

Terapia neoadyuvante total (TNT) en el manejo del cáncer de recto localmente avanzado

Guillermo Bannura C.¹

Total neoadjuvant therapy (tnt) in the management of locally advanced rectal cancer

Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery with or without adjuvant chemotherapy has remained the mainstay of treatment of locally advanced rectal cancer (LARC) for the past two decades. Although this regimen has reduced rates of local recurrence to 10% or less, rates of systemic failure are 20 to 30%, leading to a 5-year survival of 70-75%, at best. This situation has led to investigations into the use of total neoadjuvant therapy in the form of induction or consolidation chemotherapy. This review put the focus on final outcomes like overall survival and disease-free survival based on the available prospective and randomized studies about different schemes of TNT.

Key words: coloproctology; rectal cancer treatment; full neoadjuvant therapy; locally advanced rectal cancer.

Resumen

El manejo multimodal del cáncer de recto, localmente avanzado (LARC), se ha convertido en las últimas décadas en el estándar terapéutico de este tipo de tumores, logrando cifras de recidiva local global alrededor del 10%. Sin embargo, las tasas de sobrevida global (OS) y de sobrevida libre de enfermedad (DFS) no superan el 75% en la mayoría de las series, debido a las fallas a distancia. La investigación de nuevas terapias que logren un control efectivo de la enfermedad sistémica se ha focalizado en agregar a la radioterapia pélvica distintos esquemas de quimioterapia en la etapa preoperatoria, es decir, neoadyuvante. En esta revisión se discuten los distintos esquemas denominados genéricamente TNT (*total neoadjuvant therapy*), las ventajas y las limitaciones de este nuevo enfrentamiento del LARC, basado principalmente en los estudios prospectivos y aleatorizados disponibles a la fecha, con foco en los resultados en OS y DFS.

Palabras clave: coloproctología; tratamiento cáncer de recto; terapia neoadyuvante total; cáncer del recto localmente avanzado.

¹Servicio de Cirugía, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Campus Centro, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Recibido el 2022-01-06 y aceptado para publicación el 2022-03-24

Correspondencia a:
gbannura@gtmail.com

Introducción

El manejo multimodal del cáncer del recto localmente avanzado (LARC) se ha consolidado en la medicina occidental como una estrategia eficiente en las últimas tres décadas. La incorporación de la resección total del mesorrecto (TME) y las terapias complementarias a la cirugía, especialmente como neoadyuvancias, es decir, previo a la cirugía, lograron mejorar el control locorregional de la enfermedad, exhibiendo cifras de recidiva local inferiores al 10%^{1,2}. Sin embargo, la sobrevida libre de enfermedad (DFS) y la sobrevida global

(OS) a 5 años en las mejores series no superan los 70% y 75%, respectivamente, lo que significa que alrededor del 30% de los pacientes fallecerán por enfermedad a distancia, con o sin recidiva local³. Ello ha impulsado la búsqueda de nuevas estrategias en el manejo del LARC, lo que se expresa en una multitud de estudios publicados y/o en marcha, que proponen variaciones de los esquemas considerados estándares⁴.

Es necesario conceptualizar algunos términos y referencias en el tratamiento del LARC que, incluso en el ámbito de los especialistas, puede conducir a confusiones.

1. La radioquimioterapia (RQT) o terapia de curso largo es una terapia locorregional, toda vez que la quimioterapia (QT) utilizada en la 1^o y 5^o semana del tratamiento planificado, juega un rol como radiosensibilizador, es decir, intenta hacer más efectiva la radioterapia, pero de ninguna manera tiene un efecto sistémico como tal (la traducción correcta del inglés *chemoradiation* o *chemoradiotherapy* es radioquimioterapia y no al revés, porque el sustantivo es la radioterapia). En la literatura en inglés se utiliza con frecuencia el término *concurrent* QT para referirse a este tipo de QT simultánea a la radioterapia de curso largo con el fin de mejorar su eficacia.
2. En esta revisión se ha utilizado algunas abreviaciones en inglés por la gran difusión que estos conceptos tienen en la literatura especializada y se enfoca, principalmente, en los estudios prospectivos y aleatorizados (RCTs, en inglés).
3. Hay una proliferación de estudios, la mayoría retrospectivos, que estudian *outcomes* tan diversos que la comparación entre ellos es difícil y a veces imposible. Algunos estudios utilizan resultados intermedios como indicadores subrogados (porcentaje de pacientes R0, respuesta patológica completa (RPC), es decir, como predictivos de los resultados finales (sobrevida), lo que permite reducir el tiempo de seguimiento oncológico. Desgraciadamente, la fortaleza estadística y clínica de esta subrogancia no se ha logrado demostrar hasta ahora. Por otra parte, solo un reducido número de ensayos analiza los datos crudos de OS, DFS o variantes de éstos con un tiempo de seguimiento adecuado, indicadores de los resultados oncológicos o finales que es el objetivo principal de esta revisión. Los intervalos entre la terapia neoadyuvante y la cirugía son muy variables y la secuencia de los distintos esquemas son extremadamente disímiles.
4. Hace 5 años se acuñó el concepto de neoadyuvancia total (*total neoadjuvant therapy* o *TNT*), el que inicialmente consideraba sólo terapias de curso largo con QT de inducción (previo a la RQT) o de consolidación (pos-RQT), pero actualmente se incluyen esquemas de radioterapia de curso corto, habitualmente seguido de QT previo a la cirugía TME.
5. Otros aspectos relevantes de la temática, como la morbilidad asociada a la cirugía, la toxicidad aguda y tardía de las terapias, la *compliance* de las mismas y el impacto de las nuevas estrategias en cuanto a la calidad de vida y de una eventual preservación del órgano, están fuera del alcance de este estudio.

