

CAPÍTULO 15

Quimioterapia adyuvante postneoadyuvancia

La indicación de QT adyuvante luego de la cirugía en los pacientes que fueron tratados con neoadyuvancia es un tema de cierta controversia. La posibilidad de bajar el estadio de los cánceres de recto luego de tratamiento neoadyuvante plantea situaciones para las cuales no existe una respuesta definitiva en términos de evidencia científica. Tal es el ejemplo de los casos en los que luego de la QRT preoperatoria indicada por la presencia de un tumor localmente avanzado, incluso con adenopatías francamente sospechosas en las imágenes previas, se obtiene una patología con ausencia de ganglios metastásicos. La discusión que suele plantearse en estos casos es si debe o no indicarse quimioterapia adyuvante, algo que no genera tanta discusión cuando estos ganglios son positivos.

Las recomendaciones actuales sugieren que deben indicarse 4 meses de QT adyuvante, luego del tratamiento con QRT de curso largo o RT de curso corto. No obstante, la indicación en los pacientes en los que se comprueba una RPC es discutida. La evidencia para esta conducta surge de las experiencias en las que se indicaba QT y RT adyuvantes durante 4 meses luego de la cirugía. En una revisión Cochrane que incluyó 20 estudios randomizados, de los cuales solo en uno se administró QRT preoperatoria, se concluyó que la QT adyuvante con 5FU reduce significativamente el riesgo de recurrencia y muerte.¹⁷⁶ Pero lo cierto es que la indicación de QT adyuvante en pacientes que recibieron RT o QRT en el preoperatorio carece de evidencia científica concluyente.

- En 2001 se publicó un ensayo clínico realizado en Italia que randomiza 653 tumores T3-T4 operados luego de QRT a QT adyuvante con 5FU vs. observación. La sobrevida global a 5 años fue del 68 % en el grupo de QT y de 64 % en el grupo control.³⁸
- En 2014, este mismo grupo de Italia comparó un grupo de pacientes operados luego de QRT tratados 6 ciclos de QT adyuvante con 5FU vs. control.¹⁹⁷ No se constataron diferencias en la tasa de recurrencias ni en la SG, aún cuando esta fue calculada en los pacientes con estadios ypN+. Este estudio también falló en el incumplimiento del protocolo, ya que 28 % de los pacientes de QT adyuvante no la recibieron.
- En 2006, Fietkau et al., publican una experiencia en 95 pacientes tratados con QRT basada en 5FU, sin enfermedad a distancia y con resecciones consideradas R0 (sin residuo tumoral macro ni microscópico). Sesenta y

cinco de estos pacientes (68,4 %) recibieron QT adyuvante. Evaluaron los factores de riesgo de sobrevida libre de enfermedad (SLE) a 3 años y comprobaron en el análisis uni y multivariado que el estadio N fue el único factor pronóstico significativo. En los casos estadificados como ypN0 la SLE fue del 87,5 %, luego de QT adyuvante y del 87,7 % en los que no la recibieron. En los tumores ypN2, por el contrario, la SLE fue del 30 %. Estos datos sugieren que en los casos sin ganglios positivos la QT adyuvante podría obviarse, mientras que quizás debería intensificarse en los ypN2.⁵⁶

- Un el estudio EORTC22921 1011 tumores T3-T4 hasta 15 cm desde el margen anal, que habían recibido en forma randomizada RT corta o QRT de curso largo, fueron nuevamente aleatorizados en 2 brazos para recibir o no QT adyuvante basada en 5FU.⁴³ La QT mejoró el control local especialmente luego de QRT, pero no hubo diferencias en SG ni SLE. La SLE a 5 años fue del 58 % en el grupo de QT y 52 % en el grupo control ($p=0,13$), mientras que la sobrevida global fue del 67 % y del 63 % con y sin QT respectivamente ($p=0,12$). El problema de este trabajo radica en que la adherencia a la QT adyuvante fue del 43 %, por lo cual sus resultados son difíciles de interpretar.
- En Holanda se realizó un ensayo multicéntrico conocido como PROCTOR/SCRIPT, en el cual un grupo de pacientes tratados inicialmente con RT de curso corto fueron randomizados a QT adyuvante vs. observación.¹⁷ El esquema usado fue de 5FU en 177 pacientes (PROCTOR) y de capecitabina en otros 292 (SCRIPT). Ninguno de los dos estudios llegó a reclutar la cantidad esperada de casos, pero aun analizados en conjunto no se lograron demostrar el beneficio de la adyuvancia.
- Finalmente, el estudio Chronicle del Reino Unido comparó un esquema de QT adyuvante vs. control en un grupo de pacientes operados luego de QRT basada en fluopirimidinas.⁷³ Este estudio planeaba reclutar 800 pacientes pero fue cerrado con solo 113 casos. Mientras que la SLE a 3 años fue mayor en el grupo tratado con QT pero de manera no significativa, la SG fue prácticamente idéntica.
- Finalmente, se publicó una revisión sistemática de estos 4 estudios, pero tampoco logró demostrar diferencias a favor de la QT sistémica en términos de SG,

