una vez decidida la indicación de neoadyuvancia en el EID, se abre un gran abanico de posibilidades a la hora de definir el esquema de tratamiento más apropiado para el caso en cuestión. Lo cierto es que esta es una decisión compleja, ya que los esquemas están sujetos a la permanente aparición de ensayos clínicos que aportan nuevas alternativas y al hecho de que las variables relacionadas al paciente, sus antecedentes y las características del tumor son infinitas. Esto hace que resulte difícil establecer protocolos de antemano y refuerza la importancia del EID. No obstante, existen algunos lineamientos generales que intentaremos puntualizar:

- Es importante destacar que, dado que no existe una evidencia definitiva, el mejor esquema de tratamiento depende en parte de la experiencia del equipo y sus resultados. Es así que en EEUU hay una mayor inclinación por los esquemas de QRT de curso largo (RT fraccionada concurrente con QT a base de fluoropirimidinas) que en Europa. Esto es especialmente aconsejado para los tumores voluminosos, en los cuales interesa reducir masa tumoral.
- En otros casos, como por ejemplo cuando se ha decidido neoadyuvancia en tumores más pequeños, pero con adenopatías sospechosas, o aún en tumores T3 pero con MRC claramente negativo, el esquema de RT de curso corto podría ser considerado. Esta podría ser una opción también en pacientes con comorbilidades que desaconsejen un esquema largo, o en aquellos casos en estadio IV, con el fin de no demorar un esquema de QT adecuado.
- Los pacientes de alto riesgo metastásico, por su parte, aparecen como buenos candidatos a un esquema de TNT (se desarrollará en detalle más adelante), ya que una de las ventajas de esta estrategia es precisamente el mayor cumplimiento de los esquemas de QT con relación a su indicación luego de la cirugía. Entre estos casos se pueden mencionar a los pacientes con metástasis ganglionares evidentes, EMVI+, pero también se lo puede considerar en aquellos casos con CRM amenazado o invadido. Por el contrario, no tendría sentido en tumores T3 altos o T1-T2 bajos, pero quizás podría considerarse la QT de consolidación ante una respuesta casi completa con el fin de conservar esfínter o aún el órgano. Si bien hubo estudios como el OPRA y el Prodigé 23, que incluyeron tumores T3 N0 bajos trata-

dos de esta manera, la indicación de TNT en estos casos es discutible.^{41,65} Solo tendría sentido si lo que se buscara fuera obtener una respuesta completa para iniciar un protocolo de W&W. Dado que existen pacientes con pobre respuesta a la quimioterapia (particularmente pacientes con niveles elevados de inestabilidad microsatélite o defectos en la reparación del ADN, si se indicara TNT con QT de inducción, sería prudente evaluar la respuesta a los 2 meses de iniciada la QT, y en casos con pobre o ningún resultado pasar directamente a QRT.

- Si bien la RT de curso corto no tiene una gran aceptación en nuestro medio, las experiencias reportadas con RT de curso corto y espera larga, a la manera de los esquemas de QRT, plantean un nuevo paradigma, ya que se obtienen respuestas comparables a las obtenidas con el clásico esquema de curso largo, reduciendo los tiempos. Los resultados del RAPIDO Trial, ensayo que será discutido en detalle más adelante, son un claro ejemplo de esto.

Esquema de curso largo

A partir del ensayo clínico del Grupo Alemán para el Estudio del Cáncer de Recto ha quedado claramente demostrado que la QRT preoperatoria es superior a la RT postoperatoria en términos de recaídas locales y preservación esfinteriana, aunque sin ventajas en la sobrevida.¹⁹⁸ Este estudio demostró claramente el efecto de *downstaging* y las ventajas de administrar la RT antes de la cirugía y no después. También se ha demostrado ampliamente que el agregado de QT concurrente con la RT es beneficiosa, y esta es una de las razones que han llevado a muchos especialistas a inclinarse por la QRT de curso largo en oposición a la RT de curso corto.^{12,14,28,72,146}

Algunos trabajos randomizados confirmaron la ineficacia del oxaliplatino en radiosensibilización y el aumento de toxicidad que implica su uso concurrente con radioterapia.^{3,69} Sin embargo, no están tan bien evaluados los resultados a largo plazo, por lo que no puede descartarse un beneficio del uso del oxaliplatino en la reducción del riesgo de recaídas a distancia en pacientes de mayor riesgo.

Esquema de curso corto

En oposición al esquema de curso largo, más difundido en EEUU y nuestro medio, en otros países se prefie-

TABLA 9: RESULTADOS DE ETM CON O SIN RT PREOPERATORIA

	n	RL (%)		SG/SLE (%)		Resultados alejados
		ETM	ETM+RT	ETM	ETM+RT	
Suecia, 2009	1168	27	11*	48	58*	RT > trastornos gastrointestinales.
Canadá, 2010 (incluye estadios I)	1350	11	4,4*	79/72	80/78*	RT < calidad de vida y > trastornos sexuales.
Holanda, 2002	1861	10,9	5,6*	64	64*	RT > trastornos sexuales, incontinencia fecal y en herida perineal.