Cirugía exclusiva con TME versus radioterapia preoperatoria + TME

A fines del siglo pasado en Suecia, 1.168 pacientes portadores de un LARC fueron randomizados a radioterapia de curso corto con 25 Gy en 5 fracciones seguido a la semana de cirugía radical versus cirugía exclusiva (previo a la introducción del TME como estándar). El trabajo original con un seguimiento a 5 años demostró un claro beneficio de la radioterapia preoperatoria (recidiva local: 11% versus 27%, $p < 0,001$; OS: 58% versus 48%, $p = 0,004$)⁵. El seguimiento de los mismos pacientes con una media de 13 años (extremos 3-15) confirmó posteriormente estos hallazgos⁶. Con un diseño similar, el ensayo RCT multicéntrico alemán aleatorizó 1861 pacientes con un LARC a radioterapia 5 x 5 Gy seguido de TME versus cirugía exclusiva. Con un seguimiento a 12 años, la tasa de recidiva local fue 5% en el grupo irradiado versus 11% en el grupo de cirugía exclusiva ($p < 0,0001$), aunque sin diferencias en la OS global. La radioterapia de curso corto mejoró la tasa de OS sólo en los tumores con un margen circunferencial negativo y en estadio III⁷. En ambos estudios la resonancia magnética (RM) de pelvis no estaba incorporada aún como método de etapificación clínica estándar.

Radioquimioterapia preoperatoria versus posoperatoria

Paralelamente a los estudios que comparaban la radioterapia corta versus el esquema largo, varios estudios retrospectivos mostraban resultados contradictorios respecto de la secuencia de la RQT respecto de la cirugía TME⁸. El año 2004 Sauer⁹ publica un estudio RCT multicéntrico alemán con 823 pacientes aleatorizados a ambos esquemas, confirmando las ventajas de la RQT preoperatoria en términos de recurrencia local (6% vs 13%; $p = 0,006$), aunque no hubo diferencias en cuanto a OS y DFS, lo que se ratificó luego de un seguimiento prolongado de 11 años como promedio¹⁰. En una era previa al uso rutinario de la resonancia magnética (RM) de pelvis, la RQT neoadyuvante se posicionó como un estándar en el manejo del LARC.

Radioterapia preoperatoria de curso corto con cirugía inmediata versus radioquimioterapia (RQT) con cirugía diferida

Dado los antecedentes de estudios retrospectivos sobre la eficacia de la radioterapia corta preoperatoria, lo siguiente fue comparar este esquema con

la RQT de curso largo. Una revisión sistemática y meta-análisis de Zhou¹¹ de 2014 analiza 12 estudios (4 RCTs) sobre 2.187 pacientes en los últimos 15 años. Los esquemas son los estándares y, en forma resumida, comparan los pacientes sometidos a un esquema de curso corto con 25 Gy seguido de cirugía TME a la semana *versus* RQT de curso largo con 45 Gy en 5 semanas y 5FU + leucovorina concurrente en la 1° y 5° semana seguido de cirugía TME diferida entre la 4ª y la 6ª semana. La quimioterapia adyuvante fue opcional y habitualmente se empleó 5FU^{12,13}. Los resultados se aprecian en la Tabla 1. No se incluyen la serie de Eitta¹⁴ por el escaso número de pacientes (total 32) y el estudio de Pettersson¹⁵ que sólo analiza la morbilidad posoperatoria y la *compliance*. Como se puede apreciar claramente, ambos esquemas son equivalentes en cuanto a OS, DFS y recurrencia local, lo que se explicaría por qué las dosis de radioterapia son equivalentes desde un punto de vista radiobiológico. Como era lógico, la RPC fue mayor en los pacientes sometidos al esquema largo RQT con cirugía diferida. Una ventaja adicional del esquema corto sería un menor costo y una mejor *compliance*: en el estudio de Bujko solo el 46% de los pacientes completó la QT posoperatoria *versus* el 30% en el esquema largo (p=0.005). Por ello, algunos autores plantean que el esquema acortado es preferible en los países de menores recursos¹⁶, pero incluido en una estrategia TNT. De esta manera, tanto el esquema largo como el corto son equivalentes y se han utilizado durante 2 décadas como estándares en el manejo del LARC, el primero mayoritariamente en USA y el segundo en Europa. Secundariamente, estos estudios pusieron en duda el rol de la QT adyuvante en LARC, empleada en alre-

dedor del 50% de los pacientes luego del esquema largo y en algunos ensayos multicéntricos como el RAPIDO se plantea como terapia opcional.