SLE o aparición de metástasis.¹⁶

Un problema importante de la QT adyuvante radica en las dificultades en su administración, ya sea por las demoras en su inicio o por su discontinuación. Este tema es particularmente complejo en los tumores de recto bajo, ya que la presencia de una ostomía suele complicar el manejo nutricional y del medio interno de los pacientes. En general, se recomienda iniciar la adyuvancia con QT entre 4 y 12 semanas luego de la operación, pero existen datos que sugieren que luego de las primeras 4 semanas, el retraso en comenzar su aplicación provoca un 14 % de aumento en la mortalidad por cada 4 semanas que transcurren.⁹

Si bien la evidencia acerca del beneficio de la adyuvancia en el contexto de neoadyuvancia es escasa y pobre, su indicación solo parece útil en los casos en los que persiste enfermedad ganglionar, especialmente en los ypN2. Todo esto, sumado a las dificultades y el no infrecuente retraso en su aplicación por las consecuencias del postoperatorio, no hace más que poner de relieve y fortalecer el interés en la TNT.

Beneficio de la QT adyuvante en pacientes con RPC

Ante todas estas dificultades se ha cuestionado si la RPC a la neoadyuvancia podría ser un predictor del beneficio de la adyuvancia. Existe mucha evidencia de series retrospectivas, informes de registros e incluso un metaanálisis, demostrando el buen pronóstico de los pacientes con RPC, lo cual ha planteado la duda acerca del riesgo del sobretratamiento que podría implicar la indicación de adyuvancia en este contexto.^{91,135,145} Sin embargo, se han publicado varias series retrospectivas que reportan beneficios con QT adyuvante en la sobrevida global luego de una RPC.^{47,103,124,179,228} Pero estos son datos retrospectivos y adolecen de algunas inconsistencias. De hecho en algunas de estas series los beneficios parecen exagerados.

Esta es una decisión patrimonio del EID, pero en general no se recomienda la adyuvancia en el contexto de una RPC, salvo en casos con características o una estadificación clínica previa a la neoadyuvancia muy desfavorables.

Beneficio de la QT adyuvante en pacientes que no responden a neoadyuvancia

Un estudio que analizó los datos de trabajos europeos concluyó que la QT adyuvante aporta mayores beneficios a los pacientes que no responden a la neoadyuvancia,

en comparación con aquellos que llegan a una RPC.^{13,22,71,197,198}

El estudio de fase II, conocido como ADORE Trial, demostró que los pacientes con mínima respuesta o ypN2 se benefician con QT de mayor intensidad, con el agregado de oxaliplatino en comparación al tratamiento convencional con fluopirimidinas.⁹⁹

En medio de esta escasa evidencia no sorprende que ni siquiera haya consenso entre las guías internacionales más utilizadas:

- Las guías del NCCN recomiendan que todos estos pacientes reciban quimioterapia, incluso ante una RPC a la terapia neoadyuvante.
- Las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) sugieren que la quimioterapia adyuvante se considere para pacientes con estadios III y en los estadios II de alto riesgo, aunque subrayan que el nivel de evidencia científica es mucho menor en este contexto que en el cáncer de colon, y probablemente se limita a un beneficio en SLE y no en SG.
- Por el contrario, los expertos convocados por una Conferencia Europea sobre el Cáncer de Recto (EURECCA), concluyeron que no hay pruebas suficientes sobre el beneficio de la quimioterapia adyuvante después de la QRT preoperatoria para recomendar su uso.

Esta es también una decisión patrimonio del EID, pero en general se recomienda la adyuvancia en el contexto de falta de respuesta a la neoadyuvancia, salvo en casos con características histológicas y una estadificación clínica previa a la neoadyuvancia muy favorables, por ejemplo en tumores bajos cuya indicación fue la preservación del órgano o del aparato esfinteriano.

QT adyuvante luego de TNT

En los pacientes que recibieron TNT con al menos 4 meses de QT se desaconseja la QT adyuvante.

Esquema de QT de elección

Las opciones posibles de QT adyuvante en pacientes que han recibido neoadyuvancia, ya sea con QRT o radioterapia de curso corto incluyen 5FU en bolo modulado con leucovorina, infusión de 5FU más leucovorina, 5FU más leucovorina y oxaliplatino (FOLFOX), o capecitabina más oxaliplatino (CAPOX).