*Diferencia significativa

re la RT de curso corto, apoyados en algunos estudios que muestran resultados similares entre ambos esquemas.

Como ya se mencionó también, se han publicado muchos estudios que demostraron la superioridad del esquema corto en comparación a la cirugía sola luego de la implementación de la ETM (Tabla 9).^{10,140,141,173,183,202,212,251}

Esquema de RT de curso corto vs. QRT de curso largo

Sin embargo, existen situaciones en las que cada una de estas dos políticas aparecen como más razonables.

- El esquema largo es de elección en lesiones voluminosas o con estadificación cT4, al igual que aquellos casos en los que se sospecha el compromiso del MCR o se duda de la resecabilidad R0.
- Por el contrario, el esquema de curso corto estaría más indicado en pacientes no aptos para recibir un esquema de QRT o en aquellos con enfermedad metastásica en los que no sería deseable demorar el inicio de QT.
- Finalmente, en los pacientes con tumores T3 y MRC libre, o T1-2 N1-2, ambos esquemas son opciones igualmente aceptables.

Por supuesto que también existen ensayos que compararon el esquema de curso corto con el esquema largo. A continuación, describimos los hallazgos de los que consideramos como los más importantes de ellos:

- Un estudio realizado en Polonia randomizó 312 pacientes, con un seguimiento de 48 meses, y comparó RT de curso corto con cirugía a la semana con un esquema de curso largo.²⁰ En el grupo de curso largo hubo un 16 % de RPC, en contraste con solo 1 % con el esquema corto, y esta diferencia fue significativa. También fue significativa la diferencia en el número de pacientes con MCR comprometido, a favor del esquema largo. No obstante, no hubo diferencias en el número de recaídas locales ni en la sobrevida. A favor del esquema corto se registró una menor incidencia de episodios de toxicidad temprana (Tabla 10).
- Otro estudio realizado en Australia comparó de manera aleatorizada estos 2 esquemas en una población de 326 pacientes.¹⁶⁰ En este estudio también hubo una diferencia significativa en el número de RPC con 15 %

TABLA 10: COMPARACIÓN DE RESULTADOS ENTRE RT DE CURSO CORTO VS. QRT DE CURSO LARGO

	RT + Cirugía	QRT + Cirugía	p
Recaídas locales	9 %	14,2 %	0,17
Sobrevida global (4 años)	67,2 %	66,2 %	0,96
SLE	58,4 %	55,6 %	0,82
MCR +	13 %	4 %	0,017
Toxicidad temprana	3,2 %	18,2 %	< 0,001
Toxicidad tardía	10,1 %	7,1 %	0,36

TABLA 11: RECIDIVA LOCAL: RESULTADOS DEL ESTUDIO EORTCC22921

	RT + Cirugía	QRT + Cirugía	RT + Cirugía + QT	QRT + Cirugía + QT	p
RL	17,1 %	8,7 %	9,6 %	7,6 %	0,002

con esquema largo vs. 1 % con el esquema corto, pero no hubo diferencias en la incidencia de compromiso del MCR ni en la preservación esfinteriana. Con relación a las recaídas locales, a 3 años hubo 4,4 % en el esquema largo y 7,5 % en el esquema corto, pero sin significación estadística. Tampoco hubo diferencias en recaídas metastásicas, sobrevida ni toxicidad.

- El mismo año se publica el estudio EORTC22921 en el que 1011 pacientes con tumores T3-T4 son randomizados en 4 brazos:
 - RT + cirugía
 - RT + cirugía + QT adyuvante
 - QRT + cirugía
 - QRT + cirugía + QT adyuvante
 - La RT consistió en 45 Gy para todos los grupos, y la QT adoptada fue 5FU+LV. No hubo diferencias en SG ni SLE para ninguno de los grupos descriptos, pero sí se observó un menor número de recaídas locales en el grupo de QRT + cirugía + QT adyuvante en relación a los otros tres brazos¹³ (Tabla 11).
- Finalmente, un metaanálisis analizó la incidencia de

recaídas locales en los tumores ubicados a menos de 5 cm del margen anal y no verificó diferencias entre estos dos esquemas.²¹⁰

Estos estudios muestran el obvio efecto de *downstaging* que se obtiene cuando se prolonga la espera luego del tra-

tamiento con RT, algo que se ha visto que también ocurre cuando se adopta un idéntico plazo de espera con los esquemas de curso corto. Sin embargo, los esquemas largos parecen conllevar mayor toxicidad sin beneficios tan claros en términos de recaídas locales.