Neoadyuvancia total (TNT) *versus* RQT estándar

Considerando el limitado cumplimiento de los esquemas de QT adyuvante planeados (debido a la morbilidad perioperatoria, entre otras causas) y las elevadas tasas de falla a distancia, la estrategia se orientó a potenciar las terapias neoadyuvantes sistémicas en una etapa precoz de la enfermedad, aprovechando la “ventana” entre la radioterapia y la cirugía, intervalo que progresivamente, se incrementó desde 1 semana hasta 16 semanas e incluso más¹⁻³. El objetivo principal de esta terapia sistémica está, teóricamente, destinada al control de las micrometástasis con el fin de incrementar las tasas de OS y DFS. Como beneficio adicional, la TNT busca elevar las tasas de RPC, mejorar la tolerancia al tratamiento y, en lo posible, reducir el tiempo destinado en completar la terapia. De este modo, inicialmente, se agrega el uso del oxaliplatino como un pilar en el tratamiento del LARC, ya utilizado en QT paliativa en estadios IV. La nueva estrategia debía demostrar beneficios oncológicos claros respecto de las 2 terapias estándares, sin aumentar la toxicidad ni afectar los resultados quirúrgicos.

Una revisión sistemática y meta-análisis¹⁷ reciente incluye 8 ensayos RCTs con 2.301 pacientes, la mitad de ellos manejados con TNT *versus* la terapia estándar de RQT (o de curso largo), 4 de ellos con QT de inducción previo a la RQT (n = 717) y 4 con

Tabla 1. LARC: Curso corto de radioterapia con cirugía inmediata *vs* radioquimioterapia con cirugía diferida (RCTs)

Autor, año país	n total <i>Follow up</i> mediana	RPC % Valor p	Recidiva local % Valor p	OS % Valor p	DFS % Valor p	Toxicidad grado 3-4 % Valor p
Bujko ¹² , 2006 Polonia	312 48 m	0,7 vs. 16 < 0,0001	9 vs. 14 0,17	67,2 vs. 66,2 0,96	58,4 vs. 55,6 0,82	10,1 vs. 7,1 0,36
Ngan ¹³ , 2012 Australia	326	1,3 vs. 15,2 0,001	7,5 vs. 4,4 0,24 (3 años)	74 vs. 70 0,62 (5 años)	27 vs. 30 0,92 (5 años)	5,8 vs. 8,2 0,53
Zhou ¹¹ *, 2014 China	2.187	1,2 vs. 11,2	8,6 vs. 10,1	73,5 vs. 69,4	63,4 vs. 57,4	8,4 vs. 6,3
RS y MA		< 0,0001	0,55	0,21	0,22	0,55

*Incluye 4 estudios RCTs y 8 retrospectivos. LARC: cáncer de recto localmente avanzado. RCTs: prospectivos y randomizados. RS: revisión sistemática. MA: meta-análisis. RPC: respuesta patológica completa. OS: sobrevida global. DFS: sobrevida libre de enfermedad.

CIRUGÍA AL DÍA

QT de consolidación pos-RQT (n = 1.584), previo a la cirugía TME. La QT empleada fue FOLFOX (5-FU + oxaliplatino) o XELOX (capecitabina oral + oxaliplatino) en la mayoría de los pacientes, logrando una *compliance* del 92%. Las características demográficas y patológicas de las series no están bien balanceadas y, por ejemplo, el porcentaje de tumores cT4 fluctúa entre 0 y 64%, el margen de resección radial positivo varía entre 0 y 61% y la inclusión de tumores del recto superior va de 0 a 24%. La conclusión de los autores es que las ventajas de la TNT no sólo se aprecian en la tasa de RPC, sino que logra un aumento de la sobrevida a 3 años. Sin embargo, los resultados en cuanto a RPC, DFS y OS son contradictorios, lo que se detalla en la Tabla 2. Se puede apreciar que los regímenes empleados son muy distintos, el intervalo entre la neoadyuvancia y la cirugía radical (TME) es variable y sólo dos estudios comparan el esquema estándar con un es-

quema de RT corta seguido de QT de consolidación. El estudio español¹⁸ y el belga¹⁹ que utilizan QT de inducción en el esquema TNT (XELOX y FOLFOX, respectivamente), no lograron demostrar diferencias en RPC ni en sobrevida. El estudio polaco²¹ agrega 5 dosis de oxaliplatino al esquema de RQT de curso largo versus radioterapia corta más 3 ciclos de QT de consolidación (FOLFOX). Este ensayo, más robusto por el número de pacientes incluidos (n = 541), logró demostrar una diferencia significativa en OS a 3 años (p = 0,046), pero no en la RPC (p = 0,17) ni en la DFS (p = 0,85). La actualización de este ensayo con un seguimiento más prolongado (mediana 7 años) tampoco logró demostrar la superioridad del esquema corto + QT sobre la RQT. A diferencia del estudio inicial que tenía una mediana de seguimiento de 3 años, la OS fue similar al comparar ambos esquemas (HR: 0,90; p = 0,38)²². Los nuevos datos confirmaron además la nula diferencia

Tabla 2. LARC: TNT versus RQT (RCTs).