Algunos grupos utilizan rutinariamente un régimen basado en oxaliplatino para todos los pacientes que han recibido neoadyuvancia, independientemente del informe patológico de la resección quirúrgica (yp). Sin embar-

go, parece más razonable el uso de una estrategia de tratamiento adaptada al riesgo. Esto implica la selección de un régimen que contenga oxaliplatino en aquellos pacientes con menores grados de respuesta, ya sea ypT3-4 o N+. Los últimos resultados del ensayo ADORE, avalan la indicación de oxaliplatino para los pacientes con enfermedad en estadios patológicos ypN2.¹⁰⁰ También, deben ser considerados otros factores como el performance status, la presencia de comorbilidades y la preferencia del paciente.

Hay pocos ensayos aleatorizados de fase III comparando diferentes regímenes postoperatorios después de QRT neoadyuvante y, si bien tampoco hay un consenso, suele indicarse un esquema de 5FU más leucovorina o capecitabina, extrapolando la experiencia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon. Al igual que con el cáncer de colon, no se pueden recomendar regímenes que contengan irinotecan.

El papel de los regímenes de mayor intensidad que contienen oxaliplatino (como FOLFOX y CAPOX), aún no se ha definido completamente mediante ensayos de fase III, pero están disponibles los siguientes datos:

- El ensayo ADORE incluyó 321 pacientes con estadios II y III tratados con QRT neoadyuvante.¹⁰⁰ La randomización entre el tradicional esquema de 5FU/leucovorina y FOLFOX se realizó luego de la cirugía, lo cual redujo la deserción. El brazo de pacientes tratados con oxaliplatino mostró a los 74 meses un beneficio significativo en la SLE, pero sin diferencias en la SG y a cambio de una mayor toxicidad. Estos beneficios en la SLE fueron aún más importantes en los pacientes con estadios ypN2 o muy poca respuesta al tratamiento.
- Al menos cinco ensayos publicados han examinado la contribución de oxaliplatino a la QRT neoadyuvante, pero solo dos de los ensayos PETACC y CAO/ARO/AIO-04, compararon oxaliplatino con un esquema de quimioterapia sin esta droga tanto durante la QRT como después de la cirugía.^{188,200} Aunque no hubo diferencias significativas en la SG en ninguno de estos dos estudios, el ensayo CAO/ARO reportó una mejora significativa en la SLE a tres años con oxaliplatino tanto para la QRT preoperatoria como en el entorno adyuvante.
- Un metanálisis, que incluyó los ensayos anteriormente referidos (PETACC-6, CAO/ARO/AIO-04 y ADORE), también concluyó que un régimen que contiene

oxaliplatino podría mejorar la supervivencia libre de enfermedades, aunque con una mayor incidencia de náuseas y vómitos de grado 3 o 4.²⁵⁸ No hubo diferencias significativas en términos de SG, toxicidad hematológica y diarrea.

Guías de recomendación de grupos de expertos

Las guías del NCCN, basadas en el consenso de 2021, para la terapia adyuvante postneoadyuvancia se basan en la etapa clínica inicial y pueden resumirse de la siguiente forma:¹⁵⁹

Los estadios clínicos T1-2N0 no requerirían adyuvancia.

Para pacientes sin metástasis ganglionares en la estadificación clínica las opciones incluyen 5FU más leucovorina, CAPOX o FOLFOX. Esto incluye estadios T3N0 y un MRC libre, pacientes con un MRC comprometido o amenazado, un tumor en estadio T4 o localmente irrecsectable o médicamente inoperable. No obstante, en todos los casos, se prefieren los regímenes que contienen oxaliplatino. En el caso de los pacientes con adenopatías sospechosas en la estadificación clínica se recomienda un régimen a base de oxaliplatino.

Las guías de ESMO, por el contrario, se basan en la estadificación patológica (yp). En estas guías se subraya que no se ha demostrado ningún beneficio para el uso de esquemas de QT adyuvante basados exclusivamente en fluoropirimidinas en el contexto de la neoadyuvancia y que, por el contrario, el agregado de oxaliplatino puede mejorar la SLE, aunque sin beneficios en la SG. La recomendación es tratar a los pacientes en estadios yp III, y a aquellos en estadio yp II de alto riesgo, y que la decisión de indicar un esquema con oxaliplatino debe ser tomada conjuntamente por el EID y el paciente, considerando el riesgo, la toxicidad prevista en cada caso particular y el riesgo de recaída.

Ante tan poca evidencia y disparidad en las recomendaciones, la decisión de usar o no un régimen de quimioterapia basado en oxaliplatino después de la cirugía debe basarse en la estadificación yp, el performance status, la existencia de comorbilidades y también la decisión del paciente.