Autor/Año/País	Brazos de tratamiento	RT Dosis Gy	N	RPC %	DFS %	OS %
Fernández-Martos ¹⁸ (GCR-3) 2010/España	RQT + TME + XELOX	50,4	52	13,5	64	78
	vs. XELOX x 4 + RQT + TME		56	14,3	62	75
Marechal ¹⁹ /2012/Bélgica	RQT (5FU) + TME	45	28	28	ns	ns
	vs. FOLFOX x 2 + RQT + TME		29	25		
Borg ²⁰ (INOVA)/2014/Francia	RQT (5FU-Beva) + TME	45	45	11,4	ns	ns
	vs. FOLFOX + Beva x 2 + RQT + TME		46	23,8*		
Bujko ²¹ /2016/Polonia	RQT + TME	50,4	254	12	52	65
	vs. RT + FOLFOX x 3 + TME	25	261	16	56	73 *
Moore ²⁴ (WAIT)/2017/Australia	RQT + TME	50,4	24	25	ns	ns
	vs. RQT + 5FU x 3 + TME		25	16		
Kim ²⁵ /Corea/2018	RQT + TME	50,4	55	5,8	ns	ns
	vs. RQT + XELOX x 2 + TME		53	13,6*		
Conroy ²⁶ (Prodige 23) 2021/ Francia	RQT + TME + FOLFOX x12	50,4	230	12,1	68,5	87,7
	vs. Folfinrox x 6 + RQT + TME + FOLFOX x 6		231	27,8	75,7*	90,8
Bahadoer ²³ /RAPIDO/2021/ Multicéntrico Europa	RQT + TME + QT 6 m	50,4	450	14,3	69,6	88,8
	vs. RT + XELOX x 6/FOLFOX x 9 + TME	25	462	28,4*	76,3	89,1

RQT: radioquimioterapia. RT: radioterapia. OS: *overall survival*. DFS: *disease free survival*. TME: *total mesorectal excision*. 5FU: 5 fluoruracilo. RCTs: ensayos prospectivos y aleatorios. Beva: bevacizumab. FOLFOX: 5FU + oxaliplatino. Xelox: capecitabina + oxaliplatino. Folfinrox: folfiri + oxaliplatino. ns: no señalado. *p < 0,05.

entre ambos esquemas en cuanto a DFS (HR: 0,95; $p = 0,60$) y recurrencia local (HR: 1,08; $p = 0,65$).

El ensayo multicéntrico europeo RAPIDO²³ mostró una mejor RPC del TNT ($p < 0,05$) sin impactar en la DFS o la OS a 3 años (89,1% *versus* 88,8%; HR: 0,92; $p = 0,59$). Este ensayo enroló sólo paciente, considerados de alto riesgo, a saber, cT4, cN2, EMVI, CRM + y linfonodos laterales positivos en la etapificación preoperatoria. Introduce un nuevo indicador llamado DRTF (*disease-related treatment failure* o falla al tratamiento de la enfermedad) que incluye la recidiva local, las metástasis a distancia, la muerte relacionada con el tratamiento y la aparición de un nuevo cáncer colorrectal, ambos aspectos a considerar cuando se comparan los resultados del RAPIDO con otros ensayos. Con una media de seguimiento de 4,6 años, la tasa de DRTF a 3 años fue 30,4% para la RQT *versus* 23,7% del TNT, lo que alcanza significación estadística ($p = 0,019$; HR: 0,75), al igual que la probabilidad de metástasis a distancia (26,8% *vs.* 20%; $p = 0,0048$). Curiosamente, aunque la tasa de RPC fue 28% en el grupo experimental *versus* 14% en el estándar ($p < 0,001$), la recidiva local fue mayor en el grupo TNT (8,3% *versus* 6%; $p = 0,12$), en contraste con los hallazgos del estudio polaco (22 *vs.* 21%; $p = 0,82$)²¹. La mayor tasa de DRTF en el grupo estándar se debe al mayor número de metástasis a distancia, lo que es plausible en un brazo terapéutico que no recibe QT previo a la cirugía TME.

Otra revisión sistemática y meta-análisis de autores chinos²⁷ incluyen 8 estudios RCTs, 7 de los cuales están considerados en la revisión sistemática anterior, con un número de pacientes similar ($n = 2.196$). Mediante los gráficos tipo *forest plots* que agrupan los estudios según los diferentes *outcomes* medidos, muestran que el TNT mejora la tasa de RPC (HR = 1,77; $p = 0,005$), aunque en 2 de los estudios no hubo diferencia. La QT de consolidación luego de RQT (5 ensayos, 2 con RT de curso corto) logra una mayor RPC que la QT de inducción (3 ensayos) (HR: 1,77; $p = 0,004$). Esta ventaja en RPC de los esquemas TNT sobre la RQT estándar se mantiene sólo al comparar las series con RT de curso corto (OR: 1,91; $p = 0,0003$) y no las técnicas de RQT de curso largo (OR: 1,48; $p = 0,25$). Respecto de las sobrevividas, el TNT muestra ventajas sobre la RQT estándar en cuanto a DFS y DMFS (sobrevida libre de enfermedad metastásica) (HR: 0,83; $p = 0,03$ y HR: 0,81; $p = 0,012$, respectivamente) pero no en OS y LRFS (sobrevida libre de recidiva local) (HR: 0,88; $p = 0,15$ y HR 1,19; $p = 0,15$, respectivamente).

Otra revisión proveniente de Italia, que incorpo-

ra 3 estudios retrospectivos y 25 prospectivos con 3.579 pacientes²⁸, muestra que la tasa global de RPC fue 22,4%, cifra que en 10 estudios comparativos alcanza el 39%. Un estudio chino RCT multicéntrico (STELLAR), recientemente presentado en ASCO 2021²⁹, compara un esquema de radioterapia corta seguida de 4 ciclos de CAPOX con RQT estándar con capecitabina concurrente en 591 pacientes con LARC de recto medio e inferior de acuerdo a la RM con cirugía a las 6 a 8 semanas. La RPC fue 16,6% *versus* 12,3% ($p = 0,134$) y tampoco hubo diferencias significativas en OS y OFS.

Podemos concluir que, efectivamente, el TNT tiene ventajas comparativas en cuanto a tasa de RPC respecto de la RQT estándar, lo que en parte depende del intervalo entre la neoadyuvancia y la cirugía. Sin embargo, no se ha logrado trasladar este beneficio (resultados intermedios) a los indicadores de supervivencia OS y DFS (resultados finales). Es llamativo que ningún ensayo haya comparado la RT corta + QT de consolidación (actualmente aceptado como una estrategia TNT) *versus* el esquema estándar RQT seguido de una QT formal (consolidación) con intervalos semejantes previo a la cirugía TME, lo que es paradójico si los *outcomes* perseguidos son la DFS y la OS (la RQT exclusiva, como ya se comentó, no incluye una QT formal la cual, teóricamente, controlaría las micrometástasis).

Comparación de distintos esquemas TNT.

El ensayo RCT alemán (CA/ARO/AIO-12) comparó 156 pacientes sometidos a un esquema TNT con QT de inducción (3 ciclos de 5-FU, LV, oxaliplatino) seguido de RQT (50,4 Gy con 5-FU + oxaliplatino) y cirugía TME a los 4 meses con 150 pacientes tratados con RQT más QT de consolidación con iguales dosis con un seguimiento inicial a 3 años³⁰. La tasa de RPC fue 17% en el primer grupo comparado con 25% en el esquema de consolidación ($p < 0,001$), aunque el intervalo a la cirugía fue mayor en este grupo (95 días *vs* 45 días), con una menor toxicidad y mayor *compliance*. Posteriormente, el ensayo alemán actualiza los resultados de los mismos pacientes con un mayor seguimiento (mediana de 43 m; extremos 35-60), confirmando una mayor RPC en el grupo de QT de consolidación, sin que se comprometa la OFS (73% en ambos grupos; $p = 0,82$) y una tasa similar de metástasis a distancia (18% *vs* 16%; $p = 0,5$)³¹.

La intensidad de la QT y el intervalo entre la neoadyuvancia y la cirugía fue investigada en un estudio multicéntrico de USA que comparó 4 gru-

pos: a) RQT estándar 5,4 Gy con cirugía TME a las 6 a 8 semanas (sin QT, es decir, no TNT) *versus* 3 esquemas TNT con QT de consolidación; b) RQT estándar + 2 ciclos de FOLFOX6; c) RQT + 4 ciclos de FOLFOX6 y d) RQT + 6 ciclos de FOLFOX6 previos a la cirugía, estudiando específicamente la tasa de RPC y el eventual aumento de la toxicidad al incrementar los ciclos de QT. La tasa de RPC fue de 18%, 25%, 30% y 38%, respectivamente ($p=0,0036$) y no hubo diferencias claras en cuanto a la toxicidad severa (grado 3-4)³². La elevada tasa de RPC con la intensificación de la QT de consolidación luego de RQT podría tener impacto en estrategias de preservación del órgano, lo que se estudió en el ensayo OPRA presentado en el ASCO 2020³³. Pacientes con un cáncer de recto inferior estadios II/III, estadificados mediante RM, fueron randomizados a 4 meses de FOLFOX o CAPEOX + RQT (grupo 1 de inducción) previo a la cirugía TME *versus* RQT seguida de FOLFOX o CAPEOX (grupo 2 de consolidación) seguido de TME. Con un seguimiento a 3 años, los *outcomes* empleados fueron DFS: 78% *vs* 77%; $p = 0,90$, DMFS: 81% *vs* 83%; $p = 0,86$ y OP (*organ preservation*, como alternativa a la RPC o casi completa, susceptible de una política de *watch and wait*): 43% *vs* 58%; $p = 0,01$. La conclusión posible es que con la terapia de consolidación es más probable lograr una estrategia de preservación de órgano que con la de inducción, con tasas de sobrevida similares.

Otra vertiente investigada es utilizar esquemas TNT con QTs distintas a las habituales. El ensayo PRODIGE 23 (Tabla 2)²⁴ empleó un esquema de inducción con Folfirinox (leucovorina, fluoruracilo, irinotecan y oxaliplatino), seguido de RQT y cirugía TME a las 8 semanas *versus* la RQT estándar, mostrando un mayor beneficio en la DFS a 3 años (HR: 0,69; $p = 0,034$) y DMFS (HR: 0,64; $p = 0,017$), una RPC que duplica a la técnica estándar (27% *versus* 12%), aunque sin impacto en la OS (Tabla 2). El estudio chino FOBEAR está reclutando 500 pacientes que serán randomizados a QT de inducción con mFOLFOXIRI + bevacizumab 6 ciclos y RM de control al finalizar la QT. Si hay lesión residual importante (ycT4a/b o compromiso de la MRF), el paciente va a radioterapia previo a la cirugía. En los casos con una mejor respuesta a la neoadyuvancia (ycT0-3 and MRF negativa), el paciente va directamente a cirugía. La otra rama utiliza FOLFOX como inducción seguido de RQT previo a la cirugía TME³⁴. Aún cuando algunos estudios sugieren una mejor OS a 5 años con intensificación de la QT neoadyuvante, ello podría aumentar las complicaciones quirúrgicas³⁵.

Un estudio RCT multicéntrico chino investigó la RPC del LARC en 356 pacientes sometidos a RQT concurrente con capecitabina seguida de QT de consolidación con XELOX (grupo control) *versus* RQT concurrente con capecitabina seguida de QT con irinotecan en dosis de 80 mg/m² para pacientes con genotipo UGT1A111 o 65 mg/m² con genotipo UGT1A1 1 28 (grupo experimental)³⁶. La tasa de RPC fue 15% en el grupo control y 30% en el grupo experimental (RR 1,96; $p = 0,001$), aunque aumentó la toxicidad grado 3-4 en este grupo. Un meta-análisis reciente³⁷ revisa el impacto de agregar oxaliplatino en la terapia neoadyuvante para el manejo del LARC, basado en los resultados de 7 RCTs (ACCORD12, CARO-AIO-04, FOWARC, JIAO, NSABP, PETACC-6 y STAR-01). Compara 3.055 pacientes tratados con el esquema de RQT con 5-FU o capecitabina *versus* 2727 pacientes que recibieron 5-FU + oxaliplatino. Aunque el esquema con oxaliplatino logra una RPC superior (OR: 1,21; $p = 0,002$) y una mejor DFS (HR:0,90; $p = 0,03$), la intensificación de la quimioterapia no muestra un beneficio en OS (HR:0,94; $p = 0,32$) y hay un aumento de la toxicidad grado 3-4.

Conclusiones

A pesar de que en ASCO 2020 se destacó que, por primera vez, 3 estudios RCT demostraban los beneficios del TNT respecto de la RQT estándar, en esta revisión podemos apreciar que en términos de OS y DFS la evidencia es contradictoria.

1. El diseño de estos estudios son distintos y apuntan a diferentes *outcomes*, lo que naturalmente puede afectar los resultados finales. OPRA busca la máxima RPC con fines de preservación del órgano; Prodige 23 introduce la QT de consolidación con irinotecan *versus* FOLFOX, mientras que RAPIDO compara un curso corto de radioterapia + QT de consolidación *versus* el esquema estándar de RQT con QT adyuvante opcional (Tabla 3).
2. Si bien la RPC alcanza significación estadística con ventaja del esquema TNT en la mayoría de los estudios, la OS y OFS a 3 años es variable y no es posible afirmar que estos resultados se vayan a confirmar con un seguimiento adecuado. Los 3 estudios del ASCO 2020 mencionados persiguen objetivos distintos, emplean parámetros disímiles y los resultados expuestos tienen un seguimiento limitado a 3 años, lo que se resume en la Tabla 3.

Tabla 3. Ensayos promisorios con esquemas TNT en LARC

	OPRA³³ n = 324	PRODIGE²⁴ n = 461	RAPIDO²³ n = 920
Brazos de tratamiento	RQT + QT + TME vs. QT + RQT + TME	QT + RQT + TME + QT vs. RQT + TME + QT	Curso corto RT + QT + TME vs. RQT + TME + QT
Objetivo primario	Preservación del órgano	Mejorar RPC, DFS y OS	Reducir DRTF
Radioterapia	50 Gy en 25 fracciones + 4-6 Gy (boost opcional)	50,4 Gy en 28 fracciones	25 Gy en 5 fracciones
Quimioterapia	4 m FOLFOX/CAPOX; 5-FU en infusión continua o capecitabina	Capecitabina con- corriente con RT + 6 ciclos FOLFIRINOX previo a TME + 6 ciclos de FOLFOX o 4 CAPOX vs. 12 ciclos FOLFOX 6 o 8 de CAPOX	Capecitabina con-corriente con RT; 6 ciclos de CAPOX o 9 de FOLFOX vs. 8 ciclos de CAPOX o 12 de FOLFOX
LARC	Estadios II y III	cT3 de riesgo y cT4	Al menos 1 factor de riesgo (T4a/b; EMVI, N2, CRM+, LN grandes)
Resultados a 3 años (sobrevida)	DFS: 78% vs. 77%; p = 0,90	DFS: 75,7% vs. 68,5%; p = 0,034. MFS: 78,8% vs. 71,1%; p < 0,02	MD: 20% vs 26,8%; p < 0,05. DRTF: 23,7 vs 30,4%; p = 0,019.
RPC	Preservación órgano a 3 años: 58% vs. 43%; p = 0,01	RPC: 27,8% vs. 12,1%; p < 0,05	RPC: 28% vs 14%; p < 0,0001

LARC: cáncer de recto localmente avanzado. RQT: radioquimioterapia. QT: quimioterapia. RT: radioterapia. TME: *total mesorectal excision*. RPC: respuesta patológica completa. DFS: *disease-free survival*. OS: *overall survival*. MD: metástasis a distancia. DRTF: *disease-related treatment failure*. EMVI: *extramural vascular invasion*. CRM: *circumferential resection margin*. MFS: *metastasis-free survival*.

- En Chile, por razones estratégicas, cada vez se ha consolidado más el esquema TNT con radioterapia corta seguida de una QT de consolidación con 4 a 9 ciclos de FOLFOX como primera línea. Efectivamente, la mayoría de los pacientes logran un alivio sintomático muy marcado y enfrentan la cirugía radical en mejores condiciones generales.
- En la etapificación local del LARC, se hace imprescindible contar con una RM de calidad previo a la neoadyuvancia y un control preoperatorio idealmente informada, por el mismo especialista.
- El modelo de TNT con QT de consolidación seguida de cirugía radical TME muestra ventajas sobre los esquemas TNT con QT de inducción, lo que debe ser corroborado por estudios randomizados con un seguimiento mayor²⁹⁻³³.
- Paradójicamente, no se ha diseñado un estudio que compare un esquema TNT con radioterapia de curso corto más QT de consolidación *versus* una RQT (de curso largo con QT de sensibilización) seguida de QT de consolidación.
- Aunque promisorios, hasta ahora ninguno de los nuevos esquemas ha cumplido cabalmente con el objetivo primordial de las terapias TNT, vale decir, control de la enfermedad metastásica en una etapa precoz lo que debiera traducirse en una mejora de las tasas de DFS y OS y, eventualmente, facilitar una estrategia no quirúrgica del LARC³⁸.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Bibliografía

- Glynn-Jones R, Wyrwicz L, Tiet, E Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224.
- Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Rectal Cancer, Version 6.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18:806-15. doi: 10.6004/jncn.2020.0032.
- Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers E, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with respectable rectal carcinoma. *Ann Surg*. 2007;246:693-701. doi: 10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce.
- Haddad P, Ghalehtaki R, Saeedian A, Farhan F, Babaei M, Aghili M. Current approaches in intensification of long-course chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a review. *Radiat Oncol J*. 2021;39: 83-90.
- Cedermark B, Dalhberg M, Glimelius B, Pahlman L, Rutqvist LE, Wilking N, Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 1997;336:980-7.
- Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedemark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence. *J Clin Oncol*. 2005;23:5644-50.
- Van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM-K, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:575-82.
- Salem ME, Hartley M, Unger K, Marshall JL. Neoadjuvant combined-modality therapy for locally advanced rectal cancer and its future direction. *Oncology (Williston Park)*. 2016;30:546-62.
- 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.
- Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012;30:1926-33.
- Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS, Chen LX, Xia J, Hu ZD, et al. Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Review Surg Oncol*. 2014;23:211-21.
- Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*. 2006;93:1215-23.
- Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol*. 2012;30:3827-33.
- Eitta MA, El-Wahidi GF, Fouda MA, El-Hak NG, Abo El-Naga EM. Preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer: a prospective randomized study of two different approaches. *J Egypt Natl Cancer Inst*. 2010;22:155-64.
- Pettersson D, Cedemark B, Holm T, Radu C, Pahlman L, Glimelius B, et al. Interim analysis of Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg*. 2010;97:580-7.
- Chakrabarti D, Rajan S, Akhtar N, Qayoom S, Gupta S, Verma M, et al. Short-course radiotherapy with consolidation chemotherapy versus conventionally long-course chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: randomized clinical trial. *Br J Surg*. 2021;108:511-20.
- Riesco-Martínez MC, Fernández-Martos C, Gravalos-Castro C, Espinosa-Olarte P, La Salvia A, Robles-Díaz L, et al. Impact of total neoadjuvant therapy vs. standard chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancers (Basel)*. 2020;12:3655. doi: 10.3390/cancers12123655
- Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, Salud A, Safont M, Massuti B, et al. Phase III, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer. Grupo Cancer de Recto 3 Study. *J Clin Oncol*. 2010;28:859-65.
- Maréchal R, Vos B, Polus M, Delaunoy T, Peeters M, Demetter P, et al. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study. *Ann Oncol*. 2012;23:1525-30.
- Borg C, André T, Manton G, Boudghene F, Mornex F, Maingon P, et al. Pathological response and safety of two neoadjuvant strategies with bevacizumab in MRI-defined locally advanced rectal cancer: a randomized, noncomparative phase II study. *Ann Oncol*. 2014;25:2205-10.
- Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Krynski J, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2016; 27:834-42.
- Cisel B, Pietrzak L, Michalski W, Wirwicz L, Rutkowski A, Kosakowska E, et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol*. 2019;30:1298-303.
- Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CA, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME)

- versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:29-42.
24. Moore J, Price T, Carruthers S, Selva-Nayagam S, Luck A, Thomas M, et al. Prospective randomized trial of neoadjuvant chemotherapy during the "wait period" following preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. Results of the WAIT trial. *Colorectal Dis.* 2017;19:973-9.
 25. Kim SY, Joo J, Kim TW, Hong YS, Kim JE, Hwang IG, et al. A randomized phase 2 trial of consolidation chemotherapy after preoperative chemoradiation therapy versus chemoradiation therapy alone for locally advanced rectal cancer: KCSG CO 14-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101:889-99.
 26. Conroy T, Bosset J-F, Etienne P-L, Rio E, Francois E, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:702-15.
 27. Liu S, Jiang T, Xiao L, Yang S, Liu Q, Gao Y, et al. Total neoadjuvant therapy (TNT) versus standard neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Oncologist* 2021;26:e1555-66.
 28. Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, Sgroi G, Bruschi L, Rausa E, et al. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *Ann Surg.* 2020;271:440-8.
 29. Jin J, Tang Y, Hu C, Cai Y, Zhu Y, Cheng G, et al. A multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR): the final reports. NCT02533271.
 30. Fokas E, Allgäuer M, Polat B, Klautke G, Grabenbauer GG, Fietkau R, et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol.* 2019;37:3212-22. doi: [10.1200/JCO.19.00308](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00308).
 31. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B, Klautke G, Grabenbauer GG, Fietkau R, et al. Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of CAO/ARO/AIO-12 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021 nov 18; e215445. doi: [10.1001/jamaoncol.2021.5445](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5445).
 32. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, Marcet JE, Cataldo PA, Varma MG, et al. Effect of adding mFOLFOX 6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicenter, phase II trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:957-66.
 33. Garcia-Aguilar J, Patil S, Kim J, Yuvai JB, Thompson H, Verjeij F, et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:4008-4008. DOI/ABS/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4008.
 34. Wu X. Neoadjuvant mFOLFOXIRI plus Bevacizumab versus induction FOLFOX followed by concomitant chemoradiotherapy in patients with high-risk locally advanced rectal cancer: Multicenter randomized phase III trial. NCT04215731.
 35. Borg C, Mantion G, Boudghene F, Mornex F, Ghiringhelli F, Adenis A, et al. Efficacy and safety of two neoadjuvant strategies with bevacizumab in MRI-defined locally advanced T3 resectable rectal cancer: final result of a randomized, noncomparative phase 2 INOVA study. *Clin Colorectal Cancer* 2019;18:200-8. e1.
 36. Zhu J, Liu A, Sun X, Liu L, Zhu Y, Zhang T, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of neoadjuvant chemoradiation with capecitabine guided by UGT1A1 status in patients with locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38:4231-9.
 37. Des Guetz G, Landre T, Bollet MA, Mathonnet M, Quero L. Is there a benefit of oxaliplatin in combination with neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer? An updated meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2021;13:6035. DOI: [10.3390/cancers13236035](https://doi.org/10.3390/cancers13236035).
 38. Body A, Prenen H, Lam M, Davies A, Tipping-Smith S, Lum C, Liow E, et al. Neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: recent advances and ongoing challenges. *Clin Colorectal Cancer* 2021;20:29-